

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

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

Stand: 29.06.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	16
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	19
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	19
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	21
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	21
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	55
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	57
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	90
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	120
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	132
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	175
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	192
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	193
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	193
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	197
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	197
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	202
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	203
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	203
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	205
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	206
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	206
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	207
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	209

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion).....	12
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung gemäß TNM-Klassifikation (8. Auflage).....	24
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung von Lungenkarzinomen nach der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (8. Auflage)	26
Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Bronchien und der Lunge (C34) in den Jahren von 2012 bis 2018.....	34
Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Bronchien, der Lunge oder der Trachea in den Jahren von 2012 bis 2018.....	36
Tabelle 3-6: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (C33-C44) in den Jahren 2023 bis 2028.....	37
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-8: Anteil der Patienten mit NSCLC	42
Tabelle 3-9: Anteil der NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV	44
Tabelle 3-10: Herleitung von NSCLC-Patienten aus früheren Stadien mit Progress	45
Tabelle 3-11: Anteil der NSCLC-Patienten, die eine systemische Erstlinien-Therapie erhalten	46
Tabelle 3-12: Anteil der NSCLC-Patienten mit bestehender Fusion der RET-Kinase.....	47
Tabelle 3-13: Anteile verschiedener Erstlinien-Therapie bei Patienten mit NSCLC	50
Tabelle 3-14: Anteile von Patienten mit NSCLC und einer Zweitlinientherapie	51
Tabelle 3-15: Anteile von Patienten mit NSCLC und einer Drittlinientherapie	52
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	55
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	83
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	90
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	120
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	132
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	150
Tabelle 3-23 Kosten pro Einheit – Dexamethason (8 mg/Tag)	152

Tabelle 3-24 Kosten pro Einheit – Folsäure (400 bis 800 µg/Tag).....	153
Tabelle 3-25 Kosten pro Einheit – Vitamin B12 (1.000 µg/Tag)	154
Tabelle 3-26 Kosten pro Einheit – Dexamethason (40 mg/Tag)	154
Tabelle 3-27 Kosten pro Einheit – Dimetindenmaleat (8 mg/Tag).....	155
Tabelle 3-28: Kosten pro Einheit – Diurese mit Mannitol (37,5 g/Tag).....	156
Tabelle 3-29 Kosten pro Einheit – Hydrierung: Natriumchlorid (3 – 4,4 l/Tag).....	156
Tabelle 3-30: Kosten pro Einheit – Diurese mit Mannitol (37,5 g/Tag).....	157
Tabelle 3-31 Kosten pro Einheit – Hydrierung: Natriumchlorid (3 – 4,4 l/Tag).....	158
Tabelle 3-32 Kosten pro Einheit – Dexamethason (40 mg/Tag)	159
Tabelle 3-33 Kosten pro Einheit – Dimetindenmaleat (8 mg/Tag).....	159
Tabelle 3-34 Kosten pro Einheit – Dexamethason (8 mg/Tag)	160
Tabelle 3-35 Kosten pro Einheit – Folsäure (400 bis 800 µg/Tag).....	160
Tabelle 3-36 Kosten pro Einheit – Vitamin B12 (1.000 µg/Tag)	161
Tabelle 3-37: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	164
Tabelle 3-38: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	176
Tabelle 3-39: Empfehlungen zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung bei unerwünschten Ereignissen	198
Tabelle 3-40: Empfohlene Dosisanpassungen bei unerwünschten Ereignissen.....	198
Tabelle 3-41: Zusammenfassung der routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC	203
Tabelle 3-42: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“	205
Tabelle 3-43: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	207

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Inzidenz von spezifischen genetischen Veränderungen beim NSCLC.	28
Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022 (je 100.000 Personen, alter Europastandard).....	35
Abbildung 3-3: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
1L	Erstlinie
2L	Zweitlinie
3L+	Dritt- und Folgelinien
Abs.	Absatz
Abzgl.	Abzüglich
ADT	Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V.
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
CCDC6	Coiled-Coil Domain Containing 6
cm	Centimeter
CRISP	Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CYP	Cytochrom P450 und Isoformen
DCO	Death Certificate Only
Dfl.	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm

Abkürzung	Bedeutung
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURD	European Union Reference Date
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Aminotransferase)
HER2	Human Epidermal Growth Factor 2
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision, German Modification
Indel	Insertion und Deletion
Inf.	Infusion
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
JAK	Januskinase
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KIF5B	Kinesin Family Member 5B
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
l	Liter
Lsg.	Lösung
M	Fernmetastasen
m ²	Quadratmeter

Abkürzung	Bedeutung
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MATE1	Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1
MET	Mesenchymal Epithelial Transition
mg	Milligramm
MKI	Multikinase-Inhibitor
ml	Milliliter
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
N	Befallene regionale Lymphknoten
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
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
P-gp	P-Glykoprotein
pH	Pondus Hydrogenii
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PKA/PKC	Proteinkinase A/C
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Carcinoma)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire C30
QTcF	QT-Interval Corrected According to Fridericia's Formula
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Abkürzung	Bedeutung
RET	Rearranged During Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risiko-Management-Plan
ROS1	V-ros UR2 Sarcoma Virus Oncogene Homolog 1
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
T	Tumorausdehnung (des Primärtumors)
TLK	Tumorregister Lungenkarzinom
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for Internationale Contre le Cancer
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
ZfKD	Zentrum 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 wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem (RET – rearranged during transfection) nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) [1], die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Das Anwendungsgebiet wird im Folgenden kurz als „Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion“ bezeichnet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Das betrachtete Anwendungsgebiet gliedert sich in mehrere Teilanwendungsgebiete und damit korrespondierenden Teilpopulationen. Für diese Aufteilung ist die betrachtete Therapielinie das entscheidende Kriterium. Es ergeben sich sieben Teilpopulationen, welche in Tabelle 3-1 dargestellt sind. Jeder dieser Teilpopulationen ist, soweit relevant, eine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zugeordnet. Die in Tabelle 3-1 als ZVT aufgeführten Therapien stellen unabhängig vom Vorhandensein einer Treibermutation Therapieoptionen beim fortgeschrittenen NSCLC dar. Grundlage für die Wahl der ZVT waren Informationen aus Gesprächen mit dem G-BA und der G-BA Beschluss des vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens vom 02. September 2021. Entsprechende Erläuterungen finden sich in Abschnitt 3.1.2.

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

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b,c}	Beschreibung der Population
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	<ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab als Monotherapie <i>oder</i> - <i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie)^d</i> 	<p>Patienten, die mit Selpercatinib als Monotherapie in der Erstlinie behandelt wurden.</p> <p>Diese Patientenpopulation war bisher nicht Gegenstand einer Nutzenbewertung. Es handelt sich um die maßgeblich bewertungsrelevante Teilpopulation für die Nutzenbewertung nach der Indikationserweiterung. Die Studie LIBRETTO-001 ist auch für diese Patientenpopulation die pivotale Studie.</p> <p>Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Dossier erfolgt für diese Teilpopulation.</p>
Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> - 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) 	

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b,c}	Beschreibung der Population
	<p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie^d</i> 	
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>	<ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) 	<p>Patienten, die mit Selpercatinib als Monotherapie in der Zweitlinie nach vorheriger systemischer Therapie (PD-1/PD-L1-Antikörper und/oder zytotoxische Chemotherapie) behandelt wurden.</p> <p>Für diese Population wurde bereits am 15. Juni 2021 die Nutzenbewertung des G-BA basierend auf den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001 veröffentlicht, mit entsprechender Beschlussfassung am 02. September 2021 [2; 3]. Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 08. Dezember 2021 ausführte, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffes Selpercatinib anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Type 2 Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Bereits bewertete Anwendungsgebiete werden nicht erneut betrachtet [4].</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird geprüft, ob für die bereits bewerteten Teilpopulationen aktuellere nutzenbewertungsrelevante</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>	<ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivolumab <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab (nur für Patienten mit 	<p>Im vorliegenden Dossier wird geprüft, ob für die bereits bewerteten Teilpopulationen aktuellere nutzenbewertungsrelevante</p>

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b,c}	Beschreibung der Population
	PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1%) <i>oder</i> - Atezolizumab <i>oder</i> - Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie) <i>oder</i> - Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab	Evidenz vorliegt als jene, welche bereits im Dossier vom 15. März 2021 dargestellt wurde.
NSCLC 2L C: Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie.	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie, unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin.	
NSCLC 2L D: Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinien-Therapie mit einer systemischen Therapie, die nicht aus einer Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper, zytotoxischen Chemotherapie oder PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie bestand.	Nicht vergeben. ^e	Patienten, die mit Selpercatinib als Monotherapie in der Zweitlinie nach vorheriger systemischer Therapie (<u>ausgeschlossen</u> : PD-1/PD-L1-Antikörper, zytotoxische Chemotherapie, PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie) behandelt wurden. Diese theoretische Teilpopulation wurde in anderen, vergleichbaren Nutzenbewertungsverfahren nicht benannt ^e , es findet daher im Folgenden keine Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Selpercatinib in dieser Population statt.
NSCLC 3L+: Mindestens zwei vorherige systemische Therapien (Dritt- und weitere Linien)		
NSCLC 3L+ A: Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie	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	Patienten, die mit Selpercatinib als Monotherapie in der Drittlinie bzw. in weiteren Linien nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (sequenzielle

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b,c}	Beschreibung der Population
<p>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).</p>	<p>Vinorelbin.</p>	<p>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), behandelt wurden.</p> <p>Für diese Population wurde bereits am 15. Juni 2021 die Nutzenbewertung des G-BA basierend auf den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001 veröffentlicht, mit entsprechender Beschlussfassung am 02. September 2021 [2; 3].</p> <p>Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 08. Dezember 2021 ausführte, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffes Selpercatinib anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Type 2 Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Bereits bewertete Anwendungsgebiete werden nicht erneut betrachtet [4].</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird geprüft, ob für die bereits bewerteten Teilpopulationen aktuellere, nutzenbewertungsrelevante Evidenz vorliegt als jene, welche bereits im Dossier vom 15. März 2021 dargestellt wurde.</p>
<p>NSCLC 3L+ B: Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach anderen systemischen Therapien (außer sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Platin-basierten Chemotherapie in Erst-</p>	<p>Nicht vergeben.^e</p>	<p>Patienten, die mit Selpercatinib als Monotherapie in der Dritt- bzw. weiteren Linien nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (<u>ausgeschlossen</u>: sequenzielle 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]), behandelt wurden.</p>

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b,c}	Beschreibung der Population
und Zweitlinie, [unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde]).		Diese theoretische Teilpopulation wurde in anderen, vergleichbaren Nutzenbewertungsverfahren nicht benannt ^e , es findet daher keine Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Selpercatinib in dieser Population statt.
<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; TPS: Tumor Proportion Score; RET: Rearranged During Transfection; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>a: Für die Population NSCLC 1L basiert die ZVT auf der finalen Niederschrift des Beratungsgespräches vom 08. Dezember 2021 [4].</p> <p>b: Für die Populationen NSCLC 2L A – C basiert die ZVT auf dem G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung vom 02. September 2021 [2].</p> <p>c: Für die Population NSCLC 3L+ A basiert die ZVT auf dem G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung vom 02. September 2021 [2].</p> <p>d: Die vom G-BA festgelegten ZVT wurden um weitere Therapien ergänzt, die aus Sicht des pU als ZVT in Frage kommen.</p> <p>e: Im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pralsetinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+) wurde diese Teilpopulation nicht vom G-BA bestimmt [5]. Es wird daher für diese theoretische Teilpopulation keine ZVT bestimmt.</p>		

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).

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib in der nach der Indikationserweiterung maßgeblich bewertungsrelevanten Teilpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion in der Erstlinie (im Folgenden: NSCLC 1L) fand am 08. Dezember 2021 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2021-B-340) [4]. Die vom G-BA bestimmte ZVT ist in Tabelle 3-1 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. Entsprechende Erläuterungen finden sich im nachfolgenden Abschnitt.

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

Für die beiden weiteren, theoretischen Teilpopulationen NSCLC 2L D und NSCLC 3L+ B wurde keine ZVT vergeben. Entsprechende Erläuterungen finden sich ebenfalls 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.

Teilpopulation NSCLC 1L (Erstlinie)

Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer Programmed Cell Death-Ligand-1 (PD-L1)-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen

Für diese Teilpopulation wird, zusätzlich zu der vom G-BA im Beratungsgespräch benannten Monotherapie mit Pembrolizumab, die Kombination aus Pembrolizumab, einer Platin-basierten Chemotherapie und Pemetrexed als weitere ZVT ergänzt. Grundsätzlich empfehlen die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und European Society for Medical Oncology (ESMO) neben den Kombinationschemotherapien bei grundsätzlicher Eignung für eine Immuntherapie die Kombination aus Pembrolizumab mit Platin-basierter Chemotherapie. Die ESMO Leitlinie nennt im speziellen die Kombination Pembrolizumab plus Chemotherapie mit Cis- oder Carboplatin plus Pemetrexed bei Nicht-Plattenepithelhistologie bzw. Pembrolizumab plus Carboplatin plus (nab-)Paclitaxel bei Plattenepithelhistologie als Standardtherapieoptionen [6; 7]. Für die Kombination aus Pembrolizumab, einer Chemotherapie mit Cis- oder Carboplatin und Pemetrexed wurde in der Nutzenbewertung für Patienten, deren Tumor eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ aufweist, ein Zusatznutzen gegenüber der Pembrolizumab Monotherapie festgestellt [8].

Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen

Für diese Teilpopulation wird, zusätzlich zu den vom G-BA im Beratungsgespräch benannten Therapien, die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab sowie 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie als weitere ZVT ergänzt.

Für die Kombination Nivolumab mit Ipilimumab und 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung vor [9]. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurde für Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50% ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der ZVT (Platin-basierte Chemotherapie) vom G-BA festgestellt. Der vorhandene Zusatznutzen und zusätzlich die hohe therapeutische Relevanz der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab sowie 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie als neue Behandlungsoption begründen aus Sicht der Lilly Deutschland GmbH die Eignung dieser Kombination als ZVT in der Erstlinien-Behandlung des NSCLC.

Teilpopulation NSCLC 2L D

Patienten, die mit Selpercatinib als Monotherapie in der Zweitlinie nach vorheriger systemischer Therapie (ausgeschlossen: Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)/PD-L1-Antikörper, zytotoxische Chemotherapie, PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierter Chemotherapie) behandelt wurden.

Zum aktuellen Zeitpunkt sind in Deutschland keine zusätzlichen Therapien zugelassen, die nicht bereits als Vorbehandlungen in den Populationen NSCLC 2L A – C berücksichtigt wurden. Der off-label Einsatz anderer Therapeutika in der klinischen Praxis kann zwar nicht ausgeschlossen werden, es ist aber trotzdem davon auszugehen, dass die Teilpopulation NSCLC 2L D im deutschen Versorgungskontext nicht relevant ist. Auch der G-BA hat diese Teilpopulation in einem anderen, vergleichbaren Nutzenbewertungsverfahren nicht benannt [5], weswegen sie im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier im Weiteren ebenfalls nicht betrachtet wird.

Teilpopulation NSCLC 3L+ B

Patienten, die mit Selpercatinib als Monotherapie in der Dritt- oder Folgelinien nach vorheriger systemischer Therapie (ausgeschlossen: sequenzielle Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Platin-basierter Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie [unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde]), behandelt wurden.

Die Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und/oder einer Platin-basierter Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie stellt derzeit den Standard der nicht-molekular stratifizierten medikamentösen Therapie beim NSCLC dar. Daher ist davon auszugehen, dass die Teilpopulation NSCLC 3L+ B im deutschen Versorgungskontext kaum relevant ist. Auch der G-BA hat diese Teilpopulation in einem anderen, vergleichbaren Nutzenbewertungsverfahren nicht benannt [5], weswegen sie im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier im Weiteren ebenfalls nicht betrachtet wird.

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 Niederschrift des G-BA-Beratungsgespräches zu Selpercatinib (Vorgangsnummer: 2021-B-340) sowie der relevante Beschluss aus der vorherigen Nutzenbewertung liegen dem Dossier bei [2; 4].

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. 2022. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®) - Stand: Juni 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss - des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET Fusion-positiv, nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie) - Vom 2. September 2021. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4998/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-655_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie) - Vorgangsnummer 2021-03-15-D-655. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/664/>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-340.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pralsetinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+)* - Zweckmäßige Vergleichstherapie [Online]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/770/#zweckmaessige-vergleichstherapie> [Zugriff am 28.04.2022].
6. Planchard, D., Popat, S., Kerr, K., Novello, S., Smit, E. F., Faivre-Finn, C., Mok, T. S., Reck, M., Van Schil, P. E., Hellmann, M. D. & Peters, S. 2018. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 29, iv192-iv237.

7. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, Huber R M, Loges S, Pirker R, Pöttgen C, Pritzkuleit R, Reck M, Reinmuth N, Sebastian M, Ukena D, Waller C, Wolf J, Wolf M & B, W. 2021. onkopedia leitlinie - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC).
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss - des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplattene epithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3956/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447_BAnz.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss - des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie) - Vom 3. Juni 2021. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4862/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_BAnz.pdf.

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.

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 [1].

Basierend auf Unterschieden in Biologie, Histologie sowie Prognose und Therapiemöglichkeiten werden kleinzellige (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) unterschieden. Das NSCLC zeichnet sich gegenüber dem SCLC durch ein langsames Wachstum und eine niedrigere Sensitivität gegenüber Strahlen- oder Chemotherapie aus [2; 3]. Innerhalb der Gruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome werden weitere Subentitäten unterschieden: Am häufigsten ist das Adenokarzinom mit etwa 40 – 50% aller Fälle, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom (ca. 25 – 30%) und dem großzelligen Karzinom (ca. 10%) [4]. Andere NSCLC-Subtypen sind selten [5].

Das Lungenkarzinom ist in Deutschland bei Männern die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste Krebserkrankung. Im Jahr 2018 erkrankten laut einem Bericht des Robert Koch-Institutes (RKI) 21.930 Frauen und 35.290 Männer an einem Lungenkarzinom. Im gleichen Zeitraum verstarben 16.514 Frauen und 28.365 Männer an der Erkrankung [6].

Die Kodierung des Lungenkarzinoms gemäß der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification, ICD-10-GM) lautet: C34.- „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“ [7].

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 [6; 8].

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 [9]. Einige dieser Noxen, z. B. Asbest und ionisierende Strahlung, kommen auch nach deutschem Berufskrankheitenrecht als Auslöser für Lungenkarzinome in Frage [8].

Unter den Luftschadstoffen gelten Dieselabgase und Feinstaub als die wichtigsten Risikofaktoren [6].

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 [10-12].

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 [13].

Symptome und Lebensqualität

Frühe Tumorstadien bleiben meist symptomfrei, sodass etwa 70% der Lungenkarzinome erst im Stadium IIIB oder IV diagnostiziert werden und 80% der initial diagnostizierten Tumoren inoperabel sind [14]. Im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium zeigen ca. 90% der Patienten Krankheitssymptome, deren Kontrolle – neben der Verbesserung des Gesamtüberlebens – ein Hauptziel der palliativen Chemotherapie ist [8; 15].

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 [8; 15].

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 meisten Fällen direkt durch den Tumor bedingt, die Schmerztherapie stellt einen wesentlichen Teil der palliativen Behandlung dar [1; 8; 15].

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 befallenen Organ treten folgende Symptome häufig auf: Schmerzen bei Knochenbefall, Schwächegefühl, Gewichtsverlust und Ikterus bei Leberbefall [15].

Das ZNS zählt zu den häufigsten Metastasen-Lokalisationen. Nach Angaben der Deutschen Hirntumorhilfe finden sich bei 30% aller nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome Hirnmetastasen, insbesondere in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien [8; 16].

Hirnmetastasen tragen in erheblichem Umfang zur Mortalität bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen bei. Typische Symptome einer ZNS-Beteiligung sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Krampfanfälle oder Verwirrtheit. Trotz Fortschritte in der Therapie bleibt die Prognose schlecht, wenn sich Hirnmetastasen gebildet haben [1; 8; 15; 17]. Die durch ZNS-Metastasen hervorgerufenen Symptome haben zudem einen direkten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung von ZNS-Metastasen, wie Bestrahlung oder Operation, verschlechtern die Lebensqualität der Patienten zusätzlich [18].

Mit fortschreitender Erkrankung nehmen Prävalenz und Ausprägung der Symptome im Allgemeinen zu. Dyspnoe, Husten und Schmerzen gelten als Kardinalsymptome im Verlauf der Erkrankung [19]. Insbesondere die Dyspnoe ist auch durch funktionelle, psychische und emotionale Faktoren bestimmt, der Schweregrad der Symptomatik 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 oder Entspannungsübungen – zur Symptomlinderung beitragen [8].

Grundsätzlich zeigte eine Erhebung über den Verlauf der Erkrankung bei Tumorpatienten, dass das Fortschreiten einer malignen Erkrankung, vor allem in bereits fortgeschrittenen Stadien, die Lebensqualität messbar beeinträchtigt. Für die insgesamt 341 in der Erhebung erfassten Patienten mit Lungenkarzinom zeigte sich vor allem in den European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30)-Items Appetitverlust, physische Funktion, Fatigue, soziale Funktion und Schmerzen eine deutliche Verschlechterung der Lebensqualität [20].

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Die Häufigkeit von Lungenkarzinomen ist abhängig von Alter und Geschlecht, wobei auch die oben genannten Risikofaktoren einen Einfluss auf die Entstehung eines Lungenkarzinoms haben. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren für Männer und 69 Jahren für Frauen.

Für Männer liegt die standardisierte Neuerkrankungsrate (altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung) für das Lungenkarzinom nach einer Prognose des RKI für 2022 mit 52,1 pro 100.000 Personen deutlich höher als für Frauen (34,4 pro 100.000 Personen) [6].

Auch die Sterberaten bei Vorliegen eines Lungenkarzinoms liegen bei Männern höher als bei Frauen. Nach Angaben der S3-Leitlinie Lungenkarzinom gehen 24% aller krebisbedingten Todesfälle bei Männern und 15% aller Fälle bei Frauen auf ein Lungenkarzinom zurück [8]. 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 [1; 6].

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 [1; 8; 21].

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 [1].

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

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

Stadieneinteilung gemäß TNM-Klassifikation (8. Auflage)	
T – Tumorausdehnung	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
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

Stadieneinteilung gemäß TNM-Klassifikation (8. Auflage)	
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	<ul style="list-style-type: none"> • Größter Durchmesser ≥ 5 cm aber ≤ 7 cm <i>oder</i> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Größter Durchmesser > 7 cm <i>oder</i> • 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, supraklavikulären Lymphknoten
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastase(n)
M1	Fernmetastase(n)
M1a	Separate 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 in einem solitären extrathorakalen Organ
M1c	Mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren Organen
Die TNM-Klassifikation 8. Auflage wurde der S3-Leitlinie entnommen [8]. cm: Centimeter; TNM: Tumor-Nodus-Metastasen	

Anhand der Festlegungen nach der TNM-Klassifikation wird der Tumor einem der Stadien I bis IV zugeordnet, die wiederum in weitere Unterstadien unterteilt sind [8]. Die detaillierte Zuordnung ist in Tabelle 3-3 aufgeführt [1; 22].

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung von Lungenkarzinomen nach der Union Internationale Contre le Cancer (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
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
UICC: Union Internationale Contre Le Cancer			

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 22% (Frauen) und 17% (Männer) über alle Erkrankungsstadien hinweg ist die Prognose für Betroffene mit Lungenkarzinomen schlecht [6]. Die Prognose ist umso ungünstiger, je später die Erkrankung diagnostiziert wird: In einer Studie aus dem Jahr 2009 betrug der Anteil an Patienten im Stadium IIIB mit einem progressionsfreien Überleben von mindestens einem Jahr 36%, im Stadium IV nur 18%. Analog ließ sich dies auch für das 1-Jahres-Gesamtüberleben beobachten, welches bei 61% für Patienten im Stadium IIIB und bei 45% für Patienten im Stadium IV lag [23]. Daten des Tumorregisters München (TRM) zeigen für Patienten mit metastasiertem NSCLC relative 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 8% [24].

Eine der Ursachen für die hohe Sterblichkeit ist der in frühen Stadien oft symptomfreie Verlauf. So erfolgt die Diagnose erst recht spät im Krankheitsverlauf: Ungefähr 40% der NSCLC-Fälle werden erst im metastasierten Stadium (Stadium IV) diagnostiziert [8; 15].

Molekularpathologische bzw. genetische Veränderungen im NSCLC

Die molekularpathologische Untersuchung im Hinblick auf genetische Veränderungen der Tumoren ergänzt mittlerweile die histologische Klassifizierung. So empfiehlt beispielsweise die S3-Leitlinie, dass insbesondere nicht mehr kurativ behandelbare nicht-plattenepitheliale NSCLC molekularpathologisch hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen untersucht werden. Auch die Onkopedia Leitlinie der DGHO empfiehlt für alle Patienten im Stadium IV, für die eine medikamentöse Erstlinien-Therapie erwogen wird, die Untersuchung auf therapierelevante Treibermutationen: „Die Diagnostik therapie-relevanter Mutationen soll bei allen Patient*innen im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinien-Therapie erfolgen“ [1; 8].

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

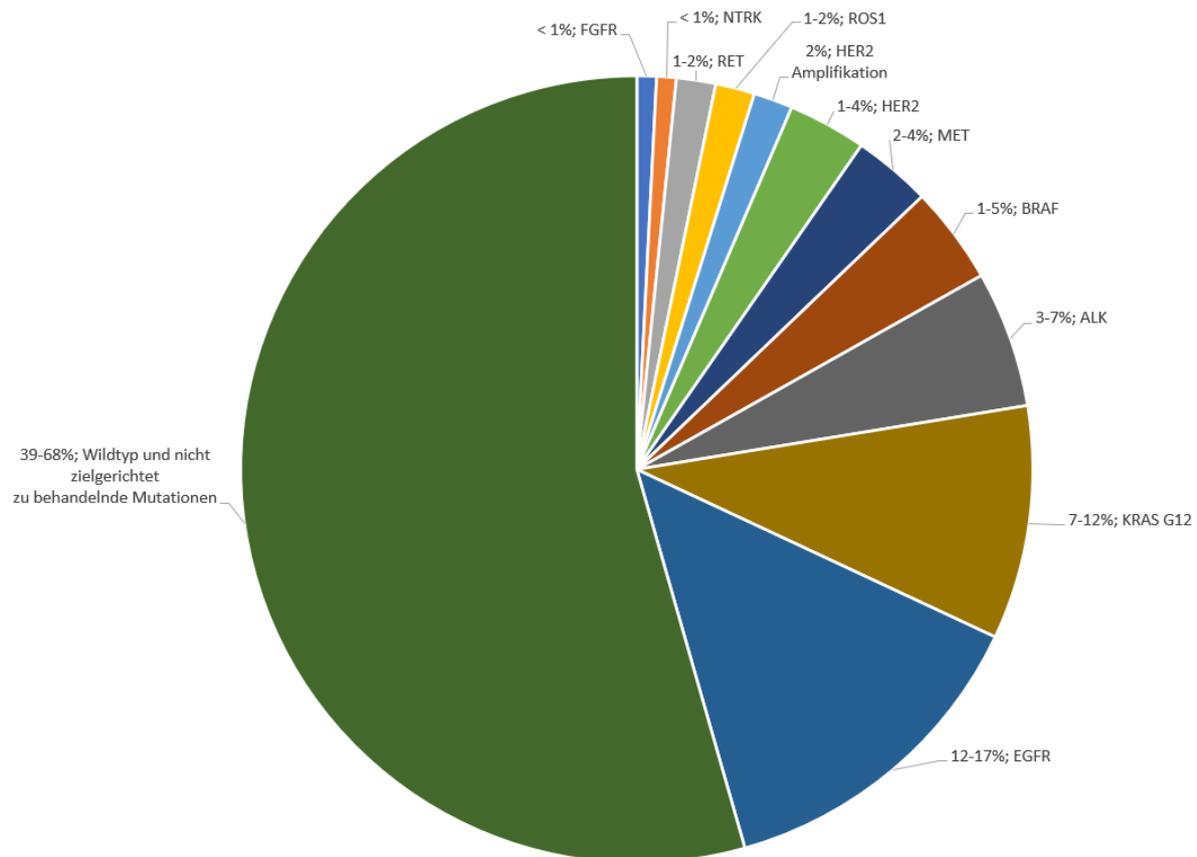


Abbildung 3-1: Inzidenz von spezifischen genetischen Veränderungen beim NSCLC.

Abbildung angelehnt an Taha *et al.* (2021)

Quelle: [25]. ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; BRAF: B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor); FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor; HER2: Human Epidermal Growth Factor 2; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal Epithelial Transition; NTRK: Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: V-ros UR2 Sarcoma Virus Oncogene Homolog 1

In den letzten Jahren hat sich die Diagnose und Behandlung von Lungenkrebs maßgeblich verändert. Über Hybrid-Capture Hochdurchsatzsequenzierung ist es heutzutage möglich, eine Vielzahl von häufigen und weniger häufigen Mutationen zu identifizieren. Je nach Schätzung stehen für mindestens ein Drittel der Treibermutationen zielgerichtete Wirkstoffe zur Verfügung. Zu den mit zielgerichteten Wirkstoffen behandelbaren Treibermutationen zählen verschiedene Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS), Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-Translokationen, B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (BRAF) V600E-Mutationen, Mesenchymal Epithelial Transition (MET), Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2), V-ros UR2 Sarcoma Virus Oncogene Homolog 1 (ROS1)-Translokationen, RET, Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase (NTRK)-Fusionen und Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR). Die Daten zu bereits etablierten zielgerichteten Therapien zeigen, dass die medianen Überlebenszeiten der Patienten, deren Tumoren die entsprechenden Treibermutationen aufweisen, deutlich verlängert werden. Für alle zielgerichteten Therapien wurden bislang ein Tumoransprechen und ein progressionsfreies

Überleben erreicht, die unter keiner Chemotherapie beobachtet wurden. Bei Tumoren mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen liegen die medianen Überlebenszeiten im Bereich von mehreren Jahren [1; 21; 26]. Gleichzeitig ist eine 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-Proto-Onkogen wurde erstmals im Jahr 1985 im Rahmen von Experimenten identifiziert, bei denen Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) aus einem humanen T-Zell-Lymphom auf Fibroblasten von NIH/3T3-Mäusen übertragen wurden, woraufhin die Zellen eine maligne Transformation erfuhren [27]. Das RET-Gen konnte dem Chromosom 10q11.2 zugeordnet werden; es kodiert für ein Transmembranprotein mit einer intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne.

Aktivierende Veränderungen des Gens für die RET-Rezeptor-Tyrosinkinase (im Folgenden: RET-Kinase) treten als onkogene Treibermutationen bei verschiedenen Malignomen auf. Sie wurden unter anderem (als Fusionen) in Untergruppen nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome und papillärer Schilddrüsenkarzinome nachgewiesen und (als Keimbahnmutationen oder somatische Mutationen) im medullären Schilddrüsenkarzinom gefunden [28].

Das RET-Gen kann im Wesentlichen über zwei Mechanismen aktiviert werden und so das Krebszellwachstum treiben [29; 30]:

- über chromosomale **Translokationen**, die Fusionsgene erzeugen, welche die Sequenz für die RET-Kinase-Domäne einschließen (im Folgenden bezeichnet als **RET-Fusionen**): Dadurch werden Fusionsproteine produziert, welche die RET-Kinase-Domäne und ein dimerisierbares Motiv eines weiteren Proteins (z. B. Coiled-Coil Domain Containing 6 [CCDC6]/Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) 1, Kinesin Family Member 5B (KIF5B), Nuclear Receptor Coactivator 4 [NCOA4]/PTC3) aufweisen. Solche Fusionsproteine dimerisieren in Abwesenheit des Liganden-Co-Rezeptor-Komplexes der RET-Kinase, weshalb die RET-Kinase-Domäne des Fusionsproteins konstitutiv aktiviert ist [31].
- über **Punktmutationen** (im Folgenden bezeichnet als **RET-Mutationen**) und Indels (Insertionen und Deletionen).

Die konstitutive Aktivierung der RET-Kinase führt zu einer Aktivierung der nachgeschalteten Signaltransduktionswege, u. a. Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK), Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), Januskinase (JAK)-Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT), Proteinkinase A/C (PKA bzw. PKC), welche ihrerseits unkontrolliertes Wachstum und zelluläre Entdifferenzierung zur Folge hat [30].

Die RET-Fusionen spielen bei der Entstehung nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome (vorrangig Adenokarzinome) eine zentrale Rolle [32]. 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 [33].

Häufigkeit

Die Häufigkeit von RET-Fusionen beim NSCLC wird in der internationalen Literatur mit etwa 1 bis 2% angegeben [28].

Untersuchungen in Deutschland ergaben eine etwas geringere Häufigkeit von RET-Fusionen. Michels *et al.* berichten in einer im Jahr 2016 publizierten Untersuchung von einer Häufigkeit von RET-Fusionen in Höhe von 0,7% bei insgesamt 2.616 Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge [34].

In der gleichen Größenordnung (0,6%) lag der Anteil an RET-Fusionen, die in einer Kohorte von 3.000 deutschen Patienten mit fortgeschrittenen Adenokarzinomen gefunden wurden. Der Anteil an Nichtrauchern schien in dieser Population etwas geringer zu sein als es in Untersuchungen mit asiatischen Patienten der Fall war [35].

Wie bei anderen onkogenen Mutationen ist davon auszugehen, dass genetische Veränderungen des RET-Gens weitere Treibermutationen ausschließen [36].

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.

Die therapeutischen Optionen für das Lungenkarzinom

Die Therapieoptionen beim Lungenkarzinom umfassen – in Abhängigkeit vom Staging - die optimale Lokalthherapie, die Operation, die Bestrahlung und die systemische Therapie sowie Kombinationen dieser Ansätze. 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 15%, bei Frauen bei 20% [6]. 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 orientieren sich auch an genetischen Merkmalen [1]. Im Hinblick auf die Behandlung von Lungenkarzinomen mit prädiktiven genetischen Markern besteht weiterhin eine große medizinische Notwendigkeit, die

Therapieoptionen zu erweitern und das Fortschreiten der Erkrankung durch zielgerichtete Behandlungsansätze so lange wie möglich zu verzögern.

Bedeutung der Präzisionsonkologie

In der systemischen Therapie fortgeschrittener Lungenkarzinome, speziell des Adenokarzinoms beim NSCLC, hat die Präzisionsonkologie deutliche Fortschritte ermöglicht. Mit den spezifisch gegen die Genprodukte onkogener Treibermutationen gerichteten Tyrosinkinase-Inhibitoren konnten aufgrund der guten Wirksamkeit der Inhibitoren, verbunden mit ihrem akzeptablen Nebenwirkungsprofil, Medikamente zur molekular stratifizierten Therapie mit einem günstigen Nutzen-Risiko-Profil entwickelt werden. Zu den aktuellen Optionen, die für eine zielgerichtete Behandlung zur Verfügung stehen, zählen zugelassene Medikamente gegen die Produkte der genetischen Veränderungen in den EGFR-, ROS1-, ALK-, NTRK-, KRAS- oder BRAF-Genen sowie die zielgerichteten Antikörper bei PD-L1-Expression. Durch diese Therapeutika können die Krankheitskontrollraten auf bis zu 90% gesteigert und damit im Vergleich zur Chemotherapie etwa verdoppelt werden. Die klassischen patientenrelevanten Toxizitäten einer Chemotherapie – Übelkeit und Erbrechen, Neuropathien, Oto- sowie Nierentoxizität – treten bei den Wirkstoffen der Präzisionsonkologie nicht bzw. weniger häufig auf; sie bleiben so den meisten Patienten in den ersten Behandlungslinien erspart. Vor diesem Hintergrund empfehlen auch die Leitlinien eine Diagnostik therapierelevanter Mutationen zur Therapieentscheidung [1].

Das Wissen um wichtige Treibermutationen wird ständig erweitert, und Zielstrukturen werden auf Möglichkeiten für eine selektive Therapie überprüft. So haben die Erkenntnisse über die RET-Fusionen beim Lungenkarzinom zu neuen, hochspezifischen Therapeutika mit günstigem Nebenwirkungsprofil geführt.

Optionen der Präzisionsonkologie bei genetischen Veränderungen des RET-Gens

Selpercatinib war das erste zugelassene zielgerichtete Medikament für das fortgeschrittene NSCLC mit RET-Fusion. Bis zu der für das vorliegende Dossier bewertungsrelevanten Indikationserweiterung auf die Erstlinien-Therapie war Selpercatinib für Patienten nach vorheriger systemischer Therapie zugelassen. Pralsetinib ist seit Kurzem ebenfalls für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC in der Europäischen Union zugelassen.

Die S3-Leitlinienempfehlungen zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion werden aktuell überarbeitet. Leitlinien, wie z. B. die Onkopedia unter Beteiligung u. a. der DGHO, haben Selpercatinib als erstes zielgerichtetes Medikament für Patienten mit Veränderungen im RET-Gen nach vorheriger systemischer Therapie bereits aufgenommen. Pralsetinib wird als weiterer Wirkstoff der pharmakologischen Klasse der Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren (im Folgenden: RET-Kinase-Inhibitoren) in der Onkopedia-Leitlinie erwähnt [1], aber noch nicht explizit zur Behandlung empfohlen.

Der Einsatz eines PD-1/PD-L1-Antikörpers kann das Gesamtüberleben, die Ansprechraten und die progressionsfreien Überlebenszeiten gegenüber der Chemotherapie verbessern [37]. Diese Therapie ist jedoch mit den schwerwiegenden Nebenwirkungen sowohl der PD-1/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-1/PD-L1-Antikörper ansprechen und wenig von dieser Therapie profitieren [38; 39].

Nur eine geringe Wirksamkeit bei Patienten mit einer RET-Fusion zeigen Multikinase-Inhibitoren (MKI), wie z. B. Cabozantinib oder Vandetanib, die eine große Anzahl von Tyrosinkinase hemmen (z. B. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor [VEGFR] 2, Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR), EGFR, MET oder BRAF), aber nicht selektiv die RET-Kinase inhibieren. In klinischen Studien lagen die Ansprechraten auf MKI zwischen 16 und 47%, das mediane progressionsfreie Überleben zwischen 4,5 und 7,3 Monaten und das mediane Gesamtüberleben zwischen 9,9 und 11,6 Monaten. Keiner dieser MKI ist zur Behandlung von Patienten mit NSCLC zugelassen, sie werden aktuell in Studien untersucht [40].

Dem moderaten klinischen Nutzen der MKI steht allerdings eine erhebliche Toxizität gegenüber. Sie führt dazu, dass bei 23 bis 79% der Patienten die Dosis reduziert und bei 8 bis 21% die Studienteilnahme abgebrochen werden musste [33; 41-45]. Die Nebenwirkungen werden vor allem darauf zurückgeführt, dass die MKI mit einer höheren Anzahl von Rezeptoren, einschließlich der Wildtypen, wechselwirken. Dies unterstreicht die Bedeutung von hochselektiven Therapieansätzen, wie z. B. Selpercatinib.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Selpercatinib

Die initiale Zulassung von Selpercatinib in der Europäischen Union im Februar 2021 umfasste unter anderem die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper benötigen.

Im Oktober 2021 erhielt Pralsetinib als weiterer RET-Kinase-Inhibitor eine Zulassung in der Europäischen Union für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion, die vorher nicht mit einem RET-Kinase-Inhibitor behandelt wurden [46].

Die Indikationserweiterung auf alle Therapielinien bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion für Selpercatinib erfolgte im Juni 2022 [47].

Somit stehen für Patienten mit NSCLC und RET-Fusion zwei zielgerichtete Wirkstoffe zur Verfügung, welche die RET-Kinase *in vivo* selektiv und wirksam hemmen und gleichzeitig die bekannten Toxizitäten der anderen Therapieoptionen vermeiden. Im Gegensatz zu den MKI wurden beide Wirkstoffe spezifisch für Tumoren mit genetischen Veränderungen im RET-Gen entwickelt.

Onkogene Treibermutationen in Form von RET-Fusionen wurden bei 1 – 2% der Patienten mit einem NSCLC identifiziert [34; 35; 48].

Bislang wurden Patienten mit einem RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC im Einklang mit der ESMO-Leitlinie unabhängig vom Mutationsstatus (ALK/BRAF/EGFR/ROS1) 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-Kinase-Inhibitor Selpercatinib

- mit klinisch bedeutsamen Ansprechraten in allen Therapielinien,
- mit konsistenten Ergebnissen zur klinischen Wirksamkeit über eine Vielzahl patientenrelevanter Endpunkte hinweg und
- mit einem günstigen Sicherheitsprofil, das spezifisch für RET-Kinase-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 den selten auftretenden RET-Fusions-positiven NSCLC für alle Therapielinien nun ein wirksamer und verträglicher Wirkstoff der Präzisionsonkologie zur Verfügung.

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.

Das Lungenkarzinom wird gemäß der ICD-10-GM, unter der Kategorie C34 – („Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“) kodiert [7].

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 [49]. Von den 2,2 Millionen Neuerkrankungen entfielen 1,4 Millionen auf Männer und 0,8 Millionen auf Frauen [49].

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 2017/2018“ basiert auf Daten bis zum Jahr 2018 [6]. Die Datenbankabfrage wurde am 05. Mai 2022 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 2012 bis 2018 sind in den Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5 dargestellt. Im Jahr 2018 erkrankten 21.899 Frauen und 35.271 Männer in Deutschland an bösartigen Tumoren der Bronchien und der Lunge (C34) [5], die Anzahl der Sterbefälle lag im Jahr 2018 bei 16.503 Frauen und 28.350 Männern [50].

Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Bronchien und der Lunge (C34) in den Jahren von 2012 bis 2018

Diagnose	Geschlecht	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland^a								
Bronchien und Lunge (C34)	Weiblich	18.905	19.676	20.205	21.023	21.576	21.830	21.899
	Männlich	35.867	36.071	36.086	36.476	36.063	36.673	35.271
	Gesamt	54.772	55.747	56.291	57.499	57.639	58.503	57.170
Mortalität, Fallzahlen in Deutschland^b								
Bronchien und Lunge (C34)	Weiblich	14.738	15.129	15.513	15.870	16.471	16.368	16.503
	Männlich	29.695	29.684	29.536	29.354	29.305	28.663	28.350
	Gesamt	44.433	44.813	45.049	45.224	45.776	45.031	44.853

Diagnose	Geschlecht	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Altersgruppe (Jahre): 0 – 85+								
Diagnose: Lunge und Bronchien (C34)								
Geschlecht: männlich, weiblich								
Jahre: 2012 – 2018								
a: [5], letzte Aktualisierung: 21. Dezember 2021; Abrufdatum: 05. Mai 2022								
b: [50], letzte Aktualisierung: 21. Dezember 2021; Abrufdatum: 05. Mai 2022								

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 [6].

Obwohl die Inzidenzrate bei Männern in den letzten Jahren abnahm, stieg die absolute Anzahl von Neuerkrankungen aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland bis zum Jahr 2012 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).

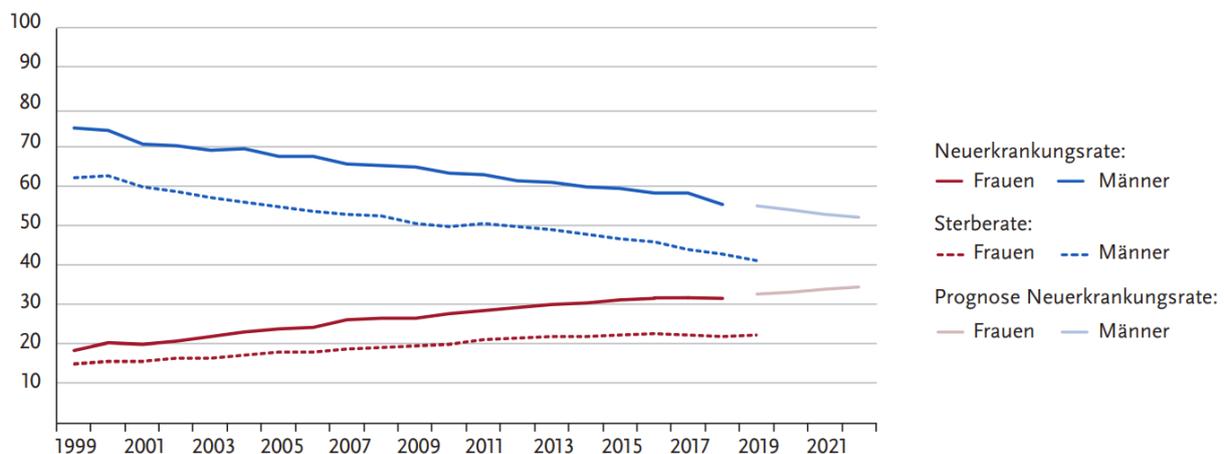


Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022 (je 100.000 Personen, alter Europastandard).

Quelle:[6]

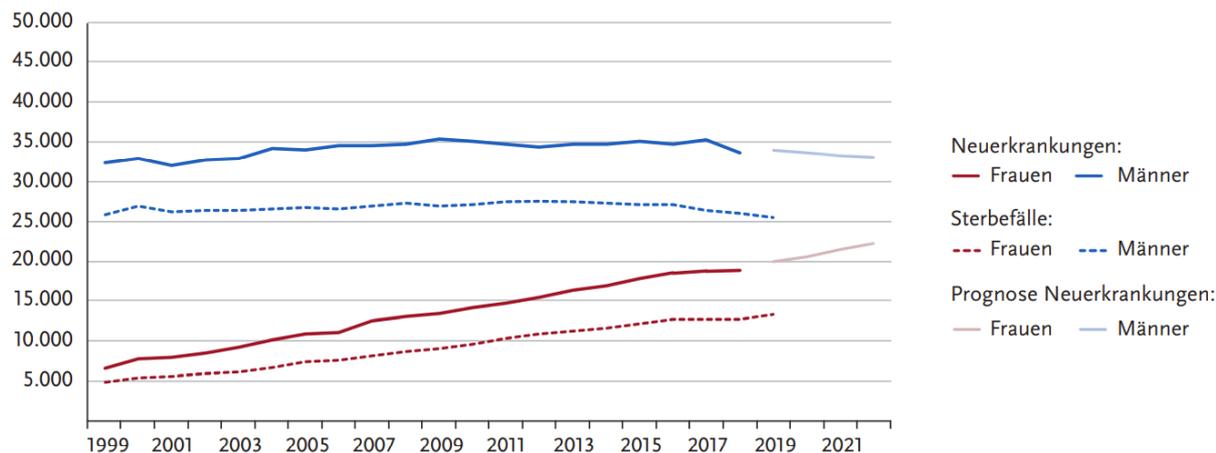


Abbildung 3-3: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022

Quelle: [6].

Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz beim Lungenkarzinom lag nach Angaben des RKI im Jahr 2018 in Deutschland bei 37.634 Frauen und 54.044 Männern (gesamt: 914.678) (siehe Tabelle 3-5) [51]. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet in diesem Zusammenhang die Zahl der zu einem gegebenen Stichtag (hier 31. Dezember 2018) 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 [52] aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland und den absoluten Überlebensraten [53].

Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Bronchien, der Lunge oder der Trachea in den Jahren von 2012 bis 2018

Diagnose	Geschlecht	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Lunge (C33 – C34) ^a	weiblich	29.010	30.551	32.090	34.003	35.645	36.887	37.634
	männlich	50.691	51.130	51.750	52.811	53.044	54.520	54.044
	gesamt	79.701	81.681	83.840	86.814	88.689	91.407	91.678

Altersgruppe (Jahre): 0 – 75+
 Diagnose: Lunge (C33-C34)
 Geschlecht: männlich, weiblich
 Intervall-Länge in Jahren: 5
 Jahre: 2012 – 2018
 Quelle: [51], letzte Aktualisierung: 21. Dezember 2021, Abrufdatum (05. Mai 2022)
 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.

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 2012 bis 2018 erfolgt eine Extrapolation der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2028. Die Extrapolation erfolgt in Anlehnung an das Vorgehen im Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Verfahren zu Osimertinib [54] und Ramucirumab [55] 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 [56].

Extrapolation der Patientenzahlen

Aus den Daten der Jahre 2012 bis 2018 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:

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

Tabelle 3-6: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (C33-C44) in den Jahren 2023 bis 2028

	Jahr	Inzidenz (C34) ^a	5-Jahres-Prävalenz (C33-C34) ^b
Historische RKI-Daten (ZfKD)	2012	54.772	79.701
	2013	55.747	81.681
	2014	56.291	83.840
	2015	57.499	86.814
	2016	57.639	88.689
	2017	58.503	91.407
	2018	57.170	91.678

	Jahr	Inzidenz (C34) ^a	5-Jahres-Prävalenz (C33-C34) ^b
Prognose ^c	2019	57.586	93.847
	2020	58.005	96.067
	2021	58.427	98.340
	2022	58.852	100.667
	2023	59.280	103.049
	2024	59.712	105.487
	2025	60.146	107.983
	2026	60.584	110.537
	2027	61.025	113.153
	2028	61.469	115.840

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

a: siehe Quelle [5], letzte Aktualisierung: 21. Dezember 2021; Abrufdatum: 05. Mai 2022

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.

Quelle: [51], letzte Aktualisierung: 21. Dezember 2021; Abrufdatum: 05. Mai 2022

c: Fortschreibung der historischen Zahlen des RKI mit Hilfe der mittleren jährlichen Steigerungsrate aus den Jahren 2012 bis 2018 (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.

Unter Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz von 0,73% ergeben sich 58.852 Neuerkrankungen für das Jahr 2022. Bis zum Jahr 2028 ist ein Anstieg der Anzahl der neuerkrankten Patienten auf 61.469 zu erwarten (Tabelle 3-6) [57].

Unter der Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz von 2,37% lässt sich für das Jahr 2022 eine 5-Jahres-Prävalenz von 100.667 Patienten und für das Jahr 2028 von 115.830 Patienten prognostizieren [57].

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 wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC	NSCLC 1L (Gesamt Erstlinie):	129 – 258	114 – 228
	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% der Tumorzellen ; Erstlinien-Behandlung	21 – 75	19 – 66
	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $<$ 50% der Tumorzellen ; Erstlinien-Behandlung	92 – 216	81 – 190
	NSCLC 2L A – C 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 in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie)	47 – 168 (2021) ^{a, b} 47 – 118 ^c (Diese Population wurde bereits vom G-BA bewertet, wird aber der Vollständigkeit halber hier mitgeführt.)	41 – 148 (2021) ^{a, b} 42 – 105 ^c (Diese Population wurde bereits vom G-BA bewertet, wird aber der Vollständigkeit halber hier mitgeführt.)
	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).	15 – 63 (2021) ^{a, b} 4 – 12 ^c (Diese Population wurde bereits vom G-BA bewertet, wird aber der Vollständigkeit halber hier mitgeführt.)	14 – 55 (2021) ^{a, b} 4 – 10 ^c (Diese Population wurde bereits vom G-BA bewertet, wird aber der Vollständigkeit halber hier mitgeführt.)
1L: Erstlinie; 2L: Zeitlinie; 3L+: Dritt- und Folgelinien; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; 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; TPS: Tumor Proportion Score			

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)
<p>a: Angaben aus den Tragenden Gründen (Stand: 02. September 2021) des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens [58].</p> <p>b: 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 vorliegenden Anwendungsgebiet gehören, finden sie im vorliegenden Dossier der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung [59].</p> <p>c: Für diese Teilpopulation wurden die Patientenzahlen basierend auf den aktuellen und neu identifizierten Daten zu der Schätzung der Patientenzahlen aktualisiert.</p>		

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“ keine öffentlichen Daten vor. Dies gilt auch insbesondere für die durch den G-BA definierten Teilpopulationen. Einzig die Zahlen aus dem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren liegen vor. Es wird daher die Zielpopulation im Folgenden schrittweise analog zu den Tragenden Gründen (Stand: 02. September 2021) aus dem Beschluss des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens hergeleitet [58]. Die prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2022 wird als Grundlage der Berechnungen herangezogen.

Für das Jahr 2022 ergibt sich eine prognostizierte Anzahl von 58.852 Patienten, die neu am Lungenkarzinom erkranken (siehe Tabelle 3-6). Über mehrere Rechenschritte wird die Größe der einzelnen Teilpopulationen eingegrenzt [57]:

- 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-Kinase
- Schritt 5: **NSCLC 1L:** Ermittlung des Anteils an Patienten nach Tumor Proportion Score (TPS)
- a) $TPS \geq 50\%$
 - b) $TPS < 50\%$
- Schritt 6: **NSCLC 2L A – C:** Ermittlung des Anteils an Patienten mit Monotherapie mit PD-1/PD-L1-Antikörper und/oder Chemotherapie in der Erstlinie
- a) **NSCLC 2L A:** nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie
 - b) **NSCLC 2L B:** nach Erstlinien-Therapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie
 - c) **NSCLC 2L C:** nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie
- Schritt 7: **NSCLC 3L+A:** Ermittlung des Anteils an Patienten 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)
- Schritt 8: Berechnung des Anteils der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für die jeweils zuvor genannten Teilpopulationen

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 34 – 35% der jährlichen Neuerkrankungen entspricht, wenn diese Zahlen mit den Neuerkrankungszahlen im Krebsreport des RKI (Krebs in Deutschland 2017/2018) verglichen werden [6; 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 (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 TRM herangezogen. In der aktuellen Auswertung des TRM liegen für 26.903 von 28.508 Patienten mit Lungenkarzinom (Diagnosejahre 1998 – 2020) Informationen zum histologischen Subtyp vor, wobei der Anteil an Patienten nach kaufmännischer Rundung mit einem NSCLC ca. 80,7% (21.704) beträgt. Die Summe der Patienten basiert auf den entsprechenden Angaben des Tumorregisters („Nicht-SCLC“ Subtypen: 2.789 [Sonst] + 6.525 [Plattenepithel] + 11.813 [Adeno] + 577 [Großzellig] = 21.704) [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 2021 [62]	Registeranalyse (1998 – 2020)	Lungenkarzinom	26.903 ^c	80,7% ^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.; DCO: Death Certificate Only; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer); 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 2020 im Register erfasst wurden und für die Angaben zum histologischen Subtyp vorlagen.

d: Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: $100\% - [\text{Anzahl der Patienten mit SCLC (n = 5.199)} / \text{Gesamtzahl der Patienten mit Angaben zur Histologie (n = 26.903)}] = 80,7\%$.

e: Nicht-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 58.852 Patienten im Jahr 2022 ergeben sich 43.315 bis 49.200 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 [23] 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 Änderungen der Kriterien 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 [23]. 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 [23]	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.; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); UICC: Union Internationale Contre Le Cancer; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

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 22.437 bis 30.307 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 zurzeit als einzige relevante Quelle Daten bis zum erstmaligen Auftreten von Fernmetastasen bei deutschen inzidenten Patienten. Es wurden 22.645 Patienten, die zwischen 1998 und 2020 erstmals mit NSCLC diagnostiziert wurden und noch keine Fernmetastasen aufwiesen, hinsichtlich der Dauer bis zum erstmaligen Auftreten einer Fernmetastase untersucht [24]. 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 34,2% der Patienten, die bei Erstdiagnose des NSCLC noch keine Fernmetastasen aufwiesen, eine Fernmetastase. 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 2017 bis 2021 bezogen.

Die inzidenten NSCLC-Patienten in den Stadien I bis IIIA der Jahre 2017 bis 2021 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 2017 bis 2021 (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 5.624 bis 8.019 Patienten, die in den 5 Jahren vor dem Jahr 2022 erstmals die Diagnose NSCLC in einem Stadium zwischen I und IIIA erhalten haben und im Jahr 2022 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 28.061 bis 38.326 Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC innerhalb eines Jahres (Untergrenze: 22.437 + 5.624; Obergrenze: 30.307 + 8.019) [57].

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 im Jahr 2022 erstmals Fernmetastasen aufweisen
1	19,90%	19,90%	3.286 – 4.685 ^a
2	28,10%	8,20%	1.344 – 1.917 ^b
3	31,20%	3,10%	505 – 719 ^c
4	33,00%	1,80%	291 – 415 ^d
5	34,20%	1,20%	198 – 283 ^e
			5.624 – 8.019
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)			
a: 19,90% × Anzahl inzidenter NSCLC-Patienten in früheren Stadien im Jahr 2021 (16.513 – 23.543) ^f			
b: 8,20% × Anzahl inzidenter NSCLC-Patienten in früheren Stadien im Jahr 2020 (16.394 – 23.373) ^f			
c: 3,10% × Anzahl inzidenter NSCLC-Patienten in früheren Stadien im Jahr 2019 (16.275 – 23.204) ^f			
d: 1,80% × Anzahl inzidenter NSCLC-Patienten in früheren Stadien im Jahr 2018 (16.158 – 23.037) ^f			
e: 1,20% × Anzahl inzidenter NSCLC-Patienten in früheren Stadien im Jahr 2017 (16.534 – 23.574) ^f			
f: Herleitung der inzidenten NSCLC-Patienten in früheren Stadien siehe [57].			

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

Grundlage für die folgenden Berechnung ist die Herleitung des Anteils an Patienten, die für eine systemische Therapie geeignet sind (Erstlinien-Patienten). Hierzu 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 Erstlinien-Therapie [65]. In der multinationalen europäischen EPICLIN-LUNG-Beobachtungsstudie erhielten von den eingeschlossenen 212 deutschen Patienten, die in Stadium IV diagnostiziert wurden, 76,9% eine Erstlinien-Therapie [23].

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 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die über 36 Monate nach der inzidenten Diagnose in den Daten beobachtbar waren, 3,9% keine systemische Therapie, demnach erhielten 96,1% eine systemische Erstlinien-Therapie [66].

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

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl Patienten	Anteil Patienten mit Erstlinien-Therapie
TLK 2014 [65]	Registeranalyse (2009 – 2014)	NSCLC	1.858	78,5%
Carrato 2014 [23]	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%

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Erstlinien-Therapie. Daraus ergeben sich 21.579 bis 36.831 Patienten für die weitere Ableitung der Zielpopulation.

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

Entsprechend der Zulassung ist Selpercatinib zur Behandlung von Patienten mit einer bestehenden Fusion der RET-Kinase 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.* [34] 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 [35]. 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 6.490 NSCLC-Patienten, die zwischen 2015 und 2021 in das Register eingeschlossen wurden, 1.953 Patienten auf den RET-Status getestet wurden und bei 0,7% (14 Patienten) eine RET-Fusion festgestellt werden konnte [48].

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

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl Patienten	Anteil Patienten mit RET-Fusion
Michels 2016 [34]	Analyse von Tumorproben des NGM (2013 – 2015)	NSCLC (Adenokarzinom)	2.616	0,7%
Volckmar 2019 [35]	Analyse von konsekutiven Tumorproben aus Heidelberg (2014 – 2018)	NSCLC (Stadium IIIB/IV)	3.000	0,6%
CRISP 2021 [48]	Prospektives Register (2015 – 2021)	NSCLC	1.953 ^a	0,7%

CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); NGM: Netzwerk Genomische Medizin (gegründet am Universitätsklinikum Köln); RET: Rearranged During Transfection

a: Patienten, die auf RET getestet wurden.

Aus den oberen Angaben ergibt sich eine Spanne von 0,6 bis 0,7% für Patienten mit einer bestehenden Fusion der RET-Kinase. Daraus ergeben sich 129 bis 258 Patienten für die weitere Herleitung der Zielpopulation.

Schritt 5 (NSCLC 1L): Ermittlung des Anteils an Patienten in der Erstlinie

Es wird davon ausgegangen, dass alle Patienten, die für eine systemische Therapie geeignet sind, auch eine Erstlinien-Therapie erhalten. Demnach ergibt sich aus Schritt 3 und 4 eine Patientenzahl von 129 bis 258 in der Erstlinie (NSCLC 1L).

Nach PD-L1-Expressionsstatus (Schritt 5a: TPS \geq 50% bzw. Schritt 5b: < 50%):

Da seit dem Jahr 2017 mit der Monotherapie mit Pembrolizumab für NSCLC-Patienten mit einem TPS \geq 50% eine spezialisierte Therapie verfügbar ist, empfehlen die deutschen Leitlinien eine entsprechende Untersuchung des PD-L1-Expressionsstatus [1; 8]. Die Aufteilung nach PD-L1-Expressionsstatus ist zwar für die Immunonkologie relevant, eine solche Aufteilung ist jedoch für eine zielgerichtete Therapie, die am RET-Signaltransduktionsweg ansetzen, nicht relevant. Auf Grund der Einteilung der ZVT nach PD-L1-Expressionsstatus wird der Vollständigkeit halber die Herleitung der Patientenzahlen nach PD-L1-Expressionsstatus anhand des TPS dargestellt.

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl Patienten	Anteil PD-L1-Tumorexpression \geq 50 %
CRISP 2021 [48]	Prospektives Register (2015 – 2021)	NSCLC	2.304 ^a	16,4%
CA209-9LA [67]	RCT (2017 – 2020)	NSCLC im Stadium IV, 1L und ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	672 ^b	25,9%
KEYNOTE 024 [68]	RCT (2014 – 2016)	NSCLC im Stadium IV, 1L und ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	1.729 ^c	28,9%

1L: Erstlinie; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

a: Anzahl der Patienten in der Zweitlinie (Testung auf TPS vor Zweitlinie)
b: Anzahl randomisierter Patienten mit quantifizierbarem PD-L1 Status
c: Anzahl der Patienten mit Proben zur Ermittlung des PD-L1 Status

Es stehen ein prospektives Register und zwei klinische Studien zur Verfügung in denen der TPS systematisch erhoben wurde. Es ergibt sich ein Anteil an Patienten mit:

- a) einem TPS \geq 50% von 16,4% bis 28,9% (21 bis 75 Patienten)
- b) einem TPS < 50% von 71,1% bis 83,6% (92 bis 216 Patienten).

Für die weiteren Berechnungen wird das Ergebnis von Schritt 5 vor Bestimmung des TPS-Anteils verwendet (129 bis 258 Patienten).

Schritt 6 (NSCLC 2L A – C): 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 die Gruppe der NSCLC-Patienten in der Zweitlinientherapie (NSCLC 2L) aus drei Teilpopulationen zusammen, die in der Erstlinien-Therapie eine der folgenden Behandlungen erhalten haben:

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

Zur Ermittlung der Anteile von Patienten mit den oben aufgeführten Erstlinien-Therapien wird auf zwei Datenquellen zurückgegriffen. Zum einen auf Daten des prospektiven deutschen CRISP-Registers [69], zum anderen auf Report-Ergebnisse eines Arztsurveys in Westeuropa, welches 2020 von Kantar Health durchgeführt wurde [70] (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 [70].

Von den Patienten im CRISP-Register, die bis 2021 eine Erstlinien-Therapie begonnen haben (n = 6.490), hatten 1.085 Patienten eine dokumentierte Pembrolizumab-Monotherapie (PD-1/PD-L1-Antikörper) in der Erstlinie, zusammen mit 36 Patienten die eine Nivolumab Monotherapie (PD-1/PD-L1-Antikörper) in der Erstlinie erhalten haben, ergibt dies 17,3% (1.121 Patienten) mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper Therapie in der Erstlinie. Eine dokumentierte Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und Pemetrexed bzw. Pembrolizumab, Cisplatin und Pemetrexed hatten insgesamt 19,5% (1.265 Patienten) [69]. Aus den dargestellten Ergebnissen der neun bis zehn häufigsten Therapieregime in der Erstlinien-Therapie wird abgeleitet, dass die meisten Patienten, die keine Mono- oder Kombinationstherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper erhalten haben, eine dokumentierte Chemotherapie als Erstlinien-Therapie hatten. Abgezogen werden nur die 156 angegebenen Patienten mit einer Afatinib-Therapie in der Erstlinie, sowie 234 Patienten mit einer Osimertinib-Therapie in der Erstlinie, welches zusammen 6,0% (390 Patienten) ergibt [69]. Daraus ergeben sich schätzungsweise 57,2% mit einer Chemotherapie in der Erstlinie. Insgesamt haben demnach 94,1% 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 Platin-basierter 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 [70].

Tabelle 3-13: Anteile verschiedener Erstlinien-Therapie bei Patienten mit NSCLC

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl Patienten	Anteil Patienten mit verschiedenen Erstlinien-Therapien
CRISP 2021 [69]	Prospektives Register (2021)	NSCLC	6.490 ^a	<i>PD-1/PD-L1-Antikörper Monotherapie: 17,4%</i> <i>Chemotherapie: 57,2%</i> <i>PD-1/PD-L1-Antikörper mit Platin-basierter Chemotherapie: 19,5%</i>
Kantar Health [70]	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 Platin-basierter Chemotherapie: 31,5%^b</i>
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1 a: Patienten, die bis 2021 ins CRISP-Register eingeschlossen wurden und eine Erstlinien-Therapie begonnen haben. b: Prozentangaben beziehen sich auf Patienten ohne EGFR- oder ALK-Mutation.				

Aus den oberen Angaben wird eine Spanne von 94,1 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 Platin-basierter Chemotherapie in der Erstlinien-Therapie angenommen (Teilpopulationen NSCLC 2L A – C). Werden diese Anteile auf die Patienten aus Schritt 4 (Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC und einer Erstlinien-Therapie) übertragen, ergeben sich 122 bis 258 Patienten für die Teilpopulationen NSCLC 2L A – C. Auf die einzelnen Therapien schlüsseln sich diese derzeit wie folgt auf:

- a) Monotherapie mit PD-1/PD-L1-Antikörper: 14 bis 45 Patienten (Spanne: 11,0 bis 17,4%)
- b) Chemotherapie: 74 bis 148 Patienten (Spanne: 57,2 bis 57,5%)
- c) PD-1/PD-L1-Antikörper mit einer Platin-basierten Chemotherapie: 25 bis 81 Patienten (Spanne: 19,5 bis 31,5%)

Da nicht alle NSCLC-Patienten nach einer Erstlinien-Therapie eine weitere Therapielinie erhalten, muss zur Bestimmung der Größe der Teilpopulationen der NSCLC 2L 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 [70].

In der retrospektiven deutschen Krankenkassendatenanalyse erhielten von den eingeschlossenen 1.009 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die über 36 Monate nach der inzidenten Diagnose in den Daten beobachtbar waren, 38,7% eine Zweitlinientherapie nach einer Erstlinien-Therapie [66]. Werden die Angaben aus dem Kantar Health Report herangezogen (über alle PD-L1-Expressionsstadien hinweg), so erhalten 45,9% eine Zweitlinientherapie [70].

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 [70]	Westeuropäisches Arztsurvey (Juni 2020)	NSCLC	9.905	45,9%

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)

Basierend auf einer Spanne von 38,7 bis 45,9% von Patienten mit NSCLC, die eine Zweitlinientherapie erhalten, ergeben sich 49 bis 118 Patienten in der Zweitlinientherapie von NSCLC-Patienten mit RET-Fusion. Diese teilen sich wie folgt auf die beschriebenen Vortherapien in der Erstlinien-Therapie auf:

- a) Patienten nach einer Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie: 6 bis 21
- b) Patienten nach einer Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie: 29 bis 68
- c) Patienten nach einer Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper mit einer Platin-basierten Chemotherapie: 10 bis 37

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 Platin-basierten Chemotherapie verschiebt. Aufgrund der zu erwartenden Verschiebungen der Behandlungsanteile innerhalb der Teilpopulationen NSCLC 2L A – C wird diese bei der Darstellung der Zielpopulation undifferenziert nach den unterschiedlichen Therapieoptionen abgebildet.

Schritt 7 (NSCLC 3L+): Ermittlung des Anteils an Patienten mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

Zur Ermittlung des Anteils von Patienten mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, werden die Therapieanteile für die Drittlinie aus den gleichen Studien wie für die Anteile der Zweitlinientherapie aus Schritt 6 verwendet (siehe Tabelle 3-15).

In der retrospektiven deutschen Krankenkassendatenanalyse erhielten von den eingeschlossenen 1.009 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, 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 [70].

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 [70]	Westeuropäisches Arztsurvey (Juni 2020)	NSCLC	9.905	30,0%

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)

Werden die Drittlinientherapieanteile (30,0 bis 40,0%) auf die Patienten aus dem vorherigen Schritt (Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC und einer Zweitlinientherapie) übertragen, ergeben sich 15 bis 47 Patienten mit NSCLC und RET-Fusion, die eine Drittlinientherapie erhalten.

NSCLC 3L+ A: Ermittlung des Anteils an Patienten 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)

Es liegen nur sehr begrenzt verlässliche Daten vor aus denen der Anteil einer bestimmten Folgetherapie herleitbar ist. Eine Studie von Kantar Health zeigt einen Anteil von Patienten mit Chemotherapie in der Erstlinie und Wechsel auf eine Monotherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper von 35% [70]. Dies entspricht 10 bis 13 Patienten in der Zweitlinie und 3 bis 5 Patienten mit anschließender Drittlinie. Für Patienten mit einer Monotherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in der Erstlinie und Wechsel auf eine Chemotherapie in der Zweitlinie lassen sich aus derselben Studie ein Anteil von 77% entnehmen [70]. Hieraus ergeben sich 4 bis 16 Patienten in der Zweitlinie und 1 bis 6 Patienten mit anschließender Drittlinie. Insgesamt ergeben sich so 4 bis 12 Patienten die eine sequenzielle 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) erhalten haben.

Schritt 8: Berechnung des Anteils der Patienten in der 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. Dezember 2021 in Relation zur Bevölkerungszahl zum letztaktuellen Zeitpunkt (30. September 2021) gestellt. Bei 73.525.825 GKV-Versicherten und 83.222.442 Einwohnern in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2020 ergibt sich ein GKV-Anteil von 88,3% [71; 72]. Dieser Anteil von GKV-Versicherten wird auch für die Jahre nach 2021 angenommen.

Die prognostizierte Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2022 für die Behandlung mit Selpercatinib in den einzelnen, durch den G-BA definierten, Teilpopulationen in Frage kommen, beträgt somit:

NSCLC 1L: Ermittlung des Anteils an Patienten in der Erstlinie:

114 bis 228 Patienten

TPS < 50%: 81 bis 190 Patienten

TPS ≥ 50%: 19 bis 66 Patienten

NSCLC 2L A – C: Ermittlung des Anteils an Patienten nach einer Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie, Chemotherapie oder einer Kombinationstherapie aus einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Chemotherapie:

42 bis 105 Patienten

NSCLC 2L A: Ermittlung des Anteils an Patienten nach einer Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie:

5 bis 18 Patienten

NSCLC 2L B: Ermittlung des Anteils an Patienten nach einer Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie:

25 bis 60 Patienten

NSCLC 2L C: Ermittlung des Anteils an Patienten nach einer Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie:

9 bis 33 Patienten

NSCLC 3L+ A: Ermittlung des Anteils an Patienten, 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).

4 bis 10 Patienten

Es ist anzunehmen, dass sich mit Blick auf die derzeitigen Therapieempfehlungen zukünftig die Verteilung der Patienten innerhalb der Teilpopulationen NSCLC 2L A – C zugunsten einer Therapie mit PD-1/PD-L1-Antikörpern in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie verschiebt. Aufgrund der zu erwartenden Verschiebungen der Behandlungsanteile innerhalb der Teilpopulationen NSCLC 2L A – C 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	NSCLC 1L (Gesamt Erstlinie):	Nicht quantifizierbar.	114 – 228
	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% der Tumorzellen ; Erstlinien-Behandlung		19 – 66
	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $<$ 50% der Tumorzellen ; Erstlinien-Behandlung		81 – 190
	NSCLC 2L A – C 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. (Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.) ^{a,b}	41 – 148 (2021) ^{b, c} 42 – 105 ^d
	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. (Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.) ^{a,b}	14 – 55 (2021) ^{b, c} 4 – 10 ^d

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
<p>1L: Erstlinie; 2L Zweitlinie; 3L+: Dritt- und Folgelinien; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; 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: Beschluss des G-BA vom 02. September 2021 [73].</p> <p>b: Angaben aus den Tragenden Gründen des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens [58].</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 vorliegenden Anwendungsgebiet gehören, finden sie im vorliegenden Dossier der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung [59].</p> <p>d: Für diese Teilpopulation wurden die Patientenzahlen basierend auf den aktuellen und neu identifizierten Daten zu der Schätzung der Patientenzahlen aktualisiert.</p>			

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 für alle Teilpopulationen ermittelt. Für Teilpopulationen, die bereits im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bewertet wurde, sind zusätzlich die im G-BA Beschluss vom 02. September 2021 genannten Patientenzahlen angeben. 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 TRM 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. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, Huber R M, Loges S, Pirker R, Pöttgen C, Pritzkeleit R, Reck M, Reinmuth N, Sebastian M, Ukena D, Waller C, Wolf J, Wolf M & B, W. 2021. onkopedia leitlinie - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
2. National Cancer Institute (NCI) 2022. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version - Updated: March 17, 2022. <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>.
3. A.D.A.M. Medical Encyclopedia [Internet] 2020. Non-small cell lung cancer - Updated by: Mark Levin, MD, Hematologist and Oncologist, Framington, CT. Review provided by VeriMed Healthcare Network. Also reviewed by David Zieve, MD, MHA, Medical Director, Brenda Conaway, Editorial Director, and the A.D.A.M. Editorial team. Editorial update 08/02/2021, cited: 2022 May 05. <https://medlineplus.gov/ency/article/007194.htm>.
4. Travis, W. D. 2011. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*, 32, 669-92.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) 2021. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Krebs (Lunge und Bronchien [C34]) in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001). www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 21.12.2021, Abrufdatum: (05.05.2022). https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
6. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und dem Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (RKI) 2021. Krebs in Deutschland für 2017/2018 13. Ausgabe - Stand 29.11.2021. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
7. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2022. ICD-10-GM Version 2022. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/>.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF),, 2018. 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.

9. Alberg AJ, B. M., Ford JG, Samet JM, Spivack SD. 2013. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143, e1S-e29S.
10. Brownson, R. C., Loy, T. S., Ingram, E., Myers, J. L., Alavanja, M. C., Sharp, D. J. & Chang, J. C. 1995. Lung cancer in nonsmoking women. Histology and survival patterns. *Cancer*, 75, 29-33.
11. Dutu, T., Michiels, S., Fouret, P., Penault-Llorca, F., Validire, P., Benhamou, S., Taranchon, E., Morat, L., Grunenwald, D., Le Chevalier, T., Sabatier, L. & Soria, J. C. 2005. Differential expression of biomarkers in lung adenocarcinoma: a comparative study between smokers and never-smokers. *Ann Oncol*, 16, 1906-14.
12. Sridhar, K. S. & Raub, W. A., Jr. 1992. Present and past smoking history and other predisposing factors in 100 lung cancer patients. *Chest*, 101, 19-25.
13. Lortet-Tieulent, J., Soerjomataram, I., Ferlay, J., Rutherford, M., Weiderpass, E. & Bray, F. 2014. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer*, 84, 13-22.
14. Molina, J. R., Yang, P., Cassivi, S. D., Schild, S. E. & Adjei, A. A. 2008. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*, 83, 584-94.
15. Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L. & American College of Chest, P. 2007. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132, 149S-60S.
16. Deutsche Hirntumorhilfe [Internet] 2021. *Hirnmetastasen*; Zitiert am 05. Mai 2022 [Online]. Verfügbar unter: <https://www.hirntumorhilfe.de/hirntumor/tumorarten/hirnmetastasen/>.
17. Achrol, A. S., Rennert, R. C., Anders, C., Soffiatti, R., Ahluwalia, M. S., Nayak, L., Peters, S., Arvold, N. D., Harsh, G. R., Steeg, P. S. & Chang, S. D. 2019. Brain metastases. *Nature Reviews Disease Primers*, 5, 5.
18. Peters, S., Bexelius, C., Munk, V. & Leighl, N. 2016. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*, 45, 139-62.
19. Heigener, D. F., Deppermann, K. M., Sebastian, M. & Reck, M. 2011. Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. *Der Onkologe*, 17, 679.
20. Marschner, N., Zacharias, S., Lordick, F., Hegewisch-Becker, S., Martens, U., Welt, A., Hagen, V., Gleiber, W., Bohnet, S., Kruggel, L., Dille, S., Nusch, A., Dorfel, S., Decker, T. & Janicke, M. 2020. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open*, 3, e200643.

21. Planchard, D., Popat, S., Kerr, K., Novello, S., Smit, E. F., Faivre-Finn, C., Mok, T. S., Reck, M., Van Schil, P. E., Hellmann, M. D. & Peters, S. 2018. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 29, iv192-iv237.
22. Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W. E., Nicholson, A. G., Groome, P., Mitchell, A. & Bolejack, V. 2016. 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*, 11, 39-51.
23. Carrato, A., Vergnenegre, A., Thomas, M., McBride, K., Medina, J. & Cruciani, G. 2014. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin*, 30, 447-61.
24. Tumorregister München (TRM) 2022. Tumorregister München. Überleben ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC [Internet]. 2022 [aktualisiert 14.04.2022]. Abrufbar von: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
25. Taha, T., Khoury, R., Brenner, R., Nasrallah, H., Shofaniyeh, I., Yousef, S. & Agbarya, A. 2021. Treatment of Rare Mutations in Patients with Lung Cancer. *Biomedicines*, 9.
26. Stinchcombe, T. E. 2014. Novel agents in development for advanced non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*, 6, 240-53.
27. Takahashi, M., Ritz, J. & Cooper, G. M. 1985. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*, 42, 581-8.
28. Bronte, G., Ulivi, P., Verlicchi, A., Cravero, P., Delmonte, A. & Crino, L. 2019. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer (Auckl)*, 10, 27-36.
29. Mulligan, L. M. 2014. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*, 14, 173-86.
30. Drilon, A., Hu, Z. I., Lai, G. G. Y. & Tan, D. S. W. 2018. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*, 15, 151-67.
31. Arighi, E., Borrello, M. G. & Sariola, H. 2005. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*, 16, 441-67.
32. Park, S. J., More, S., Murtuza, A., Woodward, B. D. & Husain, H. 2017. New Targets in Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 31, 113-29.
33. Gautschi, O., Milia, J., Filleron, T., Wolf, J., Carbone, D. P., Owen, D., Camidge, R., Narayanan, V., Doebele, R. C., Besse, B., Remon-Masip, J., Janne, P. A., Awad, M. M., Peled, N., Byoung, C. C., Karp, D. D., Van Den Heuvel, M., Wakelee, H. A., Neal, J.

- W., Mok, T. S. K., Yang, J. C. H., Ou, S. I., Pall, G., Froesch, P., Zalzman, G., Gandara, D. R., Riess, J. W., Velcheti, V., Zeidler, K., Diebold, J., Fruh, M., Michels, S., Monnet, I., Papat, S., Rosell, R., Karachaliou, N., Rothschild, S. I., Shih, J. Y., Warth, A., Muley, T., Cabillic, F., Mazieres, J. & Drilon, A. 2017. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol*, 35, 1403-10.
34. Michels, S., Scheel, A. H., Scheffler, M., Schultheis, A. M., Gautschi, O., Aebersold, F., Diebold, J., Pall, G., Rothschild, S., Bubendorf, L., Hartmann, W., Heukamp, L., Schildhaus, H. U., Fassunke, J., Ihle, M. A., Künstlinger, H., Heydt, C., Fischer, R., Nogová, L., Mattonet, C., Hein, R., Adams, A., Gerigk, U., Schulte, W., Lüders, H., Grohé, C., Graeven, U., Müller-Naendrup, C., Draube, A., Kambartel, K. O., Krüger, S., Schulze-Olden, S., Serke, M., Engel-Riedel, W., Kaminsky, B., Randerath, W., Merkelbach-Bruse, S., Büttner, R. & Wolf, J. 2016. Clinicopathological Characteristics of RET Rearranged Lung Cancer in European Patients. *J Thorac Oncol*, 11, 122-7.
35. Volckmar, A. L., Leichsenring, J., Kirchner, M., Christopoulos, P., Neumann, O., Budczies, J., Morais de Oliveira, C. M., Rempel, E., Buchhalter, I., Brandt, R., Allgäuer, M., Talla, S. B., von Winterfeld, M., Herpel, E., Goeppert, B., Lier, A., Winter, H., Brummer, T., Fröhling, S., Faehling, M., Fischer, J. R., Heußel, C. P., Herth, F., Lasitschka, F., Schirmacher, P., Thomas, M., Endris, V., Penzel, R. & Stenzinger, A. 2019. Combined targeted DNA and RNA sequencing of advanced NSCLC in routine molecular diagnostics: Analysis of the first 3,000 Heidelberg cases. *Int J Cancer*, 145, 649-61.
36. Kato, S., Subbiah, V., Marchlik, E., Elkin, S. K., Carter, J. L. & Kurzrock, R. 2017. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. *Clinical Cancer Research*, 23, 1988.
37. Mok, T. S. K., Wu, Y. L., Kudaba, I., Kowalski, D. M., Cho, B. C., Turna, H. Z., Castro, G., Jr., Srimuninnimit, V., Laktionov, K. K., Bondarenko, I., Kubota, K., Lubiniecki, G. M., Zhang, J., Kush, D., Lopes, G. & Investigators, K.-. 2019. 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*, 393, 1819-30.
38. Baglivo, S., Ludovini, V., Moretti, R., Bellezza, G., Sidoni, A., Roila, F. & Metro, G. 2020. 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*, 8, 333-9.
39. McCoach, C. E., Rolfo, C., Drilon, A., Lacouture, M., Besse, B., Goto, K., Zhu, V. W., Tan, D. S., Farajian, S., Potter, L. A., Kherani, J. F., Soldatenkova, V., Olek, E. A., Muehlenbein, C. E. & Park, K. 2022. Hypersensitivity Reactions to Selpercatinib Treatment with or Without Prior Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer in LIBRETTO-001. *J Thorac Oncol*.

40. Belli, C., Anand, S., Gainor, J. F., Penault-Llorca, F., Subbiah, V., Drilon, A., André, F. & Curigliano, G. 2020. Progresses Toward Precision Medicine in RET-altered Solid Tumors. *Clin Cancer Res.*
41. Lee, S. H., Lee, J. K., Ahn, M. J., Kim, D. W., Sun, J. M., Keam, B., Kim, T. M., Heo, D. S., Ahn, J. S., Choi, Y. L., Min, H. S., Jeon, Y. K. & Park, K. 2017. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial. *Ann Oncol*, 28, 292-7.
42. Drilon, A., Rekhtman, N., Arcila, M., Wang, L., Ni, A., Albano, M., Van Voorthuysen, M., Somwar, R., Smith, R. S., Montecalvo, J., Plodkowski, A., Ginsberg, M. S., Riely, G. J., Rudin, C. M., Ladanyi, M. & Kris, M. G. 2016. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*, 17, 1653-60.
43. Yoh, K., Seto, T., Satouchi, M., Nishio, M., Yamamoto, N., Murakami, H., Nogami, N., Matsumoto, S., Kohno, T., Tsuta, K., Tsuchihara, K., Ishii, G., Nomura, S., Sato, A., Ohtsu, A., Ohe, Y. & Goto, K. 2017. 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*, 5, 42-50.
44. Velcheti, V. & Schalper, K. 2016. Basic Overview of Current Immunotherapy Approaches in Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 35, 298-308.
45. Drilon, A., Fu, S., Patel, M. R., Fakih, M., Wang, D., Olszanski, A. J., Morgensztern, D., Liu, S. V., Cho, B. C., Bazhenova, L., Rodriguez, C. P., Doebele, R. C., Wozniak, A., Reckamp, K. L., Seery, T., Nikolinakos, P., Hu, Z., Oliver, J. W., Trone, D., McArthur, K., Patel, R., Multani, P. S. & Ahn, M. J. 2019. A Phase I/Ib Trial of the VEGFR-Sparing Multikinase RET Inhibitor RXDX-105. *Cancer Discov*, 9, 384-95.
46. Roche Registration GmbH 2021. Fachinformation - GAVRETO® 100 mg Hartkapseln - Stand: November 2021.
47. Eli Lilly Nederland B. V. 2022. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®) - Stand: Juni 2022.
48. iOMEDICO und AIO-Studien-gGmbH 2021. Appendix - Update based on database cut 30.06.2021 to - Special analysis: RET fusion positive locally advanced or metastatic NSCLC patients in the German CRISP registry (Database cut 30.06.2020) - Database cut: 30.06.2021 - For Lilly Deutschland GmbH - AIO AIO-StudiengGmbH iOMEDICO.
49. International Agency for Research on Cancer 2020. Cancer fact sheers: Lung. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>.
50. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) 2021. Datenbankabfrage mit Schätzung des Überlebens von Krebs (Lunge und Bronchien [C34]) in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom

- Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 21.12.2021, Abrufdatum: (05.05.2022).
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
51. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) 2021. Datenbankabfrage mit Schätzung der Prävalenz von Krebs (Lunge [C33-C34]) in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001). www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 21.12.2021, Abrufdatum: (05.05.2022).
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
52. Pisani, P., Bray, F. & Parkin, D. M. 2002. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*, 97, 72-81.
53. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) 2019. Prävalenzschätzung. Wie wurde die 5-Jahres-Prävalenz berechnet? - Stand: 17. Dezember 2019 (Abgerufen am 05. Mai 2022).
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschaetzung/praevalenzschaetzung_node.html.
54. AstraZeneca GmbH 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Osimertinib (TAGRISSO®) - AstraZeneca GmbH - Modul 3 A - Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung - Stand: 03.07.2018.
55. Lilly Deutschland GmbH 2020. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ramucirumab (Cyramza®) - Lilly Deutschland GmbH - Modul 3 A - Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung - Stand: 14.02.2020.
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3514/2020-02-14_Modul3A_Ramucirumab.pdf.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. 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) - Vom 17. Januar 2019.
https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf.
57. Lilly Deutschland GmbH 2022. Berechnungsschritte der Angaben in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 des Moduls 3A im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib.

58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe - zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RETFusion-positiv, nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie) - Vom 2. September 2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7815/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-655_TrG.pdf.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-340.
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. IQWiG-Berichte – Nr. 798 - Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation - Arbeitspapier (Auftrag: GA17-02; Version 1.0; Stand: 29.07.2019). https://www.iqwig.de/download/GA17-02_Pruefung-der-Nutzbarkeit-des-Scientific-Use-Files-des-ZfKD_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
61. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) 2020. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom - Krebsregisterdaten zeigen Versorgung - Torsten Blum, Kees Kleihues van Tol - 21.02.2020. https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf.
62. Tumorregister München (TRM) 2022. Tumorregister München. Überleben ICD-10 C34: Lungentumor [Internet]. 2022 [aktualisiert 14.04.2022]. Abrufbar von: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34_G-ICD-10-C34-Lungentumor-Survival.pdf. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34_G-ICD-10-C34-Lungentumor-Survival.pdf.
63. Boch, C., Kollmeier, J., Roth, A., Stephan-Falkenau, S., Misch, D., Grüning, W., Bauer, T. T. & Mairinger, T. 2013. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. 3, e002560.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. IQWiG-Berichte – Nr. 1003 - Entrectinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung (Auftrag: A20-75; Version: 1.0; Stand: 27.11.2020). https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4034/2020-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Entrectinib_D-558.pdf.
65. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014. Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V - Nintedanib (Vargatef®) - Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG - Modul 3 A - Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung - Stand: 19.12.2014. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf.

66. Hardtstock, F., Myers, D., Li, T., Cizova, D., Maywald, U., Wilke, T. & Griesinger, F. 2020. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. *BMC Cancer*, 20, 260.
67. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2020. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Nivolumab (OPDIVO®) - Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA - Modul 3 K - Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensitivierende EGFR Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung - Stand: 02.12.2020. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4274/2020-12-02_Modul3K_Nivolumab.pdf.
68. Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., O'Brien, M., Rao, S., Hotta, K., Leiby, M. A., Lubiniecki, G. M., Shentu, Y., Rangwala, R. & Brahmer, J. R. 2016. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 375, 1823-33.
69. iOMEDICO und AIO-Studien-gGmbH 2021. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients CRISP - Interim analysis 2021. *Interim report - Main project (NSCLC stage IV, IIIB/C palliative) - Database cut: 30.06.2021- Lilly Deutschland GmbH - AIO AIO-Studien-gGmbH iOMEDICO*.
70. Kantar Health 2020. CancerMPact® Treatment Architecture. NSCLC, EU5.
71. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2021. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte - Januar - Dezember 2021- (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) Stand: 03. Januar 2022. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis_tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2021_bf.pdf.
72. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2021. *Bevölkerungsstand (Deutschland). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf, Stichtag: 30. September 2021 (Abgerufen am 05. Mai 2022)*. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss - des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET Fusion-positiv, nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie) - Vom 2. September 2021. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4998/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-655_BAnz.pdf.

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 3-17 an, 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	kontinuierlich (zweimal täglich)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation NSCLC 1L: Ohne vorherige systematische Therapie (Erstlinie), PD-L1 \geq 50%				
<i>Monotherapie mit Pembrolizumab</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% der Tumorzellen ; Erstlinien-Behandlung	1 \times pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie</i>				
Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% der Tumorzellen ; Erstlinien-Behandlung	Pembrolizumab: 1 \times pro 21-Tage-Zyklus Pemetrexed: 1 \times pro 21-Tage-Zyklus Cisplatin: 1 \times pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin		Pembrolizumab: 1 \times pro 21-Tage-Zyklus Pemetrexed: 1 \times pro 21-Tage-Zyklus Carboplatin: 1 \times pro 21-Tage-Zyklus	17,4	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)
Teilpopulation NSCLC 1L: Ohne vorherige systematische Therapie (Erstlinie), PD-L1 < 50%				
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen ; Erstlinien-Behandlung	<u>Cisplatin:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Cisplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus
		<u>Vinorelbin:</u> 2 × pro 21-Tage-Zyklus	34,8	<u>Vinorelbin:</u> 2 Tage pro Zyklus
Cisplatin + Gemcitabin		<u>Cisplatin:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Cisplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus
		<u>Gemcitabin:</u> 2 × pro 21-Tage-Zyklus	34,8	<u>Gemcitabin:</u> 2 Tage pro Zyklus
Cisplatin + Docetaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Cisplatin + Paclitaxel	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus	
Cisplatin + Pemetrexed ^a	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus	
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen ; Erstlinien-Behandlung	<u>Carboplatin:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus
		<u>Vinorelbin:</u> 2 × pro 21-Tage-Zyklus	34,8	<u>Vinorelbin:</u> 2 Tage pro Zyklus
Carboplatin + Gemcitabin		<u>Carboplatin:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus
	<u>Gemcitabin:</u> 2 × pro 21-Tage-Zyklus	Gemcitabin: 34,8	<u>Gemcitabin:</u> 2 Tage pro Zyklus	
Carboplatin + Docetaxel	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	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)
Carboplatin + Paclitaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Carboplatin + Pemetrexed ^a		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Carboplatin + nab-Paclitaxel		<u>Carboplatin:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus <u>nab-Paclitaxel:</u> 3 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 nab-Paclitaxel: 52,2	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus <u>nab-Paclitaxel:</u> 3 Tage pro Zyklus
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel</i>				
Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Pembrolizumab: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Pemetrexed: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Cisplatin: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin		Pembrolizumab: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Pemetrexed: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Carboplatin: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin + Paclitaxel		Pembrolizumab: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Pemetrexed: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	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)
		Carboplatin: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Paclitaxel: 1 × pro 21-Tage-Zyklus		
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin + nab-Paclitaxel		Pembrolizumab: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Pemetrexed: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Carboplatin: 1 × pro 21-Tage-Zyklus nab-Paclitaxel: 3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 nab-Paclitaxel: 52,2	1 Tag pro Zyklus nab-Paclitaxel: 3 Tage pro Zyklus
<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	3 × pro 28-Tage-Zyklus	39	3 Tage pro Zyklus
Vinorelbin		1 × pro 7-Tage-Zyklus	52,1	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)
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie</i>				
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen ; Erstlinien-Behandlung	Nivolumab: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	Nivolumab: 17,4	1 Tag pro Zyklus
		Ipilimumab: 1 × pro 42-Tage-Zyklus	Ipilimumab: 8,7	
		Cisplatin 1 × pro 21-Tage-Zyklus	Cisplatin: 2	
		Pemetrexed: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	Pemetrexed: 2	
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed		Nivolumab: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	Nivolumab: 17,4	1 Tag pro Zyklus
		Ipilimumab: 1 × pro 42-Tage-Zyklus	Ipilimumab: 8,7	
		Carboplatin: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	Carboplatin: 2	
		Pemetrexed: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	Pemetrexed: 2	
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel		Nivolumab: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	Nivolumab: 17,4	1 Tag pro Zyklus
		Ipilimumab: 1 × pro 42-Tage-Zyklus	Ipilimumab: 8,7	
		Carboplatin: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	Carboplatin: 2	

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)
		Paclitaxel: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	Paclitaxel: 2	
NSCLC 2L: Eine vorherige systematische Therapie (Zweitlinie)				
<i>Teilpopulation NSCLC 2L A</i>				
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	<u>Cisplatin:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Cisplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus
		<u>Vinorelbin:</u> 2 × pro 21-Tage-Zyklus		<u>Vinorelbin:</u> 2 Tage pro Zyklus
Cisplatin + Gemcitabin		<u>Cisplatin:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Cisplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus
		<u>Gemcitabin:</u> 2 × pro 21-Tage-Zyklus	34,8	<u>Gemcitabin:</u> 2 Tage pro Zyklus
Cisplatin + Docetaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Cisplatin + Paclitaxel	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus	
Cisplatin + Pemetrexed ^a	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	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 Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	<u>Carboplatin:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus
		<u>Vinorelbin:</u> 2 × pro 21-Tage-Zyklus	34,8	<u>Vinorelbin:</u> 2 Tage pro Zyklus
Carboplatin + Gemcitabin		<u>Carboplatin:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus
		<u>Gemcitabin:</u> 2 × pro 21-Tage-Zyklus	34,8	<u>Gemcitabin:</u> 2 Tage 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)
Carboplatin + Docetaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Carboplatin + Paclitaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Carboplatin + Pemetrexed ^a		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Carboplatin + nab-Paclitaxel		<u>Carboplatin:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus
		<u>nab-Paclitaxel:</u> 3 × pro 21-Tage-Zyklus	52,2	<u>nab-Paclitaxel:</u> 3 Tage pro Zyklus
<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	3 × pro 28-Tage-Zyklus	39	3 Tage pro Zyklus
Vinorelbin		1 × pro 7-Tage-Zyklus	52,1	1 Tag pro Zyklus
Teilpopulation NSCLC 2L B				
<i>Monotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab oder Atezolizumab</i>				
Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinien-Therapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie.	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Pemetrexed ^a		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Nivolumab		1 × pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1 Tag pro Zyklus
Pembrolizumab		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Atezolizumab		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	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)
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Ramucirumab</i>				
Docetaxel + Nintedanib	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinien-Therapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie .	<u>Docetaxel:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Docetaxel:</u> 1 Tag pro Zyklus
Docetaxel + Ramucirumab		<u>Nintedanib:</u> 20 × pro 21-Tage-Zyklus	348	<u>Nintedanib:</u> 20 Tage pro Zyklus
Teilpopulation NSCLC 2L C				
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie</i>				
Afatinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie .	kontinuierlich	365	1
Pemetrexed ^a		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Erlotinib		kontinuierlich	365	1
Docetaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Docetaxel + Ramucirumab		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Docetaxel + Nintedanib		<u>Docetaxel:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Docetaxel:</u> 1 Tag pro Zyklus
		<u>Nintedanib:</u> 20 × pro 21-Tage-Zyklus	348	<u>Nintedanib:</u> 20 Tage pro Zyklus
Vinorelbin	1 × pro 7-Tage-Zyklus	52,1	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)
NSCLC 3L+: Mindestens zwei vorherige systemische Therapien (Drittlinie und weitere Linien)				
Teilpopulation NSCLC 3L+ A				
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand</i>				
Afatinib	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 Platinbasierten Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).	kontinuierlich	365	1
Erlotinib		kontinuierlich	365	1
Docetaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Vinorelbin		1 × pro 7-Tage-Zyklus	52,1	1 Tag pro Zyklus
Docetaxel + Ramucirumab		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Docetaxel + Nintedanib		<u>Docetaxel:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Docetaxel:</u> 1 Tag pro Zyklus
		<u>Nintedanib:</u> 20 × pro 21-Tage-Zyklus	348	<u>Nintedanib:</u> 20 Tage pro Zyklus
Pemetrexed ^a	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus	
<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>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L+: Dritt- und Folgelinien; 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: 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 Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion ohne vorherige systemische Therapie.***Pembrolizumab***

Pembrolizumab wird als Monotherapie entweder in einem drei- oder sechswöchigen Zyklus als intravenöse Gabe über 30 Minuten verabreicht [2]. Für die nachfolgenden Berechnungen wird analog zum Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab in der Indikation des NSCLC nach vorheriger Chemotherapie [3] eine dreiwöchige Zyklusdauer angenommen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie

Die empfohlene Dosis von Pemetrexed gemäß Fachinformation beträgt 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF), verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von zehn Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus [4]. Damit ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Ramucirumab erfolgt die Gabe von Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum 1 × pro 21-Tage-Zyklus [5]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

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

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 vierwöchentlichen Zyklus [6]. Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Ramucirumab wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt [5]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

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 × pro 21-Tage-Zyklus [5]. 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 [7]. 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 [5]. 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 [8]. 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 [9]. 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 [10]. 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 [4]. 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 enthalten.

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 vierwöchentlichen Zyklus [6]. Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Ramucirumab wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt [5]. 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 [7]. 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 [5]. 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 [8]. 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 [9]. 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 [5]. 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 [10]. 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 [5]. 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 [4]. 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 [5]. 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 [11]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 52,2 Behandlungstagen pro Jahr.

Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

Zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC wird Paclitaxel gefolgt von Cisplatin, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen, gegeben [10]. 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 [5]. Daraus ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

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 [11]. 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 [8]. 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 [7]. Bei einer Zyklusdauer von 7 Tagen ergeben sich 52,1 Behandlungszyklen, entsprechend 52,1 Behandlungstagen pro Jahr.

Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie

Nivolumab wird zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie als Monotherapie alle 2 Wochen über 30 Minuten intravenös verabreicht [12]. Aufgrund der Begrenzung auf 2 Zyklen ergeben sich 2 Behandlungstage.

Ipilimumab wird einmal je Zyklus verabreicht. Aufgrund der Begrenzung auf 2 Zyklen ergeben sich 2 Behandlungstage [13].

Für die zu bewertende Therapie beträgt die Dauer der Platin-basierten Chemotherapie gemäß Fachinformationen 2 Zyklen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zweitlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Teilpopulation NSCLC 2L A)***Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum***

Siehe Erstlinien-Therapie.

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel

Siehe Erstlinien-Therapie

Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Siehe Erstlinien-Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zweitlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Teilpopulation NSCLC 2L B)***Docetaxel***

Docetaxel wird nach Versagen einer vorausgegangenen Platin-basierten Chemotherapie als Monotherapie in einer einstündigen Infusion alle 3 Wochen gegeben [9]. 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 [4]. 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 [12]. Bei einer Zyklusdauer von 14 Tagen ergeben sich somit 26,1 Behandlungszyklen, entsprechend 26,1 Behandlungstagen pro Jahr.

Pembrolizumab

Siehe Erstlinien-Therapie.

Atezolizumab

Atezolizumab wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie [14]. 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 Erstlinien-Therapie angewendet [15]. 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 [15]. 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 NSCLC mit Tumorprogress nach Platin-basierten Chemotherapie. Sowohl Ramucirumab als auch Docetaxel werden alle drei Wochen an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht [9; 16]. 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 Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie (Teilpopulation NSCLC 2L C)

Afatinib

Afatinib wird als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter 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 [15]. 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 Teilpopulation NSCLC 2L 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 Teilpopulation NSCLC 2L B

Docetaxel + Ramucirumab

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B

Docetaxel + Nintedanib

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B

Vinorelbin

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L A

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Drittlinietherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion 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). (Teilpopulation NSCLC 3L+)

Afatinib

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L C

Erlotinib

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L C

Docetaxel

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B

Vinorelbin

Siehe Erstlinien-Therapie

Docetaxel + Ramucirumab

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B

Docetaxel + Nintedanib

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B

Pembrolizumab

Siehe Erstlinien-Therapie

Pemetrexed

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B

Nivolumab

Siehe Erstlinien-Therapie

Atezolizumab

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L 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	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion	kontinuierlich (zweimal täglich)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
NSCLC 1L: Ohne vorherige systematische Therapie (Erstlinie), PD-L1 \geq 50%			
<i>Monotherapie mit Pembrolizumab</i>			
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% der Tumorzellen ; Erstlinien-Behandlung	1 \times pro 21-Tage-Zyklus	17,4
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie</i>			
Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% der Tumorzellen ; Erstlinien-Behandlung	Pembrolizumab: 1 \times pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin		Pemetrexed: 1 \times pro 21-Tage-Zyklus Cisplatin: 1 \times pro 21-Tage-Zyklus	
		Pembrolizumab: 1 \times pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		Pemetrexed: 1 \times pro 21-Tage-Zyklus Carboplatin: 1 \times pro 21-Tage-Zyklus	
NSCLC 1L: Ohne vorherige systematische Therapie (Erstlinie), PD-L1 < 50%			
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>			
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen ; Erstlinien-Behandlung	<u>Cisplatin</u> : 1 \times pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		<u>Vinorelbin</u> : 2 \times pro 21-Tage-Zyklus	34,8
Cisplatin + Gemcitabin		<u>Cisplatin</u> :	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		1 × pro 21-Tage-Zyklus <u>Gemcitabin:</u> 2 × pro 21-Tage-Zyklus	34,8
Cisplatin + Docetaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Cisplatin + Paclitaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Cisplatin + Pemetrexed ^a		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>			
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	<u>Carboplatin:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		<u>Vinorelbin:</u> 2 × pro 21-Tage-Zyklus	34,8
Carboplatin + Gemcitabin		<u>Carboplatin:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		<u>Gemcitabin:</u> 2 × pro 21-Tage-Zyklus	34,8
Carboplatin + Docetaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Carboplatin + Paclitaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Carboplatin + Pemetrexed ^a		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Carboplatin + nab-Paclitaxel		<u>Carboplatin:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus <u>nab-Paclitaxel:</u> 3 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 52,2
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel</i>			
Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Pembrolizumab: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Pemetrexed: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Cisplatin: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Pembrolizumab + Pemetrexed		Pembrolizumab: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
+ Carboplatin		Pemetrexed: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Carboplatin: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Pemetrexed: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Carboplatin: 1 × pro 21-Tage-Zyklus <u>Gemcitabin:</u> 2 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 34,8
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin + Paclitaxel		Pembrolizumab: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Pemetrexed: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Carboplatin: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Paclitaxel: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin + nab-Paclitaxel		Pembrolizumab: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Pemetrexed: 1 × pro 21-Tage-Zyklus Carboplatin: 1 × pro 21-Tage-Zyklus nab-Paclitaxel: 3 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 52,2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Monotherapie mit Gemcitabin und Vinorelbin</i>			
Gemcitabin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	3 × pro 28-Tage-Zyklus	39
Vinorelbin		1 × pro 7-Tage-Zyklus	52,1
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie</i>			
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin +Pemetrexed	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Nivolumab: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		Ipilimumab: 1 × pro 42-Tage-Zyklus	8,7
		Cisplatin 1 × pro 21-Tage-Zyklus	2
Nivolumab + Ipilimumab +Carboplatin +Pemetrexed +Paclitaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Nivolumab: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		Ipilimumab: 1 × pro 42-Tage-Zyklus	8,7
		Carboplatin: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	2
Nivolumab + Ipilimumab +Carboplatin +Paclitaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Pemetrexed: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	2
		Paclitaxel: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	2
		Nivolumab: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Nivolumab + Ipilimumab +Carboplatin +Paclitaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Ipilimumab: 1 × pro 42-Tage-Zyklus	8,7
		Carboplatin: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		1 × pro 21-Tage-Zyklus Paclitaxel: 1 × pro 21-Tage-Zyklus	2
NSCLC 2L: Eine vorherige systematische Therapie (Zweitlinie)			
<i>Teilpopulation NSCLC 2L A</i>			
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>			
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	<u>Cisplatin:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Cisplatin + Gemcitabin		<u>Vinorelbin:</u> 2 × pro 21-Tage-Zyklus	
Cisplatin + Docetaxel		<u>Cisplatin:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Cisplatin + Paclitaxel		<u>Gemcitabin:</u> 2 × pro 21-Tage-Zyklus	34,8
Cisplatin + Pemetrexed ^a		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		1 × 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 Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	<u>Carboplatin:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Carboplatin + Gemcitabin		<u>Vinorelbin:</u> 2 × pro 21-Tage-Zyklus	34,8
Carboplatin + Docetaxel		<u>Carboplatin:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Carboplatin + Paclitaxel		<u>Gemcitabin:</u> 2 × pro 21-Tage-Zyklus	34,8
Carboplatin + Pemetrexed ^a		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Carboplatin + nab-Paclitaxel		<u>Carboplatin:</u>	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		1 × pro 21-Tage-Zyklus nab-Paclitaxel: 3 × pro 21-Tage-Zyklus	52,2
<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	3 × pro 28-Tage-Zyklus	39
Vinorelbin		1 × pro 7-Tage-Zyklus	52,1
Teilpopulation NSCLC 2L B			
<i>Monotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab oder Atezolizumab</i>			
Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinien-Therapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie.	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Pemetrexed ^a		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Nivolumab		1 × pro 14-Tage-Zyklus	26,1
Pembrolizumab		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Atezolizumab		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Ramucirumab</i>			
Docetaxel + Nintedanib	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinien-Therapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie.	<u>Docetaxel:</u> 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Docetaxel + Ramucirumab		<u>Nintedanib:</u> 20 × pro 21-Tage-Zyklus	348
		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Teilpopulation NSCLC 2L C			
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie</i>			
Afatinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinien-Therapie mit einem	kontinuierlich	365
Pemetrexed ^a		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Erlotinib		kontinuierlich	365
Docetaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Docetaxel + Ramucirumab		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Docetaxel + Nintedanib	PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie.	<u>Docetaxel</u> : 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		<u>Nintedanib</u> : 20 × pro 21-Tage-Zyklus	348
Vinorelbin		1 × pro 7-Tage-Zyklus	52,1
NSCLC 3L+: Mindestens zwei vorherige systemische Therapien (Drittlinie und weitere Linien)			
Teilpopulation NSCLC 3L+ A			
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand</i>			
Afatinib	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).	kontinuierlich	365
Erlotinib		kontinuierlich	365
Docetaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Vinorelbin		1 × pro 7-Tage-Zyklus	52,1
Docetaxel + Ramucirumab		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Docetaxel + Nintedanib		<u>Docetaxel</u> : 1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		<u>Nintedanib</u> : 20 × pro 21-Tage-Zyklus	348
Pemetrexed ^a	1 × pro 21-Tage-Zyklus	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>			
1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L+: Dritt- und Folgelinien; 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			
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 nicht-medikamentösen 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 × 120 mg pro Tag)</p> <p>entsprechend: 2 × 40 mg 2 × 80 mg</p> <p><i>Ab 50 kg:</i> 320 mg pro Gabe (2 × 160 mg pro Tag)</p> <p>entsprechend: 4 × 80 mg</p>	<p><i>Unter 50 kg:</i> 730 × 40 mg + 730 × 80 mg</p> <p><i>Ab 50 kg:</i> 1.460 × 80 mg</p>

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation NSCLC 1L: Ohne vorherige systematische Therapie (Erstlinie), PD-L1 \geq 50%				
<i>Monotherapie mit Pembrolizumab</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	17,4	200 mg entsprechend: 2 Dfl. 100 mg	34,8 \times 100 mg
Teilpopulation NSCLC 1L: Ohne vorherige systematische Therapie (Erstlinie), PD-L1 < 50%				
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie</i>				
Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	17,4	<u>Pembrolizumab:</u> 200 mg pro Gabe entsprechend: 2 \times 100 mg <u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ² \times 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 2 Dfl. 500 mg <u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² \times 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 50 mg	Pembrolizumab 34,8 \times 100 mg <u>Pemetrexed:</u> 34,8 \times 500 mg <u>Cisplatin:</u> 17,4 \times 100 mg + 17,4 \times 50 mg
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin		17,4	<u>Pembrolizumab:</u> 200 mg pro Gabe entsprechend:	<u>Pembrolizumab:</u> 34,8 \times 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			2 × 100 mg <u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 2 Dfl. 500 mg <u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg	<u>Pemetrexed:</u> 34,8 × 500 mg <u>Carboplatin:</u> 17,4 × 600 mg + 17,4 × 450 mg
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	<u>Cisplatin:</u> 17,4 <u>Vinorelbin:</u> 34,8	<u>Cisplatin:</u> 75 bis 100 mg/m ² × 1,90 m ² = 142,5 – 190 mg entsprechend: 1 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 50 mg bzw. 2 Dfl. 100 mg <u>Vinorelbin:</u> 25 bis 30 mg/m ² × 1,90 m ² = 47,5 bis 57 mg entsprechend: 1 Dfl. 50 mg bzw. 1 Dfl. 50 mg + 1 Dfl. 10 mg	<u>Cisplatin:</u> 17,4 × 100 mg + 17,4 × 50 mg bzw. 34,8 × 100 mg <u>Vinorelbin:</u> 34,8 × 50 mg bzw. 34,8 × 50 mg + 34,8 × 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cisplatin + Gemcitabin		<u>Cisplatin:</u> 17,4	<u>Cisplatin:</u> 75 bis $100 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 142,5 – 190 mg entsprechend: 1 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 50 mg bzw. 2 Dfl. 100 mg	<u>Cisplatin:</u> $17,4 \times 100 \text{ mg} +$ $17,4 \times 50 \text{ mg}$ bzw. $34,8 \times 100 \text{ mg}$
		<u>Gemcitabin:</u> 34,8	<u>Gemcitabin:</u> $1.250 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 2.375 mg entsprechend: 1 Dfl. 2.000 mg + 2 Dfl. 200 mg	<u>Gemcitabin:</u> $34,8 \times 2.000 \text{ mg} +$ $69,6 \times 200 \text{ mg}$
Cisplatin + Docetaxel		17,4	<u>Cisplatin:</u> $75 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 50 mg <u>Docetaxel:</u> $75 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 160 mg	<u>Cisplatin:</u> $17,4 \times 100 \text{ mg} +$ $17,4 \times 50 \text{ mg}$ <u>Docetaxel:</u> $17,4 \times 160 \text{ mg}$
Cisplatin + Paclitaxel	17,4	<u>Cisplatin:</u> $80 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 =$ 152 mg entsprechend:	<u>Cisplatin:</u> $17,4 \times 100 \text{ mg} +$ $17,4 \times 50 \text{ mg} +$ $17,4 \times 10 \text{ mg}$	

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			1 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 50 mg + 1 Dfl. 10 mg <u>Paclitaxel:</u> $175 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 332,5 \text{ mg}$ entsprechend: 2 Dfl. 100 mg 1 Dfl. 150 mg	<u>Paclitaxel:</u> $34,8 \times 100 \text{ mg} + 17,4 \times 150 \text{ mg}$
Cisplatin + Pemetrexed ^a		17,4	<u>Cisplatin:</u> $75 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 142,5 \text{ mg}$ entsprechend: 1 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 50 mg <u>Pemetrexed:</u> $500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 950 \text{ mg}$ entsprechend: 2 Dfl. 500 mg	<u>Cisplatin:</u> $17,4 \times 100 \text{ mg} + 17,4 \times 50 \text{ mg}$ <u>Pemetrexed:</u> $34,8 \times 500 \text{ mg}$

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Carboplatin: 17,4	<u>Carboplatin:</u> $500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 950 mg entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg	<u>Carboplatin:</u> $17,4 \times 600 \text{ mg} +$ $17,4 \times 450 \text{ mg}$
		Vinorelbin: 34,8	<u>Vinorelbin:</u> $25 \text{ bis } 30 \text{ mg/m}^2$ $\times 1,90 \text{ m}^2$ = 47,5 bis 57 mg entsprechend: 1 Dfl. 50 mg bzw. 1 Dfl. 50 mg + 1 Dfl. 10 mg	<u>Vinorelbin:</u> $34,8 \times 50 \text{ mg}$ bzw. $34,8 \times 50 \text{ mg} +$ $34,8 \times 10 \text{ mg}$
Carboplatin + Gemcitabin		Carboplatin: 17,4	<u>Carboplatin:</u> $500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 950 mg entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg	<u>Carboplatin:</u> $17,4 \times 600 \text{ mg} +$ $17,4 \times 450 \text{ mg}$
	Gemcitabin: 34,8	<u>Gemcitabin:</u> $1.250 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 2.375 mg entsprechend: 1 Dfl. 2.000 mg + 2 Dfl. 200 mg	<u>Gemcitabin:</u> $34,8 \times 2.000 \text{ mg} +$ $69,6 \times 200 \text{ mg}$	
Carboplatin + Docetaxel		17,4	<u>Carboplatin:</u>	<u>Carboplatin:</u>

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg <u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² × 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 160 mg	17,4 × 600 mg + 17,4 × 450 mg <u>Docetaxel:</u> 17,4 × 160 mg
Carboplatin + Paclitaxel		17,4	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg <u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ² × 1,90 m ² = 332,5 mg entsprechend: 2 Dfl. 100 mg 1 Dfl. 150 mg	<u>Carboplatin:</u> 17,4 × 600 mg + 17,4 × 450 mg <u>Paclitaxel:</u> 34,8 × 100 mg + 17,4 × 150 mg
Carboplatin + Pemetrexed ^a		17,4	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg <u>Pemetrexed:</u>	<u>Carboplatin:</u> 17,4 × 600 mg + 17,4 × 450 mg <u>Pemetrexed:</u> 34,8 × 500 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 2 Dfl. 500 mg	
Carboplatin + nab-Paclitaxel		<u>Carboplatin:</u> 17,4 <u>nab-Paclitaxel:</u> 52,2	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 1 Dfl. 600 mg 1 Dfl. 450 mg <u>nab-Paclitaxel:</u> 100 mg/m ² × 1,90 m ² = 190 mg entsprechend: 2 Dfl. 100 mg	<u>Carboplatin:</u> 17,4 × 600 mg + 17,4 × 450 mg <u>nab-Paclitaxel:</u> 104,4 × 100 mg
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel</i>				
Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	17,4	<u>Pembrolizumab:</u> 200 mg pro Gabe entsprechend: 2 × 100 mg <u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 2 Dfl. 500 mg <u>Cisplatin:</u>	<u>Pembrolizumab:</u> 34,8 × 100 mg <u>Pemetrexed:</u> 34,8 × 500 mg <u>Cisplatin:</u>

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			75 mg/m ² × 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 50 mg	17,4 × 100 mg + 17,4 × 50 mg
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin		17,4	<u>Pembrolizumab:</u> 200 mg pro Gabe entsprechend: 2 × 100 mg <u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 2 Dfl. 500 mg <u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg	<u>Pembrolizumab:</u> 34,8 × 100 mg <u>Pemetrexed:</u> 34,8 × 500 mg <u>Carboplatin:</u> 17,4 × 600 mg + 17,4 × 450 mg
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin + Paclitaxel			Pembrolizumab: 200 mg pro Gabe entsprechend: 2 × 100 mg <u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg	Pembrolizumab 34,8 × 100 mg <u>Pemetrexed:</u> 34,8 × 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			entsprechend: 2 Dfl. 500 mg <u>Carboplatin:</u> $500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 950 \text{ mg}$ entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg <u>Paclitaxel:</u> $175 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 332,5 \text{ mg}$ entsprechend: 2 Dfl. 100 mg 1 Dfl. 150 mg	<u>Carboplatin:</u> $17,4 \times 600 \text{ mg} +$ $17,4 \times 450 \text{ mg}$ <u>Paclitaxel:</u> $34,8 \times 100 \text{ mg} +$ $17,4 \times 150 \text{ mg}$
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin + nab-Paclitaxel		17,4 Nab-Paclitaxel: 52,2	<u>Pembrolizumab:</u> 200 mg pro Gabe entsprechend: $2 \times 100 \text{ mg}$ <u>Pemetrexed:</u> $500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 950 \text{ mg}$ entsprechend: 2 Dfl. 500 mg <u>Carboplatin:</u> $500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 950 \text{ mg}$ entsprechend:	<u>Pembrolizumab:</u> $34,8 \times 100 \text{ mg}$ <u>Pemetrexed:</u> $34,8 \times 500 \text{ mg}$ <u>Carboplatin:</u> $17,4 \times 600 \text{ mg} +$ $17,4 \times 450 \text{ mg}$

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg <u>nab-Paclitaxel:</u> 100 mg/m ² × 1,90 m ² = 190 mg entsprechend: 2 Dfl. 100 mg	<u>nab-Paclitaxel:</u> 104,4 × 100 mg
<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	39	1.000 mg/m ² × 1,90 m ² = 1.900 mg entsprechend: 1 Dfl. 2.000 mg	39 × 2.000 mg
Vinorelbin		52,1	25 bis 30 mg/m ² × 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 × 50 mg bzw. 52,1 × 50 mg + 52,1 × 110 mg
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie</i>				
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	<u>Nivolumab:</u> 17,4 <u>Ipilimumab:</u> 8,7	<u>Nivolumab:</u> 360 mg <u>Entsprechend:</u> 2 × 100 mg 4 × 40 mg <u>Ipilimumab:</u> 1 mg/kg = 77 mg <u>Entsprechend:</u>	<u>Nivolumab:</u> 34,8 × 100 mg + 69,6 × 40 mg <u>Ipilimumab:</u> <u>17,4 x 50 mg</u>

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		34,8	$1.250 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 2.375 \text{ mg}$ entsprechend: 1 Dfl. 2.000 mg + 2 Dfl. 200 mg	$34,8 \times 2.000 \text{ mg} + 69,6 \times 200 \text{ mg}$
Cisplatin + Docetaxel		17,4	<u>Cisplatin:</u> $75 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 142,5 \text{ mg}$ entsprechend: 1 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 50 mg <u>Docetaxel:</u> $75 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 142,5 \text{ mg}$ entsprechend: 1 Dfl. 160 mg	<u>Cisplatin:</u> $17,4 \times 100 \text{ mg} + 17,4 \times 50 \text{ mg}$ <u>Docetaxel:</u> $17,4 \times 160 \text{ mg}$
Cisplatin + Paclitaxel		17,4	<u>Cisplatin:</u> $80 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 152 \text{ mg}$ entsprechend: 1 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 50 mg + 1 Dfl. 10 mg <u>Paclitaxel:</u> $175 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 332,5 \text{ mg}$ entsprechend: 2 Dfl. 100 mg 1 Dfl. 150 mg	<u>Cisplatin:</u> $17,4 \times 100 \text{ mg} + 17,4 \times 50 \text{ mg} + 17,4 \times 10 \text{ mg}$ <u>Paclitaxel:</u> $34,8 \times 100 \text{ mg} + 17,4 \times 150 \text{ mg}$

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cisplatin + Pemetrexed ^a		17,4	<u>Cisplatin:</u> $75 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 142,5 \text{ mg}$ entsprechend: 1 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 50 mg <u>Pemetrexed:</u> $500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 950 \text{ mg}$ entsprechend: 2 Dfl. 500 mg	<u>Cisplatin:</u> $17,4 \times 100 \text{ mg} + 17,4 \times 50 \text{ mg}$ <u>Pemetrexed:</u> $34,8 \times 500 \text{ mg}$
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	<u>Carboplatin:</u> 17,4	<u>Carboplatin:</u> $500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 950 \text{ mg}$ entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg	<u>Carboplatin:</u> $17,4 \times 600 \text{ mg} + 17,4 \times 450 \text{ mg}$
		<u>Vinorelbin:</u> 34,8	<u>Vinorelbin:</u> 25 bis $30 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 47,5 \text{ bis } 57 \text{ mg}$ entsprechend: 1 Dfl. 50 mg bzw. 1 Dfl. 50 mg + 1 Dfl. 10 mg	<u>Vinorelbin:</u> $34,8 \times 50 \text{ mg}$ bzw. $34,8 \times 50 \text{ mg} + 34,8 \times 10 \text{ mg}$
Carboplatin + Gemcitabin		<u>Carboplatin:</u> 17,4	<u>Carboplatin:</u> $500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 950 \text{ mg}$	<u>Carboplatin:</u> $17,4 \times 600 \text{ mg} + 17,4 \times 450 \text{ mg}$

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<p><u>Gemcitabin:</u> 34,8</p>	<p>entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg</p> <p><u>Gemcitabin:</u> $1.250 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 2.375 mg</p> <p>entsprechend: 1 Dfl. 2.000 mg + 2 Dfl. 200 mg</p>	<p><u>Gemcitabin:</u> $34,8 \times 2.000 \text{ mg} +$ $69,6 \times 200 \text{ mg}$</p>
Carboplatin + Docetaxel		17,4	<p><u>Carboplatin:</u> $500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 950 mg</p> <p>entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg</p> <p><u>Docetaxel:</u> $75 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 =$ 142,5 mg</p> <p>entsprechend: 1 Dfl. 160 mg</p>	<p><u>Carboplatin:</u> $17,4 \times 600 \text{ mg} +$ $17,4 \times 450 \text{ mg}$</p> <p><u>Docetaxel:</u> $17,4 \times 160 \text{ mg}$</p>
Carboplatin + Paclitaxel		17,4	<p><u>Carboplatin:</u> $500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 950 mg</p> <p>entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg</p> <p><u>Paclitaxel:</u></p>	<p><u>Carboplatin:</u> $17,4 \times 600 \text{ mg} +$ $17,4 \times 450 \text{ mg}$</p> <p><u>Paclitaxel:</u></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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			$175 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 332,5 \text{ mg}$ entsprechend: 2 Dfl. 100 mg 1 Dfl. 150 mg	$34,8 \times 100 \text{ mg} + 17,4 \times 150 \text{ mg}$
Carboplatin + Pemetrexed ^a		17,4	<u>Carboplatin:</u> $500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 950 \text{ mg}$ entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg <u>Pemetrexed:</u> $500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 950 \text{ mg}$ entsprechend: 2 Dfl. 500 mg	<u>Carboplatin:</u> $17,4 \times 600 \text{ mg} + 17,4 \times 450 \text{ mg}$ <u>Pemetrexed:</u> $34,8 \times 500 \text{ mg}$
Carboplatin + nab-Paclitaxel		<u>Carboplatin:</u> 17,4 <u>nab-Paclitaxel:</u> 52,2	<u>Carboplatin:</u> $500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 950 \text{ mg}$ entsprechend: 1 Dfl. 600 mg 1 Dfl. 450 mg <u>nab-Paclitaxel:</u> $100 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 190 \text{ mg}$ entsprechend: 2 Dfl. 100 mg	<u>Carboplatin:</u> $17,4 \times 600 \text{ mg} + 17,4 \times 450 \text{ mg}$ <u>nab-Paclitaxel:</u> $104,4 \times 100 \text{ mg}$

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<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	39	1.000 mg/m ² × 1,90 m ² = 1.900 mg entsprechend: 1 Dfl. 2.000 mg	39 × 2.000 mg
Vinorelbin		52,1	25 bis 30 mg/m ² × 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 × 50 mg bzw. 52,1 × 50 mg + 52,1 × 110 mg
Teilpopulation NSCLC 2L B				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	17,4	75 mg/m ² × 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 160 mg	17,4 × 160 mg
Pemetrexed ^a		17,4	500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 2 Dfl. 500 mg	34,8 × 500 mg
Nivolumab		26,1	240 mg entsprechend: 2 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 40 mg	52,2 × 100 mg + 26,1 × 40 mg
Pembrolizumab		17,4	200 mg entsprechend: 2 Dfl. 100 mg	34,8 × 100 mg
Atezolizumab		17,4	1.200 mg	17,4 × 1.200 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Teilpopulation NSCLC 2L C				
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie</i>				
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	365	40 mg	365 × 40 mg
Pemetrexed ^a		17,4	500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 2 Dfl. 500 mg	34,8 × 500 mg
Erlotinib		365	150 mg	365 × 150 mg
Docetaxel		17,4	75 mg/m ² × 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 160 mg	17,4 × 160 mg
Docetaxel + Ramucirumab		17,4	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² × 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 160 mg <u>Ramucirumab:</u> 10 mg/kg × 77 kg = 770 mg entsprechend: 1 Dfl. 500 mg + 3 Dfl. 100 mg	<u>Docetaxel:</u> 17,4 × 160 mg <u>Ramucirumab:</u> 17,4 × 500 mg + 52,2 × 100 mg
Docetaxel + Nintedanib		<u>Docetaxel:</u> 17,4	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² × 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 160 mg	<u>Docetaxel:</u> 17,4 × 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Nintedanib:</u> 348	<u>Nintedanib:</u> 400 mg (2 × täglich 200 mg) entsprechend: 4 × 100 mg	<u>Nintedanib:</u> 1.392 × 100 mg
Vinorelbin		52,1	25 bis 30 mg/m ² × 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 × 50 mg bzw. 52,1 × 50 mg + 52,1 × 10 mg
Teilpopulation NSCLC 3L+ A				
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand</i>				
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)	365	40 mg	365 × 40 mg
Erlotinib		365	150 mg	365 × 150 mg
Docetaxel		17,4	75 mg/m ² × 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 160 mg	17,4 × 160 mg
Vinorelbin		52,1	25 bis 30 mg/m ² × 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 × 50 mg bzw. 52,1 × 50 mg + 52,1 × 10 mg
Docetaxel + Ramucirumab		17,4	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² × 1,90 m ² = 142,5 mg	<u>Docetaxel:</u> 17,4 × 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			entsprechend: 1 Dfl. 160 mg <u>Ramucirumab:</u> 10 mg/kg × 77 kg = 770 mg entsprechend: 1 Dfl. 500 mg + 3 Dfl. 100 mg	<u>Ramucirumab:</u> 17,4 × 500 mg + 52,2 × 100 mg
Docetaxel + Nintedanib		<u>Docetaxel:</u> 17,4 <u>Nintedanib:</u> 348	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² × 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 160 mg <u>Nintedanib:</u> 400 mg (2 × täglich 200 mg) entsprechend: 4 × 100 mg	<u>Docetaxel:</u> 17,4 × 160 mg <u>Nintedanib:</u> 1.392 × 100 mg
Pembrolizumab		17,4	200 mg entsprechend: 2 Dfl. 100 mg	34,8 × 100 mg
Pemetrexed ^a		17,4	500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 2 Dfl. 500 mg	34,8 × 500 mg
Nivolumab		26,1	240 mg entsprechend:	52,2 × 100 mg + 26,1 × 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			2 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 40 mg	
Atezolizumab		17,4	1.200 mg entsprechend: 1 Dfl. 1.200 mg	17,4 × 1.200 mg
<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>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L+: Dritt- und Folgelinien; Dfl.: Durchstechflasche; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; 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: 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 Kilogramm (kg) Körpergewicht beträgt 120 mg zweimal täglich, entsprechend 2 × 40 mg und 2 × 80 mg (87.600 mg pro Patient pro Jahr). Ab 50 kg Körpergewicht beträgt die empfohlene Dosierung 160 mg zweimal täglich, entsprechend 4 × 80 mg [1]. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 1.460 × 80 mg (116.800 mg pro Patient pro Jahr).

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion ohne vorherige systemische Therapie.***Pembrolizumab***

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab als Monotherapie beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen [2]. 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.

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie

Pembrolizumab: *Siehe Erstlinie Monotherapie*

Pemetrexed wird in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF verabreicht [4]. 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.

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 [7; 8] in Kombination mit Docetaxel oder Pemetrexed 75 mg/m² KOF [9; 18] und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m² KOF [10].

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.

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 [5].

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 [6]. Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Ramucirumab wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt [5]. 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.

Monotherapie mit Gemcitabin und Vinorelbin***Gemcitabin***

Gemcitabin wird als Monotherapie in einer Dosierung von 1.000 mg/m² KOF verabreicht [8]. 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 [7]. 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.

Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

Siehe Erstlinien-Therapie

Paclitaxel (+ Carboplatin)

Paclitaxel wird in einer Dosierung von 175 mg/m² KOF verabreicht [10]. 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.

nab-Paclitaxel (+ Carboplatin)

Die empfohlene Dosis von nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin beträgt 100 mg/m² [11]. 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.

Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie***Nivolumab***

Die empfohlene Dosis von Nivolumab als Monotherapie beim NSCLC beträgt 240 mg alle 2 Wochen [12]. 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.

Ipilimumab

Ipilimumab wird entsprechend den Angaben der Fachinformation von YERVOY® alle 6 Wochen in einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht (entspricht 77 mg) infundiert [13]. Je Behandlungstag sind 2 Durchstechflaschen zu 50 mg einzusetzen. Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 8,7 Durchstechflaschen zu 50 mg (entspricht 870 mg Ipilimumab pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

2 Zyklen Platin-basierte Chemotherapie

Die Verbräuche der Drittgenerationszytostatika sind bzgl. des Platin-basierten Kombinationspartners (Cis- oder Carboplatin) identisch. Zudem sind für die drei Therapieregime der Platin-basierten Chemotherapie (in Kombination mit Nivolumab + Ipilimumab; ZVT: allein bzw. in Kombination mit Pembrolizumab) die Verbräuche pro Gabe gleich und die Jahresdurchschnittsverbräuche hängen nur von der unterschiedlichen Zyklenzahl ab: 2 Zyklen für das zu bewertende Arzneimittel und 17,4 Zyklen für Nivolumab sowie 8,7 Zyklen für Ipilimumab.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zweitlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Teilpopulation NSCLC 2L A)***Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum***

Siehe Erstlinien-Therapie.

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel

Siehe Erstlinien-Therapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zweitlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie (Teilpopulation NSCLC 2L B)***Docetaxel***

Docetaxel wird in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF verabreicht [9]. 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

Siehe Erstlinien-Therapie

Nivolumab

Siehe Erstlinien-Therapie

Pembrolizumab

Siehe Erstlinien-Therapie.

Atezolizumab

Die empfohlene Dosis von Atezolizumab in der Monotherapie beträgt 1.200 mg alle 3 Wochen [14]. 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 [9]. 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 [15]. Daraus ergeben sich 348 Behandlungstage mit jeweils zweimal täglich 200 mg Nintedanib (entsprechend 2×100 mg Nintedanib). Demzufolge liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 1.392 Tabletten Nintedanib mit je 100 mg.

Docetaxel + Ramucirumab

Docetaxel wird in einer Dosierung von 75 mg/m^2 KOF verabreicht [9]. Für einen Standardpatienten ($1,90 \text{ m}^2$ KOF) ergibt sich somit ein Docetaxel-Verbrauch von $142,5 \text{ mg}$ 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 [16]. Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von $77,0 \text{ kg}$ 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 Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie (Teilpopulation NSCLC 2L C)

Afatinib

Die empfohlene Dosis für Afatinib beträgt 40 mg einmal täglich [15]. Bei 365 Behandlungstagen im Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 365 Tabletten je 40 mg Afatinib pro Patient pro Jahr.

Pemetrexed

Siehe Erstlinien-Therapie

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 Teilpopulation NSCLC 2L B

Docetaxel + Ramucirumab

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B

Docetaxel + Nintedanib

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B

Vinorelbin

Siehe Erstlinien-Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Drittlinietherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion 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). (Teilpopulation NSCLC 3L+ A)

Afatinib

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L C

Erlotinib

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L C

Docetaxel

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L C

Vinorelbin

Siehe Erstlinien-Therapie

Docetaxel + Ramucirumab

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B

Docetaxel + Nintedanib

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B

Pembrolizumab

Siehe Erstlinien-Therapie

Pemetrexed

Siehe Erstlinien-Therapie

Nivolumab

Siehe Erstlinien-Therapie

Atezolizumab

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L 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 17533568) 56 Hartkapseln à 40 mg 3.475,26 €	3.278,31 € (195,18 €; 1,77 €)
	Retsevmo (PZN 17533580) 56 Hartkapseln à 80 mg 6.892,94 €	6.500,80 € (390,37; 1,77 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Teilpopulation NSCLC 1L: Ohne vorherige systematische Therapie (Erstlinie), PD-L1 ≥ 50%		
<i>Monotherapie mit Pembrolizumab</i>		
Pembrolizumab	KEYTRUDA (PZN 10749897) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 3.037,30 €	2.865,36 € (170,17 €; 1,77 €)
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie</i>		
Pembrolizumab	KEYTRUDA (PZN 10749897) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 3.037,30 €	2.865,36 € (170,17 €; 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
Pemetrexed	PEMETREXED Seacross (PZN 16836485)500 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates 279,48 €	264,98 € (12,13 €; 1,77 €)
Cisplatin	CISPLATIN Accord (PZN 00370955) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 76,55 € CISPLATIN Accord (PZN 00368697) 50 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 47,67 €	71,68 € (3,10 €; 1,77 €) 44,17 € (1,73 €; 1,77 €)
Carboplatin	CARBOPLATIN GRY (PZN 12672302) 600 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 289,30 CARBOPLATIN GRY (PZN 12672294) 450 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 199,29 €	274,34 € (13,19 €; 1,77 €) 188,6 € (8,92 €; 1,77 €)
Teilpopulation NSCLC 1L: Ohne vorherige systematische Therapie (Erstlinie), PD-L1 < 50%		
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>		
Cisplatin	CISPLATIN Accord (PZN 00370955) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 76,55 € CISPLATIN Accord (PZN 00368697) 50 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 47,67 € CISPLATIN Accord (PZN 00368668) 10 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 17,49 €	71,68 € (3,10 €; 1,77 €) 44,17 € (1,73 €; 1,77 €) 15,42 € (0,30 €; 1,77 €)
Vinorelbin	VINOURELBIN axios (AxioNovo) (PZN 10837615) 50 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 1.424,53 € VINOURELBIN axios (PZN 10837590) 10 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 293,98 €	1.355,69 € (67,07 €; 1,77 €) 278,79€ (13,42 €; 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
Gemcitabin	GEMCITABIN HEXAL (PZN 07395668) 2000 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 194,20€	183,75 € (8,68 €; 1,77 €)
	GEMCITABIN HEXAL (PZN 07395467) 200 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 28,81 €	26,21 € (0,83 €; 1,77 €)
Docetaxel	DOCETAXEL Ribosepharm(PZN12474 358) 160 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1,160,06€	1.103,77 € (54,52 €; 1,77 €)
Paclitaxel	PACLITAXEL Kabi (PZN 07752275) 150 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 450,83 €	428,20 € (20,86 €; 1,77 €)
	PACLITAXEL Kabi (PZN 05497502) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 304,03 €	288,37 € (13,89 €; 1,77 €)
Pemetrexed	PEMETREXED Seacross (PZN 16836485)500 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates 279,48 €	264,98 € (12,73 €; 1,77 €)
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>		
Carboplatin	CARBOPLATIN GRY (PZN 12672302) 600 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 289,30	274,34 € (13,19 €; 1,77 €)
	CARBOPLATIN GRY (PZN 12672294) 450 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 199,29 €	188,6 € (8,92 €; 1,77 €)
Vinorelbin	VINORELBIN axios (AxioNovo) (PZN 10837615) 50 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 1.424,53 €	1.355,69 € (67,07 €; 1,77 €)
	VINORELBIN axios (PZN 10837590) 10 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 293,98 €	278,79 € (13,42 €; 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
Gemcitabin	GEMCITABIN HEXAL (PZN 07395668) 2000 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 194,20€	183,75 € (8,68 €; 1,77 €)
	GEMCITABIN HEXAL (PZN 07395467) 200 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 28,81 €	26,21 € (0,83 €; 1,77 €)
Docetaxel	DOCETAXEL Ribosepharm(PZN12474 358) 160 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1,160,06€	1.103,77 € (54,52 €; 1,77 €)
Paclitaxel	PACLITAXEL Kabi (PZN 07752275) 150 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 450,83 €	428,20 € (20,86 €; 1,77 €)
	PACLITAXEL Kabi (PZN 05497502) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 304,03 €	288,37 € (13,89 €; 1,77 €)
Pemetrexed	PEMETREXED Seacross (PZN 16836485)500 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates 279,48 €	264,98 € (12,73 €; 1,77 €)
nab-Paclitaxel	ABRAXANE (PZN 07536749) 100 mg, 1 Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension 387,79 €	355,83 € (30,19 €; 1,77 €)
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel</i>		
<i>Pembrolizumab</i>	KEYTRUDA (PZN 10749897) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 3.037,30 €	2.865,36 € (170,17 €; 1,77 €)
Pemetrexed	PEMETREXED Seacross (PZN 16836485)500 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates 279,48 €	264,98 € (12,73 €; 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
Cisplatin	CISPLATIN Accord (PZN 00370955) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 76,55 €	71,68 € (3,10 €; 1,77 €)
	CISPLATIN Accord (PZN 00368697) 50 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 47,67 €	44,17 € (1,73 €; 1,77 €)
Carboplatin	CARBOPLATIN GRY (PZN 12672302) 600 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 289,30	274,34 € (13,19 €; 1,77 €)
	CARBOPLATIN GRY (PZN 12672294) 450 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 199,29 €	188,6 € (8,92 €; 1,77 €)
Paclitaxel	PACLITAXEL Kabi (PZN 07752275) 150 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 450,83 €	428,20 € (20,86 €; 1,77 €)
	PACLITAXEL Kabi (PZN 05497502) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 304,03 €	288,37 € (13,89 €; 1,77 €)
nab-Paclitaxel	ABRAXANE (PZN 07536749) 100 mg, 1 Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension 387,79 €	355,83 € (30,19 €; 1,77 €)
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</i>		
Gemcitabin	GEMCITABIN HEXAL (PZN 07395668) 2000 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 194,20€	183,75€ (8,68 €; 1,77 €)
	GEMCITABIN HEXAL (PZN 07395467) 200 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 28,81 €	26,21 € (0,83 €; 1,77 €)
Vinorelbin	VINORELBIN axios (AxioNovo) (PZN 10837615) 50 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 1.424,53 €	1.355,69 € (67,07 €; 1,77 €)
	VINORELBIN axios (PZN 10837590) 10 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 293,98 €	278,79 € (13,42 €; 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
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie</i>		
Nivolumab	OPDIVO (PZN 11024618) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1.291,47 € OPDIVO (BMS) (PZN 11024601) 40 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 523,35 €	1.218,82 € (70,88 €; 1,77 €) 493,23 € (28,35 €; 1,77 €)
Ipilimumab	YERVOY (PZN 08869134) 50 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 3.489,20	3.291,45 € (195,98 €; 1,77 €)
Carboplatin	CARBOPLATIN GRY (PZN 12672302) 600 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 289,30 CARBOPLATIN GRY (PZN 12672294) 450 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 199,29 €	274,34 € (13,19 €; 1,77 €) 188,6 € (8,92 €; 1,77 €)
Cisplatin	CISPLATIN Accord (PZN 00370955) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 76,55 € CISPLATIN Accord (PZN 00368697) 50 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 47,67 € CISPLATIN Accord (PZN 00368668) 10 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 17,49 €	71,68 € (3,10 €; 1,77 €) 44,17 € (1,73 €; 1,77 €) 15,42 € (0,30 €; 1,77 €)
Pemetrexed	PEMETREXED Seacross (PZN 16836485)500 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates 279,48 €	264,98 € (12,73 €; 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 450,83 € PACLITAXEL Kabi (PZN 05497502) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 304,03 €	428,20 € (20,86 €; 1,77 €) 288,37 € (13,89 €; 1,77 €)
Teilpopulation NSCLC 2L A		
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>		
Cisplatin	CISPLATIN Accord (PZN 00370955) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 76,55 € CISPLATIN Accord (PZN 00368697) 50 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 47,67 € CISPLATIN Accord (PZN 00368668) 10 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 17,49 €	71,68 € (3,10 €; 1,77 €) 44,17 € (1,73 €; 1,77 €) 15,42 € (0,30 €; 1,77 €)
Vinorelbin	VINOURELBIN axios (AxioNovo) (PZN 10837615) 50 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 1.424,53 € VINOURELBIN axios (PZN 10837590) 10 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 293,98 €	1.355,69 € (67,07 €; 1,77 €) 278,79 € (13,42 €; 1,77 €)
Gemcitabin	GEMCITABIN HEXAL (PZN 07395668) 2000 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 194,20€ GEMCITABIN HEXAL (PZN 07395467) 200 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 28,81 €	183,75 € (8,68 €; 1,77 €) 26,21 € (0,83 €; 1,77 €)
Docetaxel	DOCETAXEL Ribosepharm(PZN12474 358) 160 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1,160,06€	1.103,77 € (54,52 €; 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 450,83 € PACLITAXEL Kabi (PZN 05497502) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 304,03 €	428,20 € (20,86 €; 1,77 €) 288,37 € (13,89 €; 1,77 €)
Pemetrexed	PEMETREXED Seacross (PZN 16836485)500 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates 279,48 €	264,98 € (12,73 €; 1,77 €)
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>		
Carboplatin	CARBOPLATIN GRY (PZN 12672302) 600 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 289,30 € CARBOPLATIN GRY (PZN 12672294) 450 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 199,29 €	274,34 € (13,19 €; 1,77 €) 188,6 € (8,92 €; 1,77 €)
Vinorelbin	VINOURELBIN axios (AxioNovo) (PZN 10837615) 50 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 1.424,53 € VINOURELBIN axios (PZN 10837590) 10 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 293,98 €	1.355,69 € (67,07 €; 1,77 €) 278,79 € (13,42 €; 1,77 €)
Gemcitabin	GEMCITABIN HEXAL (PZN 07395668) 2000 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 194,20 € GEMCITABIN HEXAL (PZN 07395467) 200 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 28,81 €	183,75 € (8,68 €; 1,77 €) 26,21 € (0,83 €; 1,77 €)
Docetaxel	DOCETAXEL Ribosepharm(PZN12474 358) 160 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1,160,06 €	1.103,77 € (54,52 €; 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 450,83 €	428,20 € (20,86 €; 1,77 €)
	PACLITAXEL Kabi (PZN 05497502) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 304,03 €	288,37 € (13,89 €; 1,77 €)
Pemetrexed	PEMETREXED Seacross (PZN 16836485)500 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates 279,48 €	264,98 € (12,73 €; 1,77 €)
nab-Paclitaxel	ABRAXANE (PZN 07536749) 100 mg, 1 Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension 387,79 €	355,83 € (30,19 €; 1,77 €)
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</i>		
Gemcitabin	GEMCITABIN HEXAL (PZN 07395668) 2000 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 194,20 €	183,75€ (8,68 €; 1,77 €)
	GEMCITABIN HEXAL (PZN 07395467) 200 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 28,81 €	26,21 € (0,83 €; 1,77 €)
Vinorelbin	VINORELBIN axios (AxioNovo) (PZN 10837615) 50 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 1.424,53 €	1.355,69 € (67,07 €; 1,77 €)
	VINORELBIN axios (PZN 10837590) 10 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 293,98 €	278,79€ (13,42 €; 1,77 €)
Teilpopulation NSCLC 2L B		
Docetaxel	DOCETAXEL Ribosepharm(PZN12474 358) 160 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1,160,06 €	1.103,77 € (54,52 €; 1,77 €)
Pemetrexed	PEMETREXED Seacross (PZN 16836485)500 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates 279,48 €	264,98 € (12,73 €; 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
Nivolumab	OPDIVO (PZN 11024618) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1.291,47 € OPDIVO (BMS) (PZN 11024601) 40 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 523,35 €	1.218,82 € (70,88 €; 1,77 €) 493,23 € (28,35 €; 1,77 €)
Pembrolizumab	KEYTRUDA (PZN 10749897) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 3.037,30 €	2.865,36 € (170,17 €; 1,77 €)
Atezolizumab	TECENTRIQ (PZN 11306050) 1.200 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 4.129,19 €	3.894,89 € (232,53 €; 1,77 €)
Nintedanib	VARGATEF (PZN 16941963) 120 Weichkapseln à 100 mg 2.756,61 €	2.754,84 € (0,00 €; 1,77 €)
Ramucirumab	CYRAMZA (PZN 10852282) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 441,14 € CYRAMZA (PZN 10852299) 500 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2.141,31 €	415,57 € (23,80 €; 1,77 €) 2.020,54 € (119,00 €; 1,77 €)
Teilpopulation NSCLC 2L C		
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie</i>		
Afatinib	GIOTRIF (PZN 11852634) 28 Filmtabletten à 40 mg 2.502,17 €	2.360,79 € (139,61 €; 1,77 €)
Pemetrexed	PEMETREXED Seacross (PZN 16836485) 500 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates 279,48 €	264,98 € (12,73 €; 1,77 €)
Erlotinib	ERLOTINIB STADA (PZN 15881 265) 30 Filmtabletten à 150 mg 750,50 €	748,73 € (0,00 €; 1,77 €)
Docetaxel	DOCETAXEL Ribosepharm (PZN 12474 358) 160 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1.160,06 €	1.103,77 € (54,52 €; 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
Ramucirumab	CYRAMZA (PZN 10852282) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 441,14 € CYRAMZA (PZN 10852299) 500 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2.141,31 €	415,57 € (23,80 €; 1,77 €) 2.020,54 € (119,00 €; 1,77 €)
Nintedanib	VARGATEF (PZN 16941963) 120 Weichkapseln à 100 mg 2.756,61 €	2.754,84 € (0,00 €; 1,77 €)
Vinorelbin	VINOELBIN axios (AxioNovo) (PZN 10837615) 50 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 1.424,53 € VINOELBIN axios (PZN 10837590) 10 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 293,98 €	1.355,69 € (67,07 €; 1,77 €) 278,79 € (13,42 €; 1,77 €)
Teilpopulation NSCLC 3L+ A		
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand</i>		
Afatinib	GIOTRIF (PZN 11852634) 28 Filmtabletten à 40 mg 2.502,17 €	2.360,79 € (139,61 €; 1,77 €)
Erlotinib	ERLOTINIB STADA (PZN 15881 265) 30 Filmtabletten à 150 mg 750,50 €	748,73 € (0,00 €; 1,77 €)
Docetaxel	DOCETAXEL Ribosepharm(PZN12474 358) 160 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1,160,06 €	1.103,77 € (54,52 €; 1,77 €)
Vinorelbin	VINOELBIN axios (AxioNovo) (PZN 10837615) 50 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 1.424,53 € VINOELBIN axios (PZN 10837590) 10 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 293,98 €	1.355,69 € (67,07 €; 1,77 €) 278,79 € (13,42 €; 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
Ramucirumab	CYRAMZA (PZN 10852282) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 441,14 € CYRAMZA (PZN 10852299) 500 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2.141,31 €	415,57 € (23,80 €; 1,77 €) 2.020,54 € (119,00 €; 1,77 €)
Nintedanib	VARGATEF (PZN 16941963) 120 Weichkapseln à 100 mg 2.756,61 €	2.754,84 € (0,00 €; 1,77 €)
Pembrolizumab	KEYTRUDA (PZN 10749897) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 3.037,30 €	2.865,36 € (170,17 €; 1,77 €)
Pemetrexed	PEMETREXED Seacross (PZN 16836485)500 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates 279,48 €	264,98 € (12,73 €; 1,77 €)
Atezolizumab	TECENTRIQ (PZN 11306050) 1.200 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 4.129,19 €	3.894,89 € (232,53 €; 1,77 €)
1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L+: Dritt- und Folgelinien; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer		

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: 01. April 2022) [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	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 zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation NSCLC 1L: Ohne vorherige systematische Therapie (Erstlinie), PD-L1 \geq 50%				
<i>Monotherapie mit Pembrolizumab</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
Pemetrexed	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Prämedikation: Dexamethason 2 \times 4 mg/Tag, oral	3	52,2
		Folsäure: 350 – 1.000 μ g/Tag	kontinuierlich	365
		Vitamin B12: 1.000 μ g/Tag, i.m.	Vitamin B12: 1.000 μ g/Tag, i.m.	6
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	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
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10% Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	1	17,4
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag	1	17,4
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	1	17,4
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
Teilpopulation NSCLC 1L: Ohne vorherige systematische Therapie (Erstlinie), PD-L1 < 50%				
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Forcierte Diurese mit Mannitol 10% Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	1	17,4
		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
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	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
Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34,8
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	2	34,8
Gemcitabin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34,8
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	2	34,8
Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	Prämedikation: Dexamethason 2 × 20 mg/Tag, oral	1	17,4
		Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.	1	17,4
		Ranitidin ^b : 50 mg/Tag i.v.	1	17,4
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	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
Pemetrexed ^a	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Prämedikation: Dexamethason 2 × 4 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
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
<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	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34,8
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
Gemcitabin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34,8
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	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
Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
Paclitaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Prämedikation: Dexamethason 2 × 20 mg/Tag, oral	1	17,4
		Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.	1	17,4
		Ranitidin ^b : 50 mg/Tag i.v.	1	17,4
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	1	17,4
Pemetrexed ^a	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Prämedikation: Dexamethason 2 × 4 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
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	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
nab-Paclitaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3	52,2
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	3	52,2
<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	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
Pemetrexed	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Prämedikation: Dexamethason 2 × 4 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
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	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
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
Paclitaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Prämedikation: Dexamethason 2 × 20 mg/Tag, oral	1	17,4
		Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.	1	17,4
		Ranitidin ^b : 50 mg/Tag i.v.	1	17,4
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	1	17,4
nab-Paclitaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin				
Gemcitabin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3	39
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	3	39

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
Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfsstaxe)	1	52,1
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	52,1
<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	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
Ipilimumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	8,7
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	8,7
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Forcierte Diurese mit Mannitol 10% Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	1	2
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag	1	2
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	2
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	1	2
		Prämedikation: Dexamethason 2 × 4 mg/Tag, oral	3	6
Pemetrexed	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Prämedikation: Dexamethason 2 × 4 mg/Tag, oral	3	6

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
		Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag	kontinuierlich	42
		Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	1
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	2
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	2
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	2
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	2
Paclitaxel		Prämedikation: Dexamethason 2 × 20 mg/Tag, oral	1	2
		Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.	1	2
		Ranitidin ^b : 50 mg/Tag i.v.	1	2
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	2
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	1	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
Teilpopulation NSCLC 2L A				
<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	Forcierte Diurese mit Mannitol 10% Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	1	17,4
		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
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	1	17,4
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34,8
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	2	34,8
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34,8
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	2	34,8
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	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
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	Prämedikation: Dexamethason 2 × 20 mg/Tag, oral	1	17,4
		Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.	1	17,4
		Ranitidin ^b : 50 mg/Tag i.v.	1	17,4
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	1	17,4
Pemetrexed ^a	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	Prämedikation: Dexamethason 2 × 4 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
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
<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	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	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
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34,8
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	2	34,8
Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34,8
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	2	34,8
Docetaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
Paclitaxel		Prämedikation: Dexamethason 2 × 20 mg/Tag, oral	1	17,4
		Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.	1	17,4
		Ranitidin ^b : 50 mg/Tag i.v.	1	17,4
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
	Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	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
Pemetrexed ^a	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	Prämedikation: Dexamethason 2 × 4 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
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3	52,2
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	3	52,2
<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	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3	39
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	3	39
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	52,1
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	52,1

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
Teilpopulation NSCLC 2L B				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
Pemetrexed ^a		Prämedikation: Dexamethason 2 × 4 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
Nivolumab		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	26,1
Pembrolizumab		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	26,1
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	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	
Atezolizumab	Erwachsene Patienten und fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4	
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4	
Docetaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4	
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4	
Nintedanib		keine			
Ramucirumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4	
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	1	17,4	
Teilpopulation NSCLC 2L C					
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie</i>					
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	keine		
Pemetrexed ^a	siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerations-zytostatikum				
Erlotinib	keine				
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)		1	17,4	
	Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)		1	17,4	
Ramucirumab	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
		monoklonalen Antikörpern		
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	1	17,4
Nintedanib	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	keine		
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	52,1
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	52,1
Teilpopulation NSCLC 3L+ A				
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand</i>				
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)	keine		
Erlotinib		keine		
Docetaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	52,1
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	52,1
Ramucirumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	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
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	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 Drittgenerations-zytostatikum		
Atezolizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	1	17,4
<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>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L+: Dritt- und Folgelinien; µg: Mikrogramm; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.m.: intramuskulär; i.v.: Intravenös; Inf.: Infusion; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; l: Liter; Lsg.: Lösung; mg: Milligramm; 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: außer bei plattenepithelialer Histologie b: Zum Zeitpunkt der Preisabfrage befindet sich keine Packung Ranitidin in Vertrieb.</p>				

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-plattenepitheliale NSCLC-Patienten molekulopathologische 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 genetischen Veränderungen 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 oral 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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
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	4,34 €
Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.	6,07 €
Prämedikation: Dexamethason 2x4 mg/Tag, oral	1,45 €
Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag	0,13 € – 0,27 €
Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	0,68 €
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 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	7,55 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	18,59 €
Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	49,91 €
Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	98,24 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.m.: intramuskulär; Inf.: Infusion; KG: Körpergewicht; Lsg.: Lösung	

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 alle Therapielinien

Infusionszeiten und praxisklinische Betreuungen

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 7,55 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 18,59 € abrechnungsfähig. Erfolgt die Infusion als praxisklinische Betreuung mit einer Dauer von mehr als zwei Stunden sind nach EBM 01510

49,91 € abzurechnen, bei einer Dauer von mehr als vier Stunden 98,24 € gemäß EBM 01511 [25].

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion ohne vorherige systemische Therapie.

Für alle ZVT der Teilpopulation NSCLC 1L ergeben sich für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Lösung Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit von 71,00 € [24].

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].

Begleitmedikation für die Therapie mit 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]. 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 [4]. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungszyklen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 104,4 Tabletten mit je 4 mg Dexamethason.

Tabelle 3-23 Kosten pro Einheit – Dexamethason (8 mg/Tag)

DEXAMETHASON Galen 4 mg Tabletten (PZN 00745645)	
Inhalt der Packung	100 Tabletten à 4 mg (N3)
Festbetrag	79,50 €
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	5,41 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	72,32 €
Kosten je Tablette	0,72 €
Kosten pro Leistung	1,45 €
Abzgl.: Abzüglich; Abs.: Absatz; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch a: Theoretischer Rabatt auf Basis des theoretischen Herstellerabgabepreises basierend auf dem Festbetrag. Quelle: [20]	

Neben der Begleitmedikation mit Dexamethason muss gemäß Fachinformation Folsäure (350 – 1.000 µg) eingenommen werden [4]. 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 3-24 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	8,03 €
Apothekenverkaufspreis	16,70 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	0,84 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	0,48 €
Abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	0,80 €
Abzgl. Rabatt aufgrund Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	1,30 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	13,48 €
Kosten je Tablette	0,13 €
Kosten pro Leistung	0,13 – 0,27 €
µg: Mikrogramm; Abzgl.: Abzüglich; Abs.: Absatz; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch	
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 [4]. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungszyklen mit Pemetrexed der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 6 Ampullen mit je 1.000 µg Vitamin B12.

Tabelle 3-25 Kosten pro Einheit – Vitamin B12 (1.000 µg/Tag)

B12 ASMEDIC Ampullen (PZN 01888022)	
Inhalt der Packung	10 × 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	6,75€
Kosten je Ampulle	0,68 €
Kosten pro Leistung	0,68 €
µg: Mikrogramm; Abzgl.: Abzüglich; Abs.: Absatz; ml: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch	
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 [10]. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34,8 Tabletten mit je 20 mg Dexamethason.

Tabelle 3-26 Kosten pro Einheit – Dexamethason (40 mg/Tag)

DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (PZN 13721936)	
Inhalt der Packung	50 Tabletten à 20 mg (N2)
Festbetrag	118,85 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	1,77 €
Abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V] ^a	8,53 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	108,55€
Kosten je Tablette	2,17 €
Kosten pro Leistung	4,34 €
Abzgl.: Abzüglich; Abs.: Absatz; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch	
a: Theoretischer Rabatt auf Basis des theoretischen Herstellerabgabepreises basierend auf dem Festbetrag.	
Quelle: [20]	

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 3-27 Kosten pro Einheit – Dimetindenmaleat (8 mg/Tag)

HISTAKUT Dimetindenmaleat (PZN 14039916)	
Inhalt der Packung	5 × 4 mg Ampullen
Herstellerabgabepreis	5,99 €
Apothekenverkaufspreis	18,86 €
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]	1,48 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	15,17 €
Kosten je Ampulle	3,03 €
Kosten pro Leistung	6,07 €
Abzgl.: Abzüglich; Abs.: Absatz; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch	
Quelle: [20]	

Für die Therapie mit Paclitaxel werden laut Fachinformation zusätzlich 50 mg Ranitidin als Begleitmedikation einmal täglich intravenös verabreicht [10]. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17,4 Ampullen mit je 50 mg Ranitidin. Zum Zeitpunkt der Preisabfrage befindet sich jedoch keine Packung Ranitidin in Vertrieb. [27]

Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

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 [28]. 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 3-28: Kosten pro Einheit – Diurese mit Mannitol (37,5 g/Tag)

Mannitol Inf.-Lsg. 10 (PZN 07511100)	
Inhalt der Packung	10 × 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 €
Abzgl.: Abzüglich; Abs.: Absatz; Inf.: Infusion; ml: Milliliter; Lsg.: Lösung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch	
Quelle: [20]	

Neben der Diurese mit Mannitol muss gemäß der Fachinformation für Cisplatin eine Hydrierung mit 3 – 4,4 Liter Flüssigkeit (Natriumchlorid 0,9%) erfolgen [28]. 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 einer 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 3-29 Kosten pro Einheit – Hydrierung: Natriumchlorid (3 – 4,4 l/Tag)

ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lösung Inf.-Lsg. DEMO (PZN 10275241 und 10275258)		
Inhalt der Packung	10 × 500 ml	10 × 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 €	
Abzgl.: Abzüglich; Abs.: Absatz; Inf.: Infusion; ml: Milliliter; l: Liter; Lsg.: Lösung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch		
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.

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].

Ipilimumab

Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wie Ipilimumab 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 Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Teilpopulation NSCLC 2L A)***Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum***

Für alle ZVT der Teilpopulation NSCLC 2L 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 [28]. 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 3-30: Kosten pro Einheit – Diurese mit Mannitol (37,5 g/Tag)

Mannitol Inf.-Lsg. 10 (PZN 07511100)	
Inhalt der Packung	10 × 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 €

Mannitol Inf.-Lsg. 10 (PZN 07511100)
Abzgl.: Abzüglich; Abs.: Absatz; Inf.: Infusion; ml: Milliliter; Lsg.: Lösung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch
Quelle: [20]

Neben der Diurese mit Mannitol muss gemäß der Fachinformation für Cisplatin eine Hydrierung mit 3 – 4,4 Liter Flüssigkeit (Natriumchlorid 0,9%) erfolgen [28]. 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 einer 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 3-31 Kosten pro Einheit – Hydrierung: Natriumchlorid (3 – 4,4 l/Tag)

ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lösung Inf.-Lsg. DEMO (PZN 10275241 und 10275258)		
Inhalt der Packung	10 × 500 ml	10 × 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 €	
Abzgl.: Abzüglich; Abs.: Absatz; Inf.: Infusion; ml: Milliliter; l: Liter; Lsg.: Lösung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch		
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 [10]. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34,8 Tabletten mit je 20 mg Dexamethason.

Tabelle 3-32 Kosten pro Einheit – Dexamethason (40 mg/Tag)

DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (PZN 13721936)	
Inhalt der Packung	50 Tabletten à 20 mg (N2)
Festbetrag	118,85 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	1,77 €
Abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V] ^a	8,53 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	108,55€
Kosten je Tablette	2,17 €
Kosten pro Leistung	4,34 €
Abzgl.: Abzüglich; Abs.: Absatz; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch a: Theoretischer Rabatt auf Basis des theoretischen Herstellerabgabepreises basierend auf dem Festbetrag. Quelle: [20]	

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 3-33 Kosten pro Einheit – Dimetindenmaleat (8 mg/Tag)

HISTAKUT Dimetindenmaleat (PZN 14039916)	
Inhalt der Packung	5 × 4 mg Ampullen
Herstellerabgabepreis	5,99 €
Apothekenverkaufspreis	18,86 €
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]	1,48 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	15,19 €
Kosten je Ampulle	3,04 €
Kosten pro Leistung	6,08 €
Abzgl.: Abzüglich; Abs.: Absatz; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle: [20]	

Für die Therapie mit Paclitaxel werden zusätzlich 50 mg Ranitidin als Begleitmedikation einmal täglich intravenös verabreicht [10]. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17,4 Ampullen mit je 50 mg Ranitidin. Zum Zeitpunkt der Preisabfrage befindet sich jedoch keine Packung Ranitidin in Vertrieb [27].

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 [4]. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungszyklen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 104,4 Tabletten mit je 4 mg Dexamethason.

Tabelle 3-34 Kosten pro Einheit – Dexamethason (8 mg/Tag)

DEXAMETHASON Galen 4 mg Tabletten (PZN 00745645)	
Inhalt der Packung	100 Tabletten à 4 mg (N3)
Festbetrag	79,50 €
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	5,41 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	72,32 €
Kosten je Tablette	0,72 €
Kosten pro Leistung	1,45 €
Abzgl.: Abzüglich; Abs.: Absatz; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch a: Theoretischer Rabatt auf Basis des theoretischen Herstellerabgabepreises basierend auf dem Festbetrag. Quelle: [20]	

Neben der Begleitmedikation mit Dexamethason muss gemäß Fachinformation Folsäure (350 – 1.000 µg) eingenommen werden [4]. 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 3-35 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	8,03 €
Apothekenverkaufspreis	16,70 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	0,84 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	0,48 €

FOLVERLAN 0,4 mg Tabletten (PZN 01032982)	
Abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	0,80 €
Abzgl. Rabatt aufgrund Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	1,30 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	13,48 €
Kosten je Tablette	0,13 €
Kosten pro Leistung	0,13 – 0,27 €
µg: Mikrogramm; Abzgl.: Abzüglich; Abs.: Absatz; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch 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 [4]. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungszyklen mit Pemetrexed der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 6 Ampullen mit je 1.000 µg Vitamin B12.

Tabelle 3-36 Kosten pro Einheit – Vitamin B12 (1.000 µg/Tag)

B12 ASMEDIC Ampullen (PZN 01888022)	
Inhalt der Packung	10 × 1 ml/1.000 µg
Herstellerabgabepreis	3,24 €
Festbetrag	7,44 €
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	6,75€
Kosten je Ampulle	0,68 €
Kosten pro Leistung	0,68 €
µg: Mikrogramm; Abzgl.: Abzüglich; Abs.: Absatz; ml: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch 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 Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie (Teilpopulation NSCLC 2L 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 Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie (Teilpopulation NSCLC 2L C)

Afatinib

Für Afatinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Pemetrexed

Siehe Erstlinien-Therapie

Erlotinib

Für Erlotinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Docetaxel

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B

Docetaxel + Ramucirumab

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B

Docetaxel + Nintedanib

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B

Vinorelbin

Siehe Erstlinien-Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Drittlinentherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion 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). (Teilpopulation NSCLC 3L+ A)

Afatinib

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L C

Erlotinib

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L C

Docetaxel

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L C

Vinorelbin

Siehe Erstlinien-Therapie

Docetaxel + Ramucirumab

Siehe Teilpopulation NSCLC 2L C

Docetaxel + Nintedanib*Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B***Pembrolizumab***Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B***Pemetrexed***Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B***Nivolumab***Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B***Atezolizumab***Siehe Teilpopulation NSCLC 2L B*

Geben Sie in Tabelle 3-37 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 3-37: 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	

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation NSCLC 1L: Ohne vorherige systematische Therapie (Erstlinie), PD-L1 \geq 50%			
<i>Monotherapie mit Pembrolizumab</i>			
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	131,37 €
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie</i>			
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	131,37 €
Pemetrexed	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Prämedikation: Dexamethason 2 \times 4 mg/Tag, oral	75,50 €
		Folsäure: 350 – 1.000 μ g/Tag	49,20 € – 98,40 €
		Vitamin B12: 1.000 μ g/Tag, i.m.	4,05 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	131,37 €
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		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 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	1.709,38 €
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	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
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	131,37 €
Teilpopulation NSCLC 1L: Ohne vorherige systematische Therapie (Erstlinie), PD-L1 < 50%			
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>			
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	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 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	1.709,38 €
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2.818,80 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	262,74 €
Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2.818,80 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	262,74 €
Docetaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	131,37 €
Paclitaxel		Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral	75,55 €
		Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.	105,72 €
	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €	
	Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	868,43 €	

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
Pemetrexed ^a		Prämedikation: Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	75,50 €
		Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag	49,20 € – 98,40 €
		Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	4,05 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	131,37 €
<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	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	131,37 €
Vinorelbin		<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	
Gemcitabin		<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 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer:02100)	394,11 €

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
<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	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	131,37 €
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Prämedikation: Dexamethason 2 × 4 mg/Tag, oral	75,50 €
		Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag	49,20 € – 98,40 € €
		Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	4,05 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	131,37 €
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		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 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	1.709,38 €
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	131,37 €
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
	Prämedikation: Dexamethason 2 × 20 mg/Tag, oral	75,50 €	
	Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.	105,72 €	

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
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	868,43 €
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,4 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	131,37 €
<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	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3.159,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	294,45 €
Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	4.220,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	393,36 €
<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	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	131,37 €
Ipilimumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	617,70 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	65,69 €
Cisplatin		Forcierte Diurese mit Mannitol 10% Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	18,22 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag	19,55 € – 30,24 €

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		
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	162,00 €		
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	196,48 €		
		Prämedikation: Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	8,68 €		
		Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag	5,66 € – 11,32 €		
		Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	0,68 €		
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	162,00 €		
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	15,10		
		Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	162,00 €
				Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	15,10
				Paclitaxel	
Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.	12,15 €				
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	162,00 €				
Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	99,82 €				
Teilpopulation NSCLC 2L A					
<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	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
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	1.709,38 €
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2.818,80 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	262,74 €
Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2.818,80 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	262,74 €
Docetaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	131,37 €
Paclitaxel		Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral	75,55 €
		Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.	105,72 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	868,43 €
Pemetrexed ^a		Prämedikation: Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	75,50 €
		Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag	49,20 € – 98,40 €
		Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	4,05 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	131,37 €

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
<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	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	131,37 €
Vinorelbin	Erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	
Gemcitabin		<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 €
	Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	394,11 €	
<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	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3.159,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	294,45 €
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	4.220,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	394,11 €

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	
Teilpopulation NSCLC 2L B				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	<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 €	
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	197,06 €	
Pembrolizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1.235,40€	
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	131,37 €	
Atezolizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1.235,40 €	
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	131,37 €	
Docetaxel		<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>		
Nintedanib		keine		
Ramucirumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1.235,40 €	
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	323,47 €	
Teilpopulation NSCLC 2L C				
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie</i>				
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	keine		
Pemetrexed ^a		<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>		
Erlotinib		keine		
Docetaxel		<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>		
Ramucirumab		<i>siehe Teilpopulation NSCLC 2L B</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
Vinorelbin		<i>siehe Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (Erstlinien-Therapie)</i>	
Teilpopulation NSCLC 3L+ A			
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand</i>			
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).	keine	
Erlotinib		keine	
Docetaxel		<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerations-zytostatikum</i>	
Vinorelbin		<i>siehe Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (Erstlinien-Therapie)</i>	
Ramucirumab		<i>siehe Teilpopulation NSCLC 2L B</i>	
Nintedanib		keine	
Pembrolizumab		<i>siehe Erstlinien-Therapie</i>	
Pemetrexed ^a		<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerations-zytostatikum</i>	
Atezolizumab		<i>siehe Teilpopulation NSCLC 2L B</i>	
<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>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinien; 3L+: Dritt- und Folgelinien; µg: Mikrogramm; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); i.v.: Intravenös; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection</p> <p>a: außer bei plattenepithelialer Histologie</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-38 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 3-38: 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> 118.979,17 € <i>Ab 50 kg:</i> 158.186,13 €	-	-	<i>Unter 50 kg:</i> 127.374,96 € <i>Ab 50 kg:</i> 169.382,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Teilpopulation NSCLC 1L: Ohne vorherige systematische Therapie (Erstlinie), PD-L1 ≥ 50%					
<i>Monotherapie mit Pembrolizumab</i>					
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusionspositivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	99.714,53 €	131,37 €	1.235,40 €	101.081,30 €
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie</i>					
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusionspositivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	99.714,53 €	131,37 €	1.235,40 €	101.081,30 €
+ Pemetrexed		9.242,18 €	260,12 € – 309,33 €	1.409,40 €	10.911,71 € – 10.960,91 €
+ Cisplatin		2.015,79 €	2.037,96 € – 2.131,00 €	1.409,40 €	5.463,15 € – 5.556,19 €
Gesamt		110.972,50 €	2.298,08 € – 2.440,32 €	4.054,20 €	117.456,15 € – 117.598,39 €
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusionspositivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	99.714,53 €	131,37 €	1.235,40 €	101.081,30 €
+ Pemetrexed		9.242,18 €	260,12 € – 309,33 €	1.409,40 €	10.911,71 € – 10.960,91 €
+ Carboplatin		8.055,16 €	131,37 €	1.409,40 €	9.595,93 €
Gesamt		117.011,87 €	522,86 € – 572,07 €	4.054,20 €	121.588,93 € – 121.638,13 €

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
Teilpopulation NSCLC 1L: Ohne vorherige systematische Therapie (Erstlinie), PD-L1 < 50%					
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	2.015,79 € – 2.494,46 €	2.037,96 € – 2.131,00 €	1.409,40 €	5.463,15 € – 6.034,86 €
+ Vinorelbin		4.717,80 € – 5.687,99 €	262,74 €	2.818,80 €	7.799,34 € – 8.769,53 €
Gesamt		6.733,59 € – 8.182,45 €	2.300,70 € – 2.393,74 €	4.228,20 €	13.262,49 € – 14.325,73 €
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	2.015,79 € – 2.494,46 €	2.037,96 € – 2.131,00 €	1.409,40 €	5.463,15 € – 6.034,86 €
+ Gemcitabin		8.218,72 €	262,74 €	2.818,80 €	11.300,26 €
Gesamt		10.234,51 €	2.300,70 € – 2.393,74 €	4.228,20 €	16.763,40 € – 16.856,44 €
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	2.015,79 €	2.037,96 € – 2.131,00 €	1.409,40 €	5.463,15 € – 5.556,19 €
+ Docetaxel		19.205,60 €	131,37 €	1.409,40 €	20.746,37 €
Gesamt		21.221,39 €	2.169,33 € – 2.262,37 €	2.818,80 €	26.209,52 € – 26.302,55 €
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	2.280,10 €	2.037,96 € – 2.131,00 €	1.409,40 €	5.727,45 € – 5.820,49 €
+ Paclitaxel		17.485,98 €	1.049,71 €	1.409,40 €	19.945,06 €
Gesamt		19.766,05 €	3.087,66 € – 3.180,70 €	2.818,80 €	25.672,52 € – 25.765,55 €

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 Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	2.015,79 €	2.037,96 € – 2.131,00 €	1.409,40 €	5.727,45 € – 5.820,49 €
+ Pemetrexed ^a		9.242,18 €	260,12 € – 309,33 €	1.409,40 €	10.911,71 € – 10.960,91 €
Gesamt		11.257,97 €	2.298,08 € – 2.440,32 €	2.818,80 €	16.374,86 € – 16.517,10 €
<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	8.055,16 €	131,37 €	1.409,40 €	9.595,93 €
+ Vinorelbin		4.717,80 € – 5.687,99 €	262,74 €	2.818,80 €	7.799,34 € – 8.769,53 €
Gesamt		12.772,96 € – 13.743,15 €	394,11 €	4.228,20 €	17.395,27 € – 18.365,46 €
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	8.055,16 €	131,37 €	1.409,40 €	9.595,93 €
+ Gemcitabin		8.218,72 €	262,74 €	2.818,80 €	11.300,26 €
Gesamt		16.935,59 €	394,11 €	4.228,20 €	20.896,18 €
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	8.055,16 €	131,37 €	1.409,40 €	9.595,93 €
+ Docetaxel		19.205,60 €	131,37 €	1.409,40 €	20.746,37 €
Gesamt		27.260,75 €	262,74 €	2.818,80 €	30.342,29 €

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 Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	8.055,16 €	131,37 €	1.409,40 €	9.595,93 €
+ Paclitaxel		17.485,96 €	1.049,71 €	1.409,40 €	19.945,06 €
Gesamt		25.541,11 €	1.181,08 €	2.818,80 €	29.540,99 €
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	8.055,16 €	131,37 €	1.409,40 €	9.595,93 €
+ Pemetrexed ^a		9.242,18 €	260,12 € – 309,33 €	1.409,40 €	10.911,71 € – 10.960,91 €
Gesamt		17.297,34 €	391,49 € – 440,70 €	2.818,80 €	20.507,63 € – 20.556,84 €
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	8.055,16 €	131,37 €	1.409,40 €	9.595,93 €
+ nab-Paclitaxel		37.148,65 €	394,11	4.228,20 €	41.770,96 €
Gesamt		45.203,81 €	525,48 €	5.637,60 €	51.366,89 €
<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	99.714,53 €	131,37 €	1.235,40 €	101.081,30 €
+ Pemetrexed		9.242,18 €	260,12 € – 309,33 €	1.409,40 €	10.911,71 € – 10.960,91 €
+ Cisplatin		2.015,79 €	2.037,96 € – 2.131,00 €	1.409,40 €	5.463,15 € – 5.556,19 €
Gesamt		110.972,50 €	2.298,08 € – 2.440,32 €	4.054,2€	117.456,15 € – 117.598,39 €

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
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	99.714,53 €	131,37 €	1.235,40 €	101.081,30 €
+ Pemetrexed		9.242,18 €	260,12 € – 309,33 €	1.409,40 €	10.911,71 € – 10.960,91 €
+ Carboplatin		8.055,16 €	131,37 €	1.409,40 €	9.595,93 €
Gesamt		117.011,87 €	522,86 € – 572,07 €	4.054,2€	121.588,93 € – 121.638,13 €
Pembrolizumab		99.714,53 €	131,37 €	1.235,40 €	101.081,30 €
+ Pemetrexed	9.242,18 €	260,12 € – 309,33 €	1.409,40 €	10.911,71 € – 10.960,91 €	
+ Carboplatin	8.055,16 €	131,37 €	1.409,40 €	9.595,93 €	
+ Paclitaxel	17.485,96 €	1.049,71 €	1.409,40 €	19.945,06 €	
Gesamt	134.497,82 €	1.572,57 € – 1.621,77 €	5.463,60 €	141.534,00 € – 141.583,20 €	
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	99.714,53 €	131,37 €	1.235,40 €	101.081,30 €
+ Pemetrexed		9.242,18 €	260,12 € – 309,33 €	1.409,40 €	10.911,71 € – 10.960,91 €
+ Carboplatin		8.055,16 €	131,37 €	1.409,40 €	9.595,93 €
+ nab-Paclitaxel		37.148,65 €	131,37 €	4.228,20	41.508,22 €
Gesamt		154.160,52 €	654,23 € – 703,44 €	8.282,40 €	163.097,15 € – 163.146,36 €
<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	7.166,25 €	294,45 €	3.159,00 €	10.619,70 €
Vinorelbin		7.063,14 € – 8.515,64 €	393,36 €	4.220,10 €	11.676,60 € – 13.129,10 €

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
<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	79.613,87 €	197,06 €	1.853,10 €	81.664,03 €
+ Ipilimumab		57.271,23 €	65,69 €	704,70 €	58.041,62 €
+ Cisplatin		231,70 €	234,25 € – 244,94 €	162,00 €	627,95 € – 638,64 €
+ Pemetrexed		1.062,32 €	128,75 € – 177,96 €	162,00 €	1.254,44 € – 1.260,10 €
Gesamt		138.873,30 €	625,74 € – 685,64 €	2.881,80 €	142.063,06 € – 142.068,72 €
Nivolumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	79.613,87 €	197,06 €	1.853,10 €	81.664,03 €
+ Ipilimumab		57.271,23 €	65,69 €	704,70 €	58.041,62 €
+ Carboplatin		925,88 €	15,10 €	162,00 €	1.102,98 €
+ Pemetrexed		1.062,32 €	30,12 € – 35,78 €	162,00 €	1.254,44 € – 1.260,10 €
Gesamt		138.873,30 €	307,96 € – 313,62 €	2.177,10 €	142.063,06 € – 142.068,72 €
Nivolumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	79.613,87 €	131,37 €	1.853,10 €	81.598,34 €
+ Ipilimumab		57.271,23 €	65,69 €	704,70 €	58.041,62 €
+ Carboplatin		925,88 €	15,10 €	162,00 €	1.102,98 €
+ Paclitaxel		2.009,88 €	120,66 €	162,00 €	2.292,54 €
Gesamt		139.820,86 €	332,81 €	2.881,80 €	143.035,48 €
Teilpopulation NSCLC 2L A					
<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	2.015,79 € – 2.494,46 €	2.037,96 € – 2.131,00 €	1.409,40 €	5.463,15 € – 6.034,86 €
+ Vinorelbin		4.717,80 € – 5.687,99 €	262,74 €	2.818,80 €	7.799,34 € – 8.769,53 €
Gesamt		6.733,59 € – 8.182,45 €	2.300,70 € – 2.393,74 €	4.228,20 €	13.262,49 € – 14.804,39 €

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 Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	2.015,79 € – 2.494,46 €	2.037,96 € – 2.131,00 €	1.409,40 €	5.463,15 € – 6.034,86 €
+ Gemcitabin		8.218,72 €	262,74 €	2.818,80 €	11.300,26 €
Gesamt		10.234,51 €	328,58 € – 421,62 €	4.228,20 €	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	2.015,79 €	2.037,96 € – 2.131,00 €	1.409,40 €	5.463,15 € – 6.034,86 €
+ Docetaxel		19.205,60 €	131,37 €	1.409,40 €	20.746,37 €
Gesamt		21.221,39 €	2.196,33 €	2.818,80 €	26.209,52 € – 26.302,55 €
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	2.280,10 €	2.037,96 € – 2.131,00 €	1.409,40 €	5.727,45 € – 5.820,49 €
+ Paclitaxel		17.485,98 €	1.049,71 €	1.409,40 €	19.945,06 €
Gesamt		19.766,05 €	3.087,66 € – 3.180,70 €	2.818,80 €	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	2.015,79 €	2.037,96 € – 2.131,00 €	1.409,40 €	5.463,15 € – 5.556,19 €
+ Pemetrexed ^a		9.242,18 €	260,12 € – 309,33 €	1.409,40 €	10.911,71 € – 10.960,91 €
Gesamt		11.257,97 €	2.298,08 € – 2.440,32 €	2.818,80 €	16.374,86 € – 16.517,10 €

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
<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	8.055,16 €	131,37 €	1.409,40 €	9.595,93 €
+ Vinorelbin		4.717,80 € – 5.687,99 €	262,74 €	2.818,80 €	7.799,34 € – 8.769,53 €
Gesamt		12.772,96 € – 13.743,15 €	394,11 €	4.228,20 €	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	8.055,16 €	131,37 €	1.409,40 €	9.595,93 €
+ Gemcitabin		8.218,72 €	262,74 €	2.818,80 €	11.300,26 €
Gesamt		16.935,59 €	-	4.228,20 €	21.163,79 €
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	8.055,16 €	131,37 €	1.409,40 €	9.595,93 €
+ Docetaxel		19.205,60 €	131,37 €	1.409,40 €	20.746,37 €
Gesamt		27.260,75 €	262,74 €	2.818,80 €	30.342,29 €
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	8.055,16 €	131,37 €	1.409,40 €	9.595,93 €
+ Paclitaxel		17.485,96 €	1.049,71 €	1.409,40 €	19.945,06 €
Gesamt		25.541,11 €	1.181,08 €	2.818,80 €	29.540,99 €

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
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	8.055,16 €	131,37 €	1.409,40 €	9.595,93 €
+ Pemetrexed ^a		9.242,18 €	260,12 € – 309,33 €	1.409,40 €	10.911,71 € – 10.960,91 €
Gesamt		17.297,34 €	391,49 € – 440,70 €	2.818,80 €	20.507,63 € – 20.556,84 €
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	8.055,16 €	131,37 €	1.409,40 €	9.595,93 €
+ nab-Paclitaxel		37.148,65 €	394,11 €	4.228,20 €	41.770,96 €
Gesamt		45.203,81 €	525,48 €	5.637,60 €	51.366,89 €
<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	7.166,25 €	294,45 €	3.159,00 €	10.619,70 €
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	7.063,14 € – 8.515,64 €	393,36 €	4.220,10 €	11.779,71 € – 13.129,10 €

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
Teilpopulation NSCLC 2L B					
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	19.205,60 €	131,37 €	1.409,40 €	20.746,37 €
Pemetrexed ^a	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	9.242,18 €	260,12 € – 309,33 €	1.409,40 €	10.911,71 € – 10.960,91 €
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	79.613,87 €	197,06 €	1.853,10 €	81.664,03 €
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	99.714,53 €	131,37 €	1.235,40 €	101.081,30 €
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	67.771,09 €	131,37 €	1.235,40 €	69.137,86 €

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
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	19.205,60 €	131,37 €	1.409,40 €	20.746,37 €
+ Nintedanib		31.956,14 €	-	-	31.956,14 €
Gesamt		51.161,74 €	131,37 €	1.409,40 €	52.702,51 €
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie	19.205,60 €	131,37 €	1.409,40 €	20.746,37 €
+ Ramucirumab		56.850,15 €	323,47 €	1.235,40 €	58.409,02 €
Gesamt		76.055,75 €	454,84 €	2.644,80 €	79.155,38 €
Teilpopulation NSCLC 2L C					
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie</i>					
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 €	-	-	30.774,58 €
Pemetrexed ^a	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	9.242,18 €	260,12 € – 309,33 €	1.409,40 €	10.911,71 € – 10.960,91 €

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
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 €	-	-	9.109,55 €
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	19.205,60 €	131,37 €	1.409,40 €	20.746,37 €
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach	19.205,60 €	131,37 €	1.409,40 €	20.746,37 €
+ Ramucirumab	Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie	56.850,15 €	323,47 €	1.235,40 €	58.409,02 €
Gesamt	Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie	76.055,75 €	454,84 €	2.644,80 €	79.155,38 €

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
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	19.205,60 €	131,37 €	1.409,40 €	20.746,37 €
+ Nintedanib		31.956,14 €	-	-	31.956,14 €
Gesamt		51.161,74 €	131,37 €	1.409,40 €	52.702,51 €
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	7.063,14 € – 8.515,64 €	393,36 €	4.220,10 €	11.676,60 € – 13.129,10 €
Teilpopulation NSCLC 3L+ A					
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand</i>					
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	30.774,58 €	-	-	30.774,58 €

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 Hilfsstaxe) pro Patient pro Jahr in €)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	(unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).				
Pemetrexed ^a	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	9.242,18 €	260,12 € – 309,33 €	1.409,40 €	10.911,71 € – 10.960,91 €
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 €	-	-	9.109,55 €
Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach sequenzieller	19.205,60 €	131,37 €	1.409,40 €	20.746,37 €

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
	Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Platinbasierten Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).				
Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusionspositivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Platinbasierten Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).	19.205,60 €	131,37 €	1.409,40 €	20.746,37 €
+ Ramucirumab		56.850,15 €	323,47 €	1.235,40 €	58.409,02 €
Gesamt		76.055,75 €	454,84 €	2.644,80 €	79.155,38 €
Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusionspositivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und	19.205,60 €	131,37 €	1.409,40 €	20.746,37 €
+ Nintedanib		31.956,14 €	-	-	31.956,14 €
Gesamt		51.161,74 €	131,37 €	1.409,40 €	52.702,51 €

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
	einer Platinbasierten Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).				
Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusionspositivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Platinbasierten Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).	7.063,14 € – 8.515,64 €	393,36 €	4.220,10 €	11.676,60 € – 13.129,10 €
<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>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: außer bei plattenepithelialer Histologie</p>					

Die in Tabelle 3-38 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. Aufgrund verschiedener Therapieoptionen sowohl in der Erstlinien-Therapie (u. a. auch Pralsetinib als weitere zielgerichtete Therapie für fortgeschrittenes NSCLC mit RET-Fusion) sowie in der Zweitlinien- und Drittlinientherapie (siehe Abschnitt 3.2.2) 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 3% der Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) im Zusammenhang mit der Studienmedikation ab [29].

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: 01. April 2022) [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. 2022. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®) - Stand: Juni 2022.
2. Merck Sharp & Dohme 2022. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Januar 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. 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). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4190/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251_TrG.pdf.

4. Eli Lilly Nederland B.V. 2020. Fachinformation ALIMTA® - Stand: April 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. 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). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Abgerufen am 23.01.2021. <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-632/AM-RL-VI-Off-label-2021-01-15.pdf>.
7. onkovis GmbH 2020. Fachinformation Vinorelbin onkovis 10 mg/ml - Stand: März 2020.
8. onkovis GmbH 2019. Fachinformation Gemcitabin onkovis 40 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Gemcitabin). Stand: März 2019.
9. ratiopharm GmbH 2020. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: November 2020.
10. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. 2019. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm - Stand: November 2019.
11. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2021. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml. Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension - Stand: April 2021.
12. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2022. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml (Nivolumab). Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: April 2022.
13. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2022. Fachinformation YERVOY® 5mg/ml (Ipilimumab) - Stand: April 2022
14. Roche Registration GmbH 2022. Fachinformation Tecentriq® 840 mg /1.200 mg - Stand: Februar 2022.
15. Boehringer Ingelheim International GmbH 2021. Fachinformation Vargatef® Weichkapseln - Stand: Oktober 2021.
16. Eli Lilly Nederland B.V. 2021. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml (Ramucirumab). Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: August 2021.
17. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generika KG 2020. Fachinformation Erlotinib Heumann 25 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten - Stand: März 2020.
18. Lilly Deutschland GmbH 2022. Herleitungsschritte der Angaben im Abschnitt 3.3. des Moduls 3A im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib. .

19. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2018. 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 20.04.2022.
20. CGM-Lauer 2022. Auszüge aus der Lauer-Taxe für das Nutzendossier Selpercatinib - Abgerufen zum Stand vom 01. April 2022. <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
21. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF),, 2018. 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.
22. Ettinger, D. S., Wood, D. E., Aggarwal, C., Aisner, D. L., Akerley, W., Bauman, J. R., Bharat, A., Bruno, D. S., Chang, J. Y., Chirieac, L. R., D'Amico, T. A., Dilling, T. J., Dobelbower, M., Gettinger, S., Govindan, R., Gubens, M. A., Hennon, M., Horn, L., Lackner, R. P., Lanuti, M., Leal, T. A., Lin, J., Loo, B. W., Jr., Martins, R. G., Otterson, G. A., Patel, S. P., Reckamp, K. L., Riely, G. J., Schild, S. E., Shapiro, T. A., Stevenson, J., Swanson, S. J., Tauer, K. W., Yang, S. C., Gregory, K. & Hughes, M. 2019. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*, 17, 1464-72.
23. Belli, C., Penault-Llorca, F., Ladanyi, M., Normanno N, Scoazec J-Y, Lacroix L, Reis-Filho J.S., Subbiah V., Gainor J.F., Endris V., Repetto M., Drilon A., Scarpa A., André F., Douillard J-Y & G., C. 2021. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*, article in press.
24. GKV-Spitzenverband 2020. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. März 2020. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf.
25. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2022. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 2. Quartal 2022. https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2_Quartal_2022.pdf.
26. Gebro Pharma GmbH 2018. Fachinformation Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung - Stand: Februar 2018.
27. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2021. *Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Ranitidin“: Ruhen der Zulassung von Arzneimitteln;* EMEA/H/A-31/1491 [Online]. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Ri>

[sikoinformationen/RisikoBewVerf/m-r/ranitidin_bescheid_20210107.pdf? blob=publicationFile&v=1](#) [Zugriff am 06.05.2022].

28. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. 2018. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm - Stand: Dezember 2018.
29. Besse, B., Drilon, A. E., Solomon, B. J., Subbiah, V., Tan, D. S.-W., Park, K., De Braud, F. G., Alonso, G., Wolf, J., Soldatenkova, V., Lin, A. K., French, P. P., Goto, K. & Gautschi, O. 2021. Updated overall efficacy and safety of selpercatinib in patients (pts) with RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*, 39, 9065-.

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: Juni 2022).

Diagnostik

Das Vorhandensein einer RET-Gen Fusion (NSCLC und nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom) oder Mutation (medulläres Schilddrüsenkarzinom, 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 3-39 und in Tabelle 3-40 zusammengefasst.

Tabelle 3-39: Empfehlungen zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung bei unerwünschten Ereignissen

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 Quelle: [1]		

Tabelle 3-40: Empfohlene Dosisanpassungen bei unerwünschten Ereignissen

Unerwünschte Arzneimittelwirkung		Dosisanpassung
Erhöhung von ALT oder AST	Grad 3 oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung unterbrechen bis zum Rückgang der Toxizität auf den Ausgangswert. Wiedereinnahme mit einer um 2 Stufen reduzierten Dosis. Wenn Selpercatinib mindestens 2 Wochen ohne wiederkehrende Erhöhung von ALT oder AST vertragen wurde, Erhöhung der Dosis um 1 Stufe. 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. Dauerhaftes Absetzen von Selpercatinib, wenn ALT- oder AST-Erhöhung Grad 3 oder 4 wiederholt auftritt trotz Dosisanpassungen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkung		Dosisanpassung
Überempfindlichkeit	Alle Grade	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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.
QT-Intervall-Verlängerung	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn der klinisch signifikante Bluthochdruck nicht kontrolliert werden kann.
Hämorrhagische Ereignisse	Grad 3 oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. • Abbruch von Selpercatinib bei schweren oder lebensbedrohlichen Ereignissen.
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ms: Millisekunden; QTcF: QT Interval Corrected According to Fridericia's Formula</p> <p>Quelle: [1]</p>		

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.

Basierend auf den Ergebnissen einer präklinischen Studie müssen offene Wachstumsfugen bei jugendlichen Patienten überwacht werden. Eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Therapie sollte auf Grundlage des Schweregrads jeglicher Anomalien der Wachstumsfugen und einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung abgewogen 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 potenzielle Nutzen das potenzielle 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 107c 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) – 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 Risiko-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, Anhang 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 3-41.

Tabelle 3-41: Zusammenfassung der routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Keine	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potenzielle Risiken	
Leberschädigung	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2 und 4.4 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)
Herzrhythmusstörung aufgrund einer Verlängerung des QT-Intervalls	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2 und 4.4 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 4.4 und 4.6 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 für Frauen und Männer im gebärfähigen Alter (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)
Fehlende Information	
Exposition und Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation Eine Studie zur klinischen Pharmakologie, in der der Effekt einer Leberfunktionseinschränkung auf die Pharmakokinetik von Selpercatinib untersucht wurde, ist abgeschlossen. Das Core Data Sheet wurde in Bezug auf die Daten zu Sicherheit und Pharmakokinetik aktualisiert.
Exposition und Sicherheit bei Patienten mit kardiologischen Einschränkungen	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Nicht zutreffend
SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics) 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 3-42.

Tabelle 3-42: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

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 nichtkleinzelligem Lungenkarzinom weiter zu bestätigen, hat der MAH den klinischen Studienbericht der Phase 3-Studie J2G-MC-JZJC (Studie 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 (Studie 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: Studienbericht (Clinical Study Report); MAH: Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. Quelle: [2]	

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. 2022. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®) - Stand: Juni 2022.
2. Eli Lilly Nederland B.V. 2022. EPAR Product Information Selpercatinib.
3. Eli Lilly and Company 2022. EU Risk Management Plan (RMP) - Version 2.1 - Approval Date: 21-Mar-2022 GMT.

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 3-43 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 3-43 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 3-43: 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

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)
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) 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) 	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. [...] 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>	ja
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EKG: Elektrokardiogramm; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: Juni 2022 [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 3-43 sind bereits vollständig im aktuell gültigen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet.

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

Stand EBM: 2. Quartal 2022 [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. 2022. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®) - Stand: Juni 2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2022. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 2. Quartal 2022. https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf.