

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.06.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	43

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021)	18
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erstlinie
2L	Zweitlinie
3L+	Dritt- und Folgelinien
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
Alpha-ID	Identifikationsnummer für Diagnosen
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450 und Isoformen
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision, German Modification
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MATE1	Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1
mg	Milligramm
MID	Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference)
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten in der Teilpopulation
N'	Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NE	Nicht schätzbar (Not Estimable)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
N ^{ZNS}	Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen bzw. Patienten mit messbaren und nichtmessbaren ZNS-Metastasen
PD	Progressive Erkrankung (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
P-gp	P-Glykoprotein
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire C30
QTcF	QT-Interval Corrected According to Fridericia's Formula
RET	Rearranged During Transfection
SD*	Stabile Erkrankung (Stable Disease) für eine Dauer von mindestens 16 Wochen
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Lilly Deutschland GmbH
Anschrift:	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eli Lilly Nederland B.V.
Anschrift:	Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Selpercatinib
Handelsname:	Retsevmo®
ATC-Code:	L01EX22
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46040
Pharmazentralnummer (PZN)	<ul style="list-style-type: none"> • 17533568 • 17533574 • 17533580 • 17533597
ICD-10-GM-Code	<ul style="list-style-type: none"> • C34.- Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet
Alpha-ID	<p>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> • I102593 Bösartige Neubildung einer Bronchiole • I102594 Bronchiogene bösartige Neubildung • I102595 Bösartige Neubildung eines Bronchus • I104492 Tracheobronchiale bösartige Neubildung • I104855 Subpleurale bösartige Neubildung • I104907 Pulmonale bösartige Neubildung • I105741 Bösartige Neubildung der Lingula pulmonis sinistri • I105742 Bösartige Neubildung des Lobus superior pulmonis • I105743 Bösartige Neubildung des Lobus venae azygos • I105744 Bösartige Neubildung des Lobus lingualis pulmonis • I105745 Bösartige Neubildung des Lobus medius

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>pulmonis</p> <ul style="list-style-type: none"> • I105746 Bösartige Neubildung des Lobus inferior pulmonis • I105747 Bösartige Neubildung der Lunge • I106680 Bösartige Neubildung des Hilus pulmonis • I109558 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom • I110813 Plattenepithelkarzinom der Bronchien • I111139 Bronchuskarzinom • I111154 Karzinom des Lungenoberlappens • I111155 Karzinom des Oberlappenbronchus • I116362 Bronchialkarzinom des Hauptbronchus • I116363 Bronchialkarzinom des Mittellappens • I116392 Mehrere Teilbereiche überlappendes Bronchialkarzinom • I116421 Narbenkarzinom der Lunge • I116422 Teerkrebs der Lunge • I116690 NSCLC [Non small cell lung cancer] • I116693 Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom • I16099 Alveolarzellkarzinom • I17811 Plattenepithelkarzinom der Lunge • I17812 Adenokarzinom der Lunge • I17813 Lungenkrebs • I22628 Bronchialkarzinom • I22630 Bronchuskrebs • I24288 Lungenkarzinom • I24593 Bösartige Neubildung des Hauptbronchus • I24594 Krebs des Hauptbronchus • I24595 Karzinom des Hauptbronchus • I25479 Bronchialkarzinom des Unterlappens • I25480 Bronchialkarzinom des Oberlappens • I30009 Lungenkarzinom des Oberlappens • I30010 Pancoast-Tumor • I30011 Bösartige Neubildung des Lungenoberlappens • I30012 Lungenkrebs des Oberlappens • I30013 Bösartige Neubildung des Lungenmittellappens • I30014 Lungenkrebs des Mittellappens
--	--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none">• I30015 Lungenkarzinom des Mittellappens• I30019 Bösartige Neubildung des Lungenunterlappens• I30020 Lungenkrebs des Unterlappens• I30021 Lungenkarzinom des Unterlappens• I30022 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend• I30023 Bronchiolo-alveoläres Adenokarzinom• I30024 Malignom der Bronchien und der Lunge• I30025 Bronchoalveoläres Adenokarzinom• I67012 Bronchioläres Adenokarzinom• I67014 Alveoläres Adenokarzinom• I74251 Alveoläres Karzinom• I74254 Bronchioläres Karzinom• I74342 Bronchiolo-alveoläres Karzinom• I81923 Pancoast-Syndrom• I84703 Bösartige Neubildung der Carina tracheae• I84952 Bösartige Neubildung des Lungenhilus
<p>Alpha-ID: Identifikationsnummer für Diagnosen; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PZN: Pharmazentralnummer</p>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden	21.06.2022	A
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen	11. Februar 2021
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen	11. Februar 2021
MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); RET: Rearranged During Transfection	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b,c,d,e}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	NSCLC 1L: Ohne vorherige systemische Therapie (Erstlinie)	
	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% der Tumorzellen ; Erstlinien-Behandlung.	Pembrolizumab als Monotherapie <i>oder</i> <i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-haltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie)</i>
	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $<$ 50% der Tumorzellen ; Erstlinien-Behandlung.	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <i>oder</i> Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) <i>oder</i> Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie) <i>oder</i> Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b,c,d,e}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		<p><i>oder</i></p> <p><i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie^f</i></p>
	NSCLC 2L: Eine vorherige systemische Therapie (Zweitlinie)	
	<p>NSCLC 2L A: Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC; nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie.</p>	<p>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))</p> <p><i>oder</i></p> <p>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p><i>oder</i></p> <p>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</p> <p><i>oder</i></p> <p>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)</p>
	<p>NSCLC 2L B: Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinien-Therapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie.</p>	<p>Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren)</p> <p><i>oder</i></p> <p>Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)</p> <p><i>oder</i></p> <p>Nivolumab</p> <p><i>oder</i></p> <p>Pembrolizumab (nur für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1%))</p> <p><i>oder</i></p> <p>Atezolizumab</p> <p><i>oder</i></p> <p>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)</p> <p><i>oder</i></p> <p>Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab</p>
	<p>NSCLC 2L C: Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinien-Therapie mit</p>	<p>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie, unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b,c,d,e}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie.	mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin.
	NSCLC 3L+: Mindestens zwei vorherige systemische Therapien (Dritt- und weitere Linien)	
	<u>NSCLC 3L+ A</u> : Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Platin-basierten Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie, unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin.
<p>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L+: Dritt- und Folgelinien; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: Pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score; RET: Rearranged During Transfection; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Für die Population NSCLC 1L basiert die ZVT auf der finalen Niederschrift des Beratungsgespräches vom 08. Dezember 2021.</p> <p>d: Für die Populationen NSCLC 2L A – C basiert die ZVT auf dem G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung vom 02. September 2021.</p> <p>e: Für die Population NSCLC 3L+ A basiert die ZVT auf dem G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung vom 02. September 2021.</p> <p>f: Die vom G-BA festgelegten ZVT wurden um weitere Therapien ergänzt, die aus Sicht des pU als ZVT in Frage kommen.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib in der nach der Indikationserweiterung maßgeblich bewertungsrelevanten Teilpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) und Rearranged During Transfection (RET)-Fusion in der Erstlinie (im Folgenden: NSCLC Erstlinie [1L]) fand am 08. Dezember 2021 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Beratungsanforderung 2021-B-340). Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist in Tabelle 1-6 aufgeführt. In dieser Tabelle wurde die Auflistung der ZVT aus der Niederschrift des G-BA um weitere Therapien ergänzt, die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers (pU) mit Blick auf die aktuell gültigen Behandlungsleitlinien und den derzeitigen Versorgungsalltag als ZVT in Frage kommen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die bereits im Rahmen der vorherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Teilpopulationen (NSCLC Zweitlinie [2L] A – C, NSCLC Dritt- und Folgelinien [3L+] A) wurden die ZVT gemäß dem Beschluss des G-BA vom 02. September 2021 herangezogen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Selpercatinib für Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC ohne vorherige systemische Therapie (NSCLC 1L) erfolgen auf Basis der in diesem Nutzenbewertungsdossier dargestellten Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021. Bei diesen Patienten handelt es sich um die maßgeblich bewertungsrelevante Population für die Nutzenbewertung anlässlich der Indikationserweiterung. Die Teilpopulationen NSCLC 2L A – C und NSCLC 3L+ A wurden bereits im Rahmen des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens bewertet. Aufgrund der grundsätzlichen Übereinstimmung der demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Teilpopulation NSCLC 1L mit denjenigen der Zielpopulation in Deutschland und unter Berücksichtigung der Beteiligung von deutschen und anderen europäischen Studienzentren (Dänemark, Frankreich, Italien, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich) an der Studie LIBRETTO-001 ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Zusätzlich zu den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001 werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse nicht-adjustierter indirekter Vergleiche von Selpercatinib mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen.

Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001

Die Tabelle 1-7 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 in den einzelnen Endpunktkategorien bzw. Endpunkten, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib für die Teilpopulation NSCLC 1L herangezogen werden. Die Darstellung der Ergebnisse der (nicht-adjustierten) indirekten Vergleiche erfolgt im nächsten Abschnitt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021)

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Mortalität	
Medianes Gesamtüberleben (Monate)	NE [95%-KI: 27,93; NE]
12-Monats-Überlebensrate	92,7% [95%-KI: 83,3; 96,9]
24-Monats-Überlebensrate	69,3% [95%-KI: 55,2; 79,7]
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate)	21,95 [95%-KI: 13,83; NE]
12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens	70,6% [95%-KI: 57,8; 80,2]
24-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens	41,6% [95%-KI: 26,8; 55,8]
Tumoransprechen	
Objektive Ansprechrates (CR+PR)	58 (84,1%) [95%-KI: 73,3; 91,8]
Objektive Ansprechrates – ZNS (CR+PR) Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (N ^{ZNS} = 5)	4 (80,0%) [95%-KI: 28,4; 99,5]
Objektive Ansprechrates – ZNS (CR+PR) Patienten mit messbaren und nichtmessbaren ZNS-Metastasen (N ^{ZNS} = 16)	7 (43,8%) [95%-KI: 19,8; 70,1]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) ^a	20,21 [95%-KI: 12,98; NE]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) – ZNS ^a Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (N ^{ZNS} = 5)	9,03 [95%-KI: 5,09; NE]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) – ZNS ^a Patienten mit messbaren und nichtmessbaren ZNS-Metastasen (N ^{ZNS} = 16)	NE [95%-KI: 5,09; NE]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^a	1,81 [95%-KI: 1,71; 1,87]
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen^b	
Fatigue (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	20 (37,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	8 (15,1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Schmerzen (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (11,3)
Übelkeit und Erbrechen (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	11 (20,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (3,8)
Dyspnoe (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (1,9)
Schlaflosigkeit (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (5,7)
Appetitverlust (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	10 (18,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (5,7)
Verstopfung (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (11,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (7,5)
Diarrhö (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (11,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	11 (20,8)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus^b	
Globaler Gesundheitsstatus (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	15 (28,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (3,8)
Physische Funktion (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	14 (26,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (5,7)
Emotionale Funktion (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (7,5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Rollenfunktion (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (3,8)
Kognitive Funktion (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (11,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	12 (22,6)
Soziale Funktion (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	16 (30,2)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (5,7)
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)	
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	69 (100)
CTCAE-Grad < 3, n (%)	19 (27,5)
CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	50 (72,5)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	26 (37,7)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	7 (10,1)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht), n (%)	33 (47,8)
Erkrankung der Leber (therapiebedingt), n (%)	40 (58,0)
Überempfindlichkeit, n (%)	5 (7,2)
Hypertonie, n (%)	31 (44,9)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n (%)	14 (20,3)
<p>1L: Erstlinie; AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Lung Cancer); N^{ZNS}: Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen bzw. Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen; PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD*: Stabile Erkrankung (Stable Disease) für eine Dauer von mindestens 16 Wochen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30; ZNS: Zentrales Nervensystem.</p> <p>a: Bezogen auf die Responder.</p> <p>b: MID von 10 Punkten.</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche

Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche für Patienten der Erstlinie weisen darauf hin, dass eine Behandlung mit Selpercatinib einer Behandlung mit der jeweiligen ZVT beim Gesamtüberleben überlegen ist und bei den Endpunkten progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen statistisch signifikante Vorteile bringt.

Ausblick

Im vorliegenden Anwendungsgebiet läuft derzeit eine randomisierte, kontrollierte Phase 3 Studie (LIBRETTO 431), in der Selpercatinib mit einer Platin-basierten Chemotherapie plus Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab verglichen wird.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	NSCLC 1L ^c	ja
	NSCLC 2L A	Der Zusatznutzen für diese Teilpopulation wurde bereits vom G-BA bewertet ^d
	NSCLC 2L B	Der Zusatznutzen für diese Teilpopulation wurde bereits vom G-BA bewertet ^d
	NSCLC 2L C	Der Zusatznutzen für diese Teilpopulation wurde bereits vom G-BA bewertet ^d
	NSCLC 3L+ A	Der Zusatznutzen für diese Teilpopulation wurde bereits vom G-BA bewertet ^d

1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L+: Dritt- und Folgelinien; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Angabe „ja“ oder „nein“.

c: Die Teilpopulation NSCLC 1L umfasst beide vom G-BA definierte Teilpopulationen der Erstlinie (PD-L1-Expression \geq 50%; PD-L1-Expression < 50%). Die Aufteilung von Patienten nach dem PD-L1-Expressionsstatus ist zwar für die Immunonkologie relevant, jedoch nicht für eine zielgerichtete Therapie, die am RET-Signaltransduktionsweg ansetzt. Der PD-L1-Expressionsstatus wurde in der Studie LIBRETTO-001 nicht erhoben.

d: Der Zusatznutzen von Selpercatinib für diese Teilpopulationen wurde bereits in dem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren beurteilt (G-BA Beschluss vom 02. September 2021). Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 08. Dezember 2021 ausführte, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Type 2 Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Bereits bewertete Anwendungsgebiete werden nicht erneut betrachtet. Da die Teilpopulationen NSCLC 2L A – C und NSCLC 3L+ A jedoch formal zum Anwendungsgebiet gehören, finden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
sie im vorliegenden Dossier der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung. Die Daten zu diesen Teilpopulationen sind in den Anhängen zu Modul 4 dargestellt.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 wurde adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet. Die berücksichtigten Endpunkte sind im vorliegenden Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant; sie wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert. Außerdem weisen die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 eine hohe externe Validität auf und können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Gemäß der Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA entspricht die Studie LIBRETTO-001 der Evidenzstufe IV. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist auf Studienebene von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Dennoch stellt die Studie LIBRETTO-001 derzeit die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Selpercatinib beim fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC dar.

Zusätzlich zu den Daten der Studie LIBRETTO-001 werden auch Ergebnisse indirekter Vergleiche präsentiert. Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche bergen *per se* ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Aus den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001 und unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus den nicht-adjustierten indirekten Vergleichen kann in der Gesamtschau ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für die Teilpopulation NSCLC 1L abgeleitet werden, der aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf einem **Anhaltspunkt** basiert.

Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation NSCLC 1L

Das Lungenkarzinom stellt weltweit die Hauptursache für krebsbedingte Todesfälle dar. Sein häufigster histologischer Subtyp ist das NSCLC. Die Prognose von Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem NSCLC ist ungünstig.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein erheblicher Teil der Patienten mit NSCLC weist Veränderungen in bestimmten Genen auf, die die Onkogenese vorantreiben. In den letzten Jahren wurden immer mehr dieser Treibermutationen identifiziert, und die durch sie kodierte Zielstrukturen werden im Hinblick auf eine selektive Therapie untersucht. So haben die Erkenntnisse über RET-Fusionen beim Lungenkarzinom zu neuen, hochspezifischen Therapeutika mit akzeptablem Sicherheitsprofil geführt. Selpercatinib war das erste zugelassene zielgerichtete Medikament für die Behandlung des fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC. Bis zu der für das vorliegende Dossier bewertungsrelevanten Indikationserweiterung auf die Erstlinie war Selpercatinib für Patienten nach vorheriger systemischer Therapie zugelassen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib wurden in der adäquat geplanten und durchgeführten Studie LIBRETTO-001 evaluiert. In der Studie LIBRETTO-001 zeigte sich bei Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC ohne vorherige systemische Therapie zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 eine sehr hohe 12-Monats-Überlebensrate von 92,7%, auch die 24-Monats-Überlebensrate bewegte sich auf einem hohen Niveau (69,3%). Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht. Zudem verdeutlichen die Raten des progressionsfreien Überlebens (70,6% zu 12 Monaten und 41,6% zu 24 Monaten) und die Dauer des progressionsfreien Überlebens (im Median 21,95 Monate) die klinische Relevanz der Therapie mit Selpercatinib. Die Vorteile im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben spiegeln sich in der hohen Rate von Patienten mit objektivem Tumoransprechen (84,1%) wider. Mit einer medianen Zeit bis zum Ansprechen bei den Respondern von ca. 1,81 Monaten trat der Effekt unter Selpercatinib sehr schnell ein und war langanhaltend. Als sehr positiv ist zudem das bedeutende und langanhaltende intrakranielle Ansprechen zu werten. Für Patienten mit messbaren Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) betrug die objektive Ansprechrates bezogen auf das ZNS 80%.

Einhergehend mit den vorteilhaften Raten des Gesamt- und des progressionsfreien Überlebens zu 12 und zu 24 Monaten wie auch dem hohen Tumoransprechen zeigte ein signifikanter Anteil der Patienten eine klinisch relevante und andauernde Verringerung der Symptomlast, insbesondere der Schmerzen, der Fatigue und der Dyspnoe. Ebenso zeigte sich in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem hohen Anteil der Patienten eine anhaltende Verbesserung, insbesondere der physischen Funktion.

Selpercatinib weist ein akzeptables Sicherheitsprofil auf. Es zeigten sich insgesamt nur wenige Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE). Dies ist darin begründet, dass mit einer Dosisreduktion oder einem vorübergehenden Aussetzen der Einnahme die Behandlung mit Selpercatinib fortgeführt werden kann.

Die indirekten Vergleiche weisen darauf hin, dass Selpercatinib bei Patienten in der Erstlinie hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und Tumoransprechen den ZVT (d. h., zytotoxischer Chemotherapie sowie einer Therapie mit einem Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)/Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie) überlegen ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt mit der Zulassung als belegt. Aufgrund der Seltenheit von RET-Fusionen beim NSCLC und der Schwere der Erkrankung wird bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz einschließlich der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche für Selpercatinib ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht: Unter Selpercatinib ist eine hohe objektive Ansprechrate, verbunden mit einer sehr hohen 12-Monats-Überlebensrate und einer hohen 24-Monats-Überlebensrate zu beobachten. Zudem ist eine klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität zu beobachten. Die niedrige Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE verdeutlicht die gute Verträglichkeit von Selpercatinib.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Lungenkarzinom ist in den deutschsprachigen Ländern bei Männern die zweit- und bei Frauen die dritthäufigste Malignität; 80 – 85% der Lungenkarzinome weisen eine nicht-kleinzellige Histologie auf. Bei deutschen Patienten mit NSCLC liegt die Inzidenz von RET-Fusionen bei knapp 1%. NSCLC mit RET-Fusionen sind mit dem histologischen Subtyp des Adenokarzinoms, einem jüngeren Alter (≤ 60 Jahre) und einer Nichtraucher-Anamnese assoziiert.

Die Mehrzahl der Patienten mit NSCLC weist zum Zeitpunkt der Diagnose eine lokal fortgeschrittene (Stadium IIIB/C) oder metastasierte (Stadium IVA/B) Erkrankung auf. Die Patienten können Tumor-bedingte Symptome (z. B. Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Hämoptyse, Heiserkeit), Metastasen-bedingte Symptome (z. B. Knochenschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel, neurologische Ausfälle, Krampfanfälle, Ikterus) und/oder allgemeine Symptome (z. B. Gewichtsverlust, Schwäche, Fieber) aufweisen.

Für die große Mehrzahl dieser Patienten existiert keine kurative Therapie.

Daten des Tumorregisters München (TRM) zeigen für Patienten mit einem metastasierten NSCLC relative 5-Jahres-Überlebensraten von nur 8%.

In der Gesamtschau handelt es sich bei den Patienten der Zielpopulation um Patienten mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung und einer ungünstigen Prognose.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Patienten mit NSCLC werden initial meist im Stadium IIIB oder IV diagnostiziert; in diesen Stadien ist ein Großteil der Tumoren bereits inoperabel. Tumoren mit einer bestätigten Treibermutation bieten die Möglichkeit einer molekular stratifizierten Therapie.

Bislang wurden Patienten mit einem fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC im Einklang mit der Leitlinie – unabhängig vom Mutationsstatus – mit Platin-basierter Chemotherapie und/oder Immuncheckpoint-Inhibitoren (PD-1/PD-L1 Antikörpern) behandelt. Der moderate klinische Nutzen und die signifikante Toxizität, die unter diesen Therapeutika beobachtet werden, unterstreichen die Notwendigkeit, mit neuen, zielgerichteten Wirkstoffen die konstitutiv aktivierte RET-Kinase selektiv und wirksam zu hemmen.

Der Paradigmenwechsel bei der Therapie des NSCLC, basierend auf der Identifikation sämtlicher Treibermutationen vor Therapiebeginn, wurde durch die verbesserten Ergebnisse unter zielgerichteten Wirkstoffen forciert.

Insgesamt bietet der hochspezifische RET--Inhibitor Selpercatinib

- mit klinisch bedeutsamen Ansprechraten in allen Therapielinien,
- mit konsistenten Ergebnissen zur klinischen Wirksamkeit über eine Vielzahl patientenrelevanter Endpunkte hinweg und
- mit einem akzeptablem Sicherheitsprofil, das spezifisch für RET-Inhibitoren ist und somit das Risiko für Nebenwirkungen reduziert,

eine relevante Behandlungsoption für Patienten mit einem fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, sowohl mit als auch ohne vorherige systemische Therapie.

Mit Selpercatinib steht damit für die Behandlung von Patienten mit dem selten auftretenden RET-Fusions-positivem NSCLC in allen Therapielinien ein wirksames und verträgliches Medikament der Präzisionsonkologie zur Verfügung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	NSCLC 1L ^b	114 – 228
	NSCLC 2L A ^c	42 – 105 ^d <i>(Diese Teilpopulationen wurden bereits vom G-BA bewertet, werden aber der Vollständigkeit halber hier mitgeführt)</i>
	NSCLC 2L B ^c	
	NSCLC 2L C ^c	
	NSCLC 3L+ A ^c	4 – 10 ^d <i>(Diese Teilpopulation wurde bereits vom G-BA bewertet, wird aber der Vollständigkeit halber hier mitgeführt)</i>

1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L+: Dritt- und Folgelinien; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Teilpopulation NSCLC 1L umfasst beide vom G-BA definierte Teilpopulationen der Erstlinie (PD-L1-Expression $\geq 50\%$; PD-L1-Expression $< 50\%$). Die Aufteilung von Patienten nach dem PD-L1-Expressionsstatus ist zwar für die Immunonkologie relevant, jedoch nicht für eine zielgerichtete Therapie, die am RET-Signaltransduktionsweg ansetzt. Der PD-L1-Expressionsstatus wurde in der Studie LIBRETTO-001 nicht erhoben. Daher werden die beiden Teilpopulationen hier nicht getrennt dargestellt. Eine ergänzende Herleitung der Patientenzahlen nach PD-L1-Expression findet sich in Modul 3.

c: Für diese Teilpopulationen liegt bereits ein G-BA Beschluss vom 02. September 2021 vor. Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 08. Dezember 2021 ausführte, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Type 2 Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Bereits bewertete Anwendungsgebiete werden nicht erneut betrachtet. Da die Teilpopulationen NSCLC 2L A – C und NSCLC 3L+ A jedoch formal zum Anwendungsgebiet gehören, finden sie im vorliegenden Dossier der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung.

d: Für diese Teilpopulation wurden die Patientenzahlen basierend auf den aktuellen und neu identifizierten Daten zu der Schätzung der Patientenzahlen aktualisiert.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	NSCLC 1L ^b	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) ohne vorherige systemische Therapie	Nicht quantifizierbar.	114 – 228
	NSCLC 2L A	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC nach einer Erstlinien-Therapie (Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie, Chemotherapie oder PD-1/PD-L1-Antikörper mit einer Platin-basierten Chemotherapie)	Der Zusatznutzen wurde bereits vom G-BA bewertet: Nicht belegt. <i>(Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen)</i> ^c	42 – 105 ^{d,e}
	NSCLC 2L B			
	NSCLC 2L C			
NSCLC 3L+ A	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Platin-basierten Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).	Der Zusatznutzen wurde bereits vom G-BA bewertet: Nicht belegt. <i>(Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen)</i> ^c	4 – 10 ^{d,e}	

1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L+: Dritt- und Folgelinien; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Teilpopulation NSCLC 1L umfasst beide vom G-BA definierte Teilpopulationen der Erstlinie (PD-L1-Expression $\geq 50\%$; PD-L1-Expression $< 50\%$). Die Aufteilung von Patienten nach dem PD-L1-Expressionsstatus ist zwar für die Immunonkologie relevant, jedoch nicht für eine zielgerichtete Therapie, die am RET-Signaltransduktionsweg ansetzt. Der PD-L1-Expressionsstatus wurde in der Studie LIBRETTO-001 nicht erhoben. Daher werden die beiden Teilpopulationen hier nicht getrennt dargestellt. Eine ergänzende Herleitung der Patientenzahlen nach PD-L1-Expression findet sich in Modul 3.

c: Beschluss des G-BA vom 02. September 2021.

d: Für diese Teilpopulationen liegt bereits ein G-BA Beschluss vom 02. September 2021 vor. Wie der G BA im Beratungsgespräch vom 08. Dezember 2021 ausführte, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Type 2 Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Bereits bewertete Anwendungsgebiete werden nicht erneut betrachtet. Da

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
<p>die Teilpopulationen jedoch formal Gegenstand des Anwendungsgebietes sind, finden diese im vorliegenden Modul der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung.</p> <p>e: Für diese Teilpopulation wurden die Patientenzahlen basierend auf den aktuellen und neu identifizierten Daten zu der Schätzung der Patientenzahlen aktualisiert.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	NSCLC 1L ^b	Unter 50 kg: 127.374,96 € Ab 50 kg: 169.382,39 €
	NSCLC 2L A ^c	
	NSCLC 2L B ^c	
	NSCLC 2L C ^c	
	NSCLC 3L+ A ^c	
<p>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L+: Dritt- und Folgelinien; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Teilpopulation NSCLC 1L umfasst beide vom G-BA definierte Teilpopulationen der Erstlinie (PD-L1-Expression $\geq 50\%$; PD-L1-Expression $< 50\%$). Die Aufteilung von Patienten nach dem PD-L1-Expressionsstatus ist zwar für die Immunonkologie relevant, jedoch nicht für eine zielgerichtete Therapie, die am RET-Signaltransduktionsweg ansetzt. Der PD-L1-Expressionsstatus wurde in der Studie LIBRETTO-001 nicht erhoben. Daher werden die beiden Teilpopulationen hier nicht getrennt dargestellt.</p> <p>c: Für diese Teilpopulationen liegt bereits ein G-BA Beschluss vom 02. September 2021 vor. Wie der G BA im Beratungsgespräch vom 08. Dezember 2021 ausführte, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Type 2 Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Bereits bewertete Anwendungsgebiete werden nicht erneut betrachtet. Da die Teilpopulationen jedoch formal Gegenstand des Anwendungsgebietes sind, finden diese im vorliegenden Modul der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	NSCLC 1L	<i>Monotherapie mit Pembrolizumab</i>		
		Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	101.081,30 €
A	NSCLC 1L	<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie</i>		
		Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	101.081,30 €
		+ Pemetrexed		10.911,71 € – 10.960,91 €
		+ Cisplatin		5.463,15 € – 5.556,19 €
		Gesamt		117.456,15 € – 117.598,39 €
		Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	101.081,30 €
		+ Pemetrexed		10.911,71 € – 10.960,91 €
		+ Carboplatin		9.595,93 €
		Gesamt		121.588,93 € – 121.638,13 €
		A	NSCLC 1L	<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer			5.463,15 € – 6.034,86 €
+ Vinorelbin				7.799,34 € – 8.769,53 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Gesamt	PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	13.262,49 € – 14.325,73 €
		Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	5.463,15 € – 6.034,86 €
		+ Gemcitabin		11.300,26 €
		Gesamt		16.763,40 € – 16.856,44 €
		Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	5.463,15 € – 5.556,19 €
		+ Docetaxel		20.746,37 €
		Gesamt		26.209,52 € – 26.302,55 €
		Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	5.727,45 € – 5.820,49 €
		+ Paclitaxel		19.945,06 €
		Gesamt		25.672,52 € – 25.765,55 €
		Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	5.727,45 € – 5.820,49 €
		+ Pemetrexed ^b		10.911,71 € – 10.960,91 €
		Gesamt		16.374,86 € – 16.517,10 €
A	NSCLC 1L	<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>		
		Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	9.595,93 €
		+ Vinorelbin		7.799,34 € – 8.769,53 €
		Gesamt		17.395,27 € – 18.365,46 €
		Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	9.595,93 €
		+ Gemcitabin		11.300,26 €
		Gesamt		20.896,18 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	9.595,93 €
		+ Docetaxel		20.746,37 €
		Gesamt		30.342,29 €
		Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	9.595,93 €
		+ Paclitaxel		19.945,06 €
		Gesamt		29.540,99 €
		Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	9.595,93 €
		+ Pemetrexed ^b		10.911,71 € – 10.960,91 €
		Gesamt		20.507,63 € – 20.556,84 €
		Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	9.595,93 €
		+ nab-Paclitaxel		41.770,96 €
		Gesamt		51.366,89 €
A	NSCLC 1L	<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel</i>		
		Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	101.081,30 €
		+ Pemetrexed		10.911,71 € – 10.960,91 €
		+ Cisplatin		5.463,15 € – 5.556,19 €
		Gesamt		117.456,15 € – 117.598,39 €
		Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen;	101.081,30 €
		+ Pemetrexed		10.911,71 € – 10.960,91 €
		+ Carboplatin		9.595,93 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Gesamt	Erstlinien-Behandlung	121.588,93 € – 121.638,13 €
		Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	101.081,30 €
		+ Pemetrexed		10.911,71 € – 10.960,91 €
		+ Carboplatin		9.595,93 €
		+ Paclitaxel		19.945,06 €
		Gesamt		141.534,00 € – 141.583,20 €
		Pembrolizumab		Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung
		+ Pemetrexed	10.911,71 € – 10.960,91 €	
		+ Carboplatin	9.595,93 €	
		+ nab-Paclitaxel	41.508,22 €	
		Gesamt	163.097,15 € – 163.146,36 €	
A	NSCLC 1L	<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</i>		
		Gemcitabin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	10.619,70 €
		Vinorelbin		11.676,60 € – 13.129,10 €
A	NSCLC 1L	<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie</i>		
		Nivolumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	81.664,03 €
		+ Ipilimumab		58.041,62 €
		+ Cisplatin		627,95 € – 638,64 €
		+ Pemetrexed		1.254,44 € – 1.260,10 €
		Gesamt		142.063,06 € – 142.068,72 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Nivolumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	81.664,03 €
		+ Ipilimumab		58.041,62 €
		+ Carboplatin		1.102,98 €
		+ Pemetrexed		1.254,44 € – 1.260,10 €
		Gesamt		142.063,06 € – 142.068,72 €
		Nivolumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	81.598,34 €
		+ Ipilimumab		58.041,62 €
		+ Carboplatin		1.102,98 €
		+Paclitaxel		2.292,54 €
		Gesamt		143.035,48 €
A	NSCLC 2L A ^c	<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>		
		Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	5.463,15 € – 6.034,86 €
		+ Vinorelbin		7.799,34 € – 8.769,53 €
		Gesamt		13.262,49 € – 14.804,39 €
		Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	5.463,15 € – 6.034,86 €
		+ Gemcitabin		11.300,26 €
		Gesamt		14.791,29 € – 14.884,33 €
		Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	5.463,15 € – 6.034,86 €
		+ Docetaxel		20.746,37 €
		Gesamt		26.209,52 € – 26.302,55 €
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC	5.727,45 € – 5.820,49 €		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		+ Paclitaxel	und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1- Antikörper als Monotherapie	19.945,06 €
		Gesamt		25.672,52 € – 25.765,55 €
		Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1- Antikörper als Monotherapie	5.463,15 € – 5.556,19 €
		+ Pemetrexed ^b		10.911,71 € – 10.960,91 €
		Gesamt		16.374,86 € – 16.517,10 €
A	NSCLC 2L A ^c	<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>		
		Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1- Antikörper als Monotherapie	9.595,93 €
		+ Vinorelbin		7.799,34 € – 8.769,53 €
		Gesamt		17.395,27 € – 18.365,46 €
		Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1- Antikörper als Monotherapie	9.595,93 €
		+ Gemcitabin		11.300,26 €
		Gesamt		21.163,79 €
		Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1- Antikörper als Monotherapie	9.595,93 €
		+ Docetaxel		20.746,37 €
		Gesamt		30.342,29 €
		Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1- Antikörper als Monotherapie	9.595,93 €
		+ Paclitaxel		19.945,06 €
		Gesamt		29.540,99 €
		Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1- Antikörper als Monotherapie	9.595,93 €
		+ Pemetrexed ^b		10.911,71 € – 10.960,91 €
		Gesamt		20.507,63 € – 20.556,84 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	9.595,93 €
		+ nab-Paclitaxel		41.770,96 €
		Gesamt		51.366,89 €
A	NSCLC 2L A ^c	<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</i>		
		Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	10.619,70 €
		Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	11.779,71 € – 13.129,10 €
A	NSCLC 2L B ^c	Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	20.746,37 €
		Pemetrexed ^b	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	10.911,71 € – 10.960,91 €
		Nivolumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	81.664,03 €
		Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	101.081,30 €
		Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	69.137,86 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	NSCLC 2L B ^c	Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	20.746,37 €
		+ Nintedanib		31.956,14 €
		Gesamt		52.702,51 €
A	NSCLC 2L B ^c	Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	20.746,37 €
		+ Ramucirumab		58.409,02 €
		Gesamt		79.155,38 €
A	NSCLC 2L C ^c	<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie</i>		
A	NSCLC 2L C ^c	Afatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie	30.774,58 €
A	NSCLC 2L C ^c	Pemetrexed ^b	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie	10.911,71 € – 10.960,91 €
A	NSCLC 2L C ^c	Erlotinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie	9.109,55 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	NSCLC 2L C ^c	Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie	20.746,37 €
A	NSCLC 2L C ^c	Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie	20.746,37 €
		+ Ramucirumab		58.409,02 €
		Gesamt		79.155,38 €
A	NSCLC 2L C ^c	Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie	20.746,37 €
		+ Nintedanib		31.956,14 €
		Gesamt		52.702,51 €
A	NSCLC 2L C ^c	Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie	11.676,60 € – 13.129,10 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	NSCLC 3L+ A ^c	<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand</i>		
A	NSCLC 3L+ A ^c	Afatinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Platin-basierten Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).	30.774,58 €
A	NSCLC 3L+ A ^c	Pemetrexed ^b	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Platin-basierten Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).	10.911,71 € – 10.960,91 €
A	NSCLC 3L+ A ^c	Erlotinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Platin-basierten Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).	9.109,55 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	NSCLC 3L+ A ^b	Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Platin-basierten Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).	20.746,37 €
A	NSCLC 3L+ A ^c	Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Platin-basierten Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).	20.746,37 €
		+ Ramucirumab		58.409,02 €
		Gesamt		79.155,38 €
A	NSCLC 3L+ A ^c	Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Platin-basierten Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).	20.746,37 €
		+ Nintedanib		31.956,14 €
		Gesamt		52.702,51 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	NSCLC 3L+ A ^c	Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Platin-basierten Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).	11.676,60 € – 13.129,10 €
<p>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L+: Dritt- und Folgelinien; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: außer bei plattenepithelialer Histologie</p> <p>c: Für diese Teilpopulationen liegt bereits ein G-BA Beschluss vom 02. September 2021 vor. Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 08. Dezember 2021 ausführte, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Type 2 Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Bereits bewertete Anwendungsgebiete werden nicht erneut betrachtet. Da die Teilpopulationen NSCLC 2L A – C und NSCLC 3L+ A jedoch formal zum Anwendungsgebiet gehören, finden sie im vorliegenden Dossier der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Selpercatinib beziehen sich auf alle vorliegenden Anwendungsgebiete.

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

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

Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Selpercatinib ist zur oralen Einnahme bestimmt.

Die empfohlene, gewichtsabhängige Dosis von Selpercatinib ist:

- weniger als 50 Kilogramm (kg): 120 Milligramm (mg) zweimal täglich
- 50 kg oder mehr: 160 mg zweimal täglich.

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

Die engmaschige Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist wichtig. Die Spiegel der Alaninaminotransferase (ALT) und der Aspartataminotransferase (AST) sollten vor Beginn der Therapie mit Selpercatinib überprüft werden.

Der Blutdruck der Patienten sollte vor und während der Behandlung mit Selpercatinib überwacht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bevor eine Therapie mit Selpercatinib begonnen wird, sollten Patienten ein QT-Intervall Corrected According to Fridericia's Formula (QTcF)-Intervall von ≤ 470 Millisekunden (ms) und Serum-Elektrolyte im Normbereich aufweisen. Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden. Das QT-Intervall sollte mit Hilfe von Elektrokardiogrammen häufiger bei Patienten überwacht werden, die eine Behandlung mit Begleitmedikamenten benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.

Spezielle Notfallmaßnahmen sind nicht vorgesehen.

Selpercatinib wird vorwiegend durch Cytochrom P450 (CYP) 3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Selpercatinib vermieden werden. Eine parallele Verabreichung mit empfindlichen CYP2C8- und CYP3A4-Substraten sollte vermieden werden.

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

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

Selpercatinib inhibiert den renalen Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1-Transporter (MATE1). *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.