

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 17.12.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber platinhaltiger Chemotherapie+Pemetrexed+Pembrolizumab	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	33

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es wurden keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Alpha-ID	Identifikationsnummer für Diagnosen
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BICR	Blinded Independent Central Review
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen
FACT-GP5	Functional Assessment of Cancer Therapy Item GP5
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision, German Modification
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MID	Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference)
mITT-Pembrolizumab	Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
mZNS-Pembrolizumab	Modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NSCLC-SAQ	Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
Q2W/Q3W/Q4W/Q6W	Alle 2/3/4/6 Wochen
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QT (-Intervall)	Elektrokardiogramm-Parameter
RET	Rearranged During Transfection
RR	Relatives Risiko
SAQ	Symptom Assessment Questionnaire
s.c.	Subkutan
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none">• I105744 Bösartige Neubildung des Lobus lingualis pulmonis• I105745 Bösartige Neubildung des Lobus medius pulmonis• I105746 Bösartige Neubildung des Lobus inferior pulmonis• I105747 Bösartige Neubildung der Lunge• I106680 Bösartige Neubildung des Hilus pulmonis• I109558 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom• I110813 Plattenepithelkarzinom der Bronchien• I111139 Bronchuskarzinom• I111154 Karzinom des Lungenoberlappens• I111155 Karzinom des Oberlappenbronchus• I116362 Bronchialkarzinom des Hauptbronchus• I116363 Bronchialkarzinom des Mittellappens• I116392 Mehrere Teilbereiche überlappendes Bronchialkarzinom• I116421 Narbenkarzinom der Lunge• I116422 Teerkrebs der Lunge• I116690 NSCLC [Non small cell lung cancer]• I116693 Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom• I16099 Alveolarzellkarzinom• I17811 Plattenepithelkarzinom der Lunge• I17812 Adenokarzinom der Lunge• I17813 Lungenkrebs• I22628 Bronchialkarzinom• I22630 Bronchuskrebs• I24288 Lungenkarzinom• I24593 Bösartige Neubildung des Hauptbronchus• I24594 Krebs des Hauptbronchus• I24595 Karzinom des Hauptbronchus• I25479 Bronchialkarzinom des Unterlappens• I25480 Bronchialkarzinom des Oberlappens• I30009 Lungenkarzinom des Oberlappens• I30010 Pancoast-Tumor• I30011 Bösartige Neubildung des Lungenoberlappens• I30012 Lungenkrebs des Oberlappens• I30013 Bösartige Neubildung des
--	--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>Lungenmittellappens</p> <ul style="list-style-type: none"> • I30014 Lungenkrebs des Mittellappens • I30015 Lungenkarzinom des Mittellappens • I30019 Bösartige Neubildung des Lungenunterlappens • I30020 Lungenkrebs des Unterlappens • I30021 Lungenkarzinom des Unterlappens • I30022 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend • I30023 Bronchiolo-alveoläres Adenokarzinom • I30024 Malignom der Bronchien und der Lunge • I30025 Bronchoalveoläres Adenokarzinom • I67012 Bronchioläres Adenokarzinom • I67014 Alveoläres Adenokarzinom • I74251 Alveoläres Karzinom • I74254 Bronchioläres Karzinom • I74342 Bronchiolo-alveoläres Karzinom • I81923 Pancoast-Syndrom • I84703 Bösartige Neubildung der Carina tracheae • I84952 Bösartige Neubildung des Lungenhilus
<p>Alpha-ID: Identifikationsnummer für Diagnosen; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PZN: Pharmazentralnummer</p>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Retsevmo [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden. ^b	21. Juni 2022	A
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Gegenstand des vorliegenden Dokuments ist die Behandlung in der Erstlinie. Die Behandlung nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie ist Gegenstand des Bewertungsverfahrens vom 15.03.2021 (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/664/).		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Retsevmo [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET -mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC).	02. September 2022
Retsevmo [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist).	29. Februar 2024
Retsevmo [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).	29. April 2024
MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab als Monotherapie oder - Atezolizumab als Monotherapie oder Cemiplimab als Monotherapie oder - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder - Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		<ul style="list-style-type: none"> - Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)
	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression <50% der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<p>Individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, - Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage), - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, - Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin, - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie, - Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, - Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie, - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie und - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PS: Performance Status; RET: Rearranged During Transfection</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Für den Wirkstoff Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) in der Erstlinie fand am 11. September 2024 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Beratungsanforderung 2024-B-156). In einem Schreiben vom 17. September 2025 informierte der G-BA über eine Änderung der in diesem Beratungsgespräch festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT), die aufgrund einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erfolgte (Beratungsanforderung 2025-B-149-z). Aufgrund der in Abhängigkeit des Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Status teilweise unterschiedlichen Therapieempfehlungen der Leitlinien für das fortgeschrittene NSCLC ohne molekulare Alterationen, unterteilt der G-BA das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) nach wie vor in zwei Teilpopulationen a und b. Die vom G-BA bestimmte ZVT ist in Tabelle 1-6 aufgeführt.

Laut aktueller deutscher S3-Leitlinie stellt die Chemo-Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren den Behandlungsstandard in der Erstlinie für Patienten dar, deren NSCLC eine nicht-plattenepitheliale Histologie ohne Treibermutationen aufweist. Dies gilt dabei unabhängig vom PD-L1-Status und nicht nur für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] Performance Status [PS] 0-1). Gemäß S3-Leitlinie können auch Patienten mit ECOG PS 2 analog zu den allgemeinen Empfehlungen für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC behandelt werden. Die reine platinbasierte Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) bzw. nab-Paclitaxel spielt somit für Patienten mit PD-L1-Expressionsstaus <50% der Tumorzellen und ECOG PS 2 nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine untergeordnete Rolle und findet nunmehr Anwendung bei jenen Patienten, die eine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen.

Des Weiteren sollte bei der vom G-BA definierten ZVT für Teilpopulation b hinsichtlich der Monotherapie mit Atezolizumab beachtet werden, dass diese Therapie nicht ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage kommt. Gemäß Fachinformation ist Atezolizumab als Monotherapie im vorliegenden AWG in der Erstlinie auch unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus für Patienten zugelassen, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind. Auch die S3-Leitlinie empfiehlt für Patienten mit ECOG PS 2 in der palliativen Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1-Status eine Monotherapie mit Atezolizumab.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Selpercatinib für Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC (Erstlinientherapie) erfolgt auf Basis der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase 3 Studie LIBRETTO-431.

Die Studie LIBRETTO-431 vergleicht Selpercatinib gegen eine platinbasierte Therapie+Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab. Es wurden 261 Patienten randomisiert. Diese 261 Patienten bilden die Intention to treat (ITT)-Population ab. Von diesen handelt es sich bei 212 Patienten um solche, bei denen der Prüfarzt im Vorfeld die Absicht festgehalten hatte, im Falle einer Zuordnung in den Kontrollarm Pembrolizumab zu verabreichen. Diese 212 Patienten bilden die ITT-Pembrolizumab-Population ab. In diesem Dossier wird die modifizierte ITT (mITT)-Pembrolizumab-Population dargestellt. Für die mITT-Pembrolizumab-Population werden aus der ITT-Pembrolizumab-Population alle Patienten mit einem ECOG-PS 2 und einem Gewicht von unter 50 kg ausgeschlossen.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig bewertet. Angesichts der grundsätzlichen Übereinstimmung der demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale mit denen der Zielpopulation in Deutschland und unter Berücksichtigung der Beteiligung deutscher und anderer europäischer Studienzentren an der Studie LIBRETTO-431 ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Die nachfolgende Tabelle 1-7 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse zusammen:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber platinhaltiger Chemotherapie+Pemetrexed+Pembrolizumab

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-431	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 1,16 [0,56; 2,42], 0,684	Kein Zusatznutzen ableitbar
Morbidität		
Progressionfreies Überleben	HR: 0,54 [0,35; 0,83], 0,005	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Tumoransprechen (ergänzend ^a) Gesamtansprechrates Dauer des Ansprechens	RR: 1,24 [1,05; 1,47], 0,008 HR: 0,44 [0,26; 0,76], 0,002	.. ^a
Zeit bis zur ZNS-Progression (BICR- Beurteilung) mZNS-Pembrolizumab mZNS-Pembrolizumab ohne ZNS-Metastasen zu Baseline mZNS-Pembrolizumab mit ZNS- Metastasen zu Baseline Intrakranielle Gesamtansprechrates Dauer des intrakraniellen Ansprechens mZNS- Pembrolizumab mit ZNS- Metastasen zu Baseline	HR: 0,29 [0,11; 0,77], 0,009 HR: 0,20 [0,05; 0,87], 0,018 HR: 0,40 [0,10; 1,57], 0,178 RR: 0,81 [0,38; 1,72], 0,586 HR: 0,30 [0,02; 4,60], 0,379	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Patientenberichtete Symptomatik		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30		Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Appetitlosigkeit	HR: 0,62 [0,39; 1,00], 0,049	
Diarrhö	HR: 2,15 [1,36; 3,41], <0,001	
Dyspnoe	HR: 0,93 [0,57; 1,51], 0,751	
Fatigue	HR: 0,93 [0,62; 1,38], 0,665	
Verstopfung	HR: 0,74 [0,48; 1,13], 0,158	
Schlaflosigkeit	HR: 1,20 [0,74; 1,95], 0,456	
Übelkeit und Erbrechen	HR: 0,30 [0,19; 0,48], <0,001	
Schmerz	HR: 0,68 [0,45; 1,04], 0,071	
Finanzielle Schwierigkeiten	HR: 0,59 [0,36; 0,98], 0,038	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-431	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ($\geq 15\%$) im NSCLC-SAQ		
Gesamtwertung	HR: 0,36 [0,22; 0,58], <0,001	
Husten	HR: 0,78 [0,47; 1,27], 0,323	
Schmerz	HR: 0,66 [0,43; 1,03], 0,067	
Dyspnoe	HR: 0,50 [0,33; 0,77], 0,001	
Müdigkeit	HR: 0,38 [0,25; 0,60], <0,001	
Verminderter Appetit	HR: 0,34 [0,22; 0,51], <0,001	
<i>Patientenberichteter Gesundheitszustand</i>		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) des EQ-5D VAS	HR: 1,24 [0,71; 2,16], 0,454	Kein Zusatznutzen ableitbar
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30		
Globaler Gesundheitsstatus	HR: 1,23 [0,81; 1,89], 0,338	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	HR: 1,31 [0,87; 1,96], 0,194	
Emotionale Funktion	HR: 1,03 [0,64; 1,67], 0,896	
Körperliche Funktion	HR: 0,82 [0,52; 1,28], 0,379	
Rollenfunktion	HR: 0,66 [0,44; 0,99], 0,043	
Soziale Funktion	HR: 0,79 [0,53; 1,18], 0,245	
<i>Sicherheit</i>		
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse: Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis		
UE, jeglicher Schweregrad	HR: 0,85 [0,62; 1,15], 0,305	Kein Zusatznutzen ableitbar
SUE	HR: 1,08 [0,63; 1,85], 0,776	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,19 [0,82; 1,72], 0,368	
Behandlungsabbruch aufgrund UE	HR: 2,84 [0,62; 13,02], 0,160	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) nach SOC und PT ^b		
Untersuchungen	HR: 1,35 [0,96; 1,90], 0,082	Kein Zusatznutzen ableitbar
Aspartataminotransferase erhöht	HR: 1,85 [1,20; 2,84], 0,004	
Alaninaminotransferase erhöht	HR: 1,70 [1,10; 2,64], 0,016	
Bilirubin im Blut erhöht	Rel. Häufigkeit (%): ^c 40,9% vs. 0%	
Elektrokardiogramm QT verlängert	HR: 14,18 [1,91; 105,43], <0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-431	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Bilirubin konjugiert erhöht	HR: 10,98 [1,46; 82,55], 0,003	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 0,78 [0,56; 1,10], 0,178	
Diarrhö	HR: 1,99 [1,18; 3,34], 0,008	
Mundtrockenheit	HR: 8,54 [3,07; 23,74], <0,001	
Obstipation	HR: 0,42 [0,24; 0,72], 0,001	
Übelkeit	HR: 0,24 [0,13; 0,44], <0,001	
Erbrechen	HR: 0,43 [0,22; 0,86], 0,014	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	HR: 0,67 [0,46; 0,96], 0,030	
Asthenie	HR: 0,40 [0,21; 0,76], 0,004	
Fieber	HR: 0,44 [0,22; 0,88], 0,017	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	HR: 0,92 [0,60; 1,40], 0,709	
Appetit vermindert	HR: 0,52 [0,28; 0,96], 0,035	
Hypokalzämie	Rel. Häufigkeit (%): ° 8,7% vs. 0%	
Hyperglykämie	HR: 0,24 [0,07; 0,78], 0,010	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	HR: 0,83 [0,55; 1,25], 0,376	
Pruritus	HR: 0,40 [0,19; 0,84], 0,013	
Gefäßerkrankungen	HR: 4,70 [2,40; 9,20], <0,001	
Hypertonie	HR: 8,95 [3,58; 22,40], <0,001	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	HR: 0,66 [0,42; 1,06], 0,082	
Dyspnoe	HR: 0,25 [0,08; 0,85], 0,016	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR: 0,30 [0,19; 0,48], <0,001	
Anämie	HR: 0,14 [0,08; 0,26], <0,001	
Neutropenie	HR: 0,17 [0,05; 0,51], <0,001	
Augenerkrankungen	HR: 0,63 [0,32; 1,23], 0,173	
Tränensekretion verstärkt	HR: 0,12 [0,03; 0,57], 0,001	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	HR: 7,19 [0,94; 54,98] 0,026	
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis nach SOC und PT ^b		
Untersuchungen	HR: 0,14 [0,02; 1,30], 0,045	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-431	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT ^b			
Untersuchungen	HR: 1,85 [1,01; 3,41], 0,044		
Neutrophilenzahl erniedrigt	HR: 0,11 [0,02; 0,50], <0,001		
Alaninaminotransferase erhöht	Rel. Häufigkeit (%): ^c 21,7% vs. 0%		
Aspartataminotransferase erhöht	Rel. Häufigkeit (%): ^c 12,2% vs. 0%		
Elektrokardiogramm QT verlängert	Rel. Häufigkeit (%): ^c 7,8% vs. 0%		
Gefäßerkrankungen	HR: 8,72 [2,07; 36,75], <0,001		
Hypertonie	HR: 8,05 [1,90; 34,09], <0,001		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR: 0,03 [0,00; 0,23], <0,001		
Anämie	HR: 0,08 [0,01; 0,62], 0,002		
Neutropenie	Rel. Häufigkeit (%): ^c 0% vs. 13,9%		
Erstmalige Verschlechterung für FACT- GP5 (≥ 1 Punkt)	HR: 0,38 [0,26; 0,56], <0,001		Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ($\geq 15\%$) des PRO-CTCAE			
Geschwollene Arme oder Beine – Häufigkeit	HR: 0,97 [0,64; 1,47], 0,868		Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Geschwollene Arme oder Beine - Beeinträchtigung	HR: 0,56 [0,17; 1,82], 0,330		
Geschwollene Arme oder Beine - Ausprägung	HR: 0,29 [0,08; 1,08], 0,051		
Schüttelfrost - Häufigkeit	HR: 0,91 [0,59; 1,41], 0,682		
Schüttelfrost - Ausprägung	HR: 0,21 [0,06; 0,72], 0,007		
Verstopfung - Ausprägung	HR: 0,66 [0,44; 0,97], 0,035		
Appetitmangel - Beeinträchtigung	HR: 0,21 [0,10; 0,44], <0,001		
Appetitmangel - Ausprägung	HR: 0,37 [0,24; 0,56], <0,001		
Diarrhö - Häufigkeit	HR: 1,29 [0,86; 1,95], 0,221		
Mundtrockenheit - Ausprägung	HR: 1,53 [1,03; 2,28], 0,035		
Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Beeinträchtigung	HR: 0,44 [0,26; 0,76], 0,003		
Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Ausprägung	HR: 0,68 [0,45; 1,03], 0,074		
Kopfschmerzen – Häufigkeit	HR: 0,82 [0,55; 1,22], 0,312		
Kopfschmerzen - Beeinträchtigung	HR: 0,43 [0,20; 0,94], 0,026		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-431	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kopfschmerzen - Ausprägung	HR: 0,50 [0,23; 1,10], 0,073	
Juckreiz - Ausprägung	HR: 0,72 [0,48; 1,09], 0,117	
Übelkeit - Häufigkeit	HR: 0,18 [0,11; 0,29], <0,001	
Übelkeit - Ausprägung	HR: 0,19 [0,07; 0,53], <0,001	
Erbrechen - Häufigkeit	HR: 0,27 [0,16; 0,45], <0,001	
Erbrechen - Ausprägung	HR: 0,23 [0,02; 2,68], 0,207	
Tränende Augen – Beeinträchtigung	HR: 0,35 [0,10; 1,24], 0,090	
Tränende Augen - Ausprägung	HR: 0,40 [0,26; 0,61], <0,001	
<p>BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy - Side Effects ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mZNS-Pembrolizumab: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab Population; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PT: Preferred Term; PRO: Patient Reported Outcome; QLQ C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QT -(Intervall): Elektrokardiogramm-Parameter; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>a: Aufgrund der klinischen Relevanz wird das Tumorsprechen ergänzend dargestellt; die Ableitung eines Zusatznutzens wird für die ergänzend dargestellten Endpunkte nicht vorgenommen.</p> <p>b: Nur die statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse sowie ggf. die dazugehörige SOC werden dargestellt.</p> <p>c: Da in einem der beiden Behandlungsarme kein Ereignis aufgetreten ist kann kein HR berechnet werden. Von einer Berechnung des RR wird abgesehen, da sich die Beobachtungszeiten stark unterscheiden.</p>		

Die Betrachtung der Subgruppenanalysen zeigte keine fazitrelevanten Effektmodifikationen, die Einfluss auf die abschließende Beurteilung der Ergebnisse haben könnten.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der mITT-Pembrolizumab-Population verstarben im Studienverlauf 22 Patienten (19,1%) im Verumarm und 11 Patienten (15,1%) im Vergleichsarm. Die Überlebensraten sind vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 1,16 [0,56; 2,42], p=0,684).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens besitzt im vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungsstadium eine hohe Relevanz für die Therapie und den Patienten selbst. In der Zeit ohne Progress kann sich zudem der Zustand des Patienten stabilisieren und durch den verzögerten Progress der Beginn einer Folgetherapie herausgezögert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens zeigte einen **statistisch signifikanten Vorteil von Selpercatinib** im Vergleich zum Vergleichsarm (HR [95%-KI]: 0,54 [0,35; 0,83], $p=0,005$). Das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod war somit unter Selpercatinib 46% geringer als im Vergleichsarm. Im Vergleichsarm lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 13,8 Monaten, im Selpercatinib-Arm war das mediane progressionsfreie Überleben mit 24,8 Monaten fast doppelt so lange.

Tumoransprechen

Die Gesamtansprechrates ermöglicht eine Bewertung der Anti-Tumoraktivität der Studienmedikation und damit eine Beurteilung des Therapieerfolgs. Die Dauer des Ansprechens spiegelt den Erhalt des Therapieeffekts wider. Auch im klinischen Alltag ist das Tumoransprechen ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Dies gilt in gleicher Weise für das intrakranielle Ansprechen, da Metastasen im Gehirn die kognitiven Fähigkeiten und die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können.

Die Analyse der **Gesamtansprechrates** ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Selpercatinib gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie+Pemetrexed+Pembrolizumab (Relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 1,24 [1,05; 1,47], $p=0,008$). Auch für die **Dauer des Ansprechens** konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Selpercatinib gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,44 [0,26; 0,76], $p=0,002$).

ZNS-Metastasen

Zentrales Nervensystem (ZNS)-Metastasen können die Prognose deutlich verschlechtern und haben oftmals erhebliche Auswirkungen auf die Symptomatik und auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Das NSCLC ist durch eine hohe ZNS-Metastasierungstendenz charakterisiert. Ist eine Therapie der Erkrankung mit einem zeitnahen Ansprechen der ZNS-Metastasen verbunden, ermöglicht dies die Verzögerung des Auftretens bzw. der Verschlechterung von Krankheitssymptomen. In diesem Zusammenhang kann möglicherweise eine Ganzhirnbestrahlung vermieden werden. Berücksichtigt man dies und auch die Tatsache, dass Hirnmetastasen die Lebensqualität besonders stark beeinträchtigen und die verbleibende Lebenserwartung erheblich reduzieren, ist das Tumoransprechen bezogen auf das ZNS als besonders patientenrelevantes therapeutisches Ziel zu sehen.

Für die **Zeit bis zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase** zeigte sich für Patienten **ohne ZNS-Metastase** zu Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Selpercatinib (HR [95%-KI]: 0,20 [0,05; 0,87], $p=0,018$). Der Vorteil für **Zeit bis zur ZNS-Progression** zeigt sich auch in der **Gesamtpopulation** (modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population [mZNS-Pembrolizumab]) (HR [95%-KI]: 0,29 [0,11; 0,77], $p=0,009$). Für Patienten mit ZNS-Metastase zu Baseline war der Unterschied für die **Zeit bis zur ZNS-Progression** nicht statistisch signifikant. In Summe zeigt sich, dass Selpercatinib das Risiko für die Entstehung von ZNS-Metastasen deutlich verringert.

Die Analyse der **intrakraniellen Gesamtansprechrates** ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Auch für die **Dauer des intrakraniellen**

Ansprechens (mZNS-Pembrolizumab) bei Patienten mit ZNS-Metastase zu Baseline zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Patientenberichtete Symptomatik

Symptome sind vom Patienten selbst erfahrbar und daher per Definition für den Patienten relevant. Die unbeeinflusste subjektive Patienteneinschätzung, z. B. anhand standardisierter Fragebögen, kann für eine valide Bewertung der Symptome herangezogen werden. Der Endpunkt Symptomatik wurde anhand der Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und NSCLC-Symptom Assessment Questionnaire (SAQ) erhoben. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zu einer Veränderung basierend auf einer Minimally Important Difference (MID) von 10 Punkten (EORTC QLQ-C30) bzw. 15% der Skalenbreite (Gesamtwertung und Subskalen des NSCLC-SAQ) herangezogen.

Für die **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung** des EORTC QLQ-C30 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Selpercatinib bei den Skalen **Appetitlosigkeit** (HR [95%-KI]: 0,62 [0,39; 1,00], p=0,049) und **Übelkeit und Erbrechen** (HR [95%-KI]: 0,30 [0,19; 0,48], p<0,001), **Finanzielle Schwierigkeiten** (HR [95%-KI]: 0,59 [0,36; 0,98], p=0,038) und ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Selpercatinib in der Skala **Diarrhö** (HR [95%-KI]: 2,15 [1,36; 3,41], p<0,001).

Darüber hinaus liegen bezüglich der **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung** des NSCLC-SAQ statistisch signifikante Vorteile von Selpercatinib bei der **Gesamtwertung** (HR [95%-KI]: 0,36 [0,22; 0,58], p<0,001) und den Skalen **Dyspnoe** (HR [95%-KI]: 0,50 [0,33; 0,77], p=0,001), **Müdigkeit** (HR [95%-KI]: 0,38 [0,25; 0,60], p<0,001) und **Verminderter Appetit** (HR [95%-KI]: 0,34 [0,22; 0,51], p<0,001) vor.

Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC QLQ-C30 und des NSCLC-SAQ war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Patientenberichteter Gesundheitszustand

Die Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen (EQ-5D) Visuelle Analogskala (VAS) ist in der Onkologie ein weit verbreitetes sowie zuverlässiges und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zu einer erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline herangezogen. Für die **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D VAS** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch für die Auswertung der Funktionsskalen und der Skala des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ C30 basierte die Ableitung des Zusatznutzens auf Ereigniszeitanalysen unter Verwendung einer MID von 10 Punkten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung** (EORTC QLQ-C30) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Selpercatinib für die Skala **Rollenfunktion** (HR [95%-KI]: 0,66 [0,44; 0,99], $p=0,043$).

Für alle weiteren ausgewerteten Skalen des EORTC QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Sicherheit***Unerwünschte Ereignisse***

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse kann weitreichende Folgen nach sich ziehen, darunter eine Beeinträchtigung der Lebensqualität bis hin zu einer Verkürzung der Lebenserwartung. Hieraus ergibt sich oft eine reduzierte Therapieadhärenz bis hin zum Behandlungsabbruch, was mit einem Wirksamkeitsverlust der Behandlung einhergeht. Die Häufigkeit und das Ausmaß unerwünschter Ereignisse sind daher für Patienten unmittelbar relevant.

Im Vergleich von Selpercatinib gegenüber der ZVT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrads, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), schwerer unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) und unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Auf der Ebene der häufigen unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten für Selpercatinib.

In der Zeit bis zum ersten SUE nach SOC und PT zeigte sich ein Vorteil für die Behandlung mit Selpercatinib in der SOC Untersuchungen. Die mediane Dauer der unerwünschten Ereignisse war in beiden Armen mit 0,1 Monaten kurz und es konnten alle Ereignisse in beiden Behandlungsarmen resolved werden (100%).

In der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT zeigte sich in der SOC Untersuchungen ein Nachteil für die Behandlung mit Selpercatinib. Innerhalb der SOC konnte ein Vorteil in dem PT Neutrophilenzahl erniedrigt verzeichnet werden. In den PT Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht und Elektrokardiogramm QT verlängert zeigte sich ein Nachteil für die Behandlung mit Selpercatinib.

Insgesamt zeigten sich ausgeglichene Ergebnisse zwischen den Behandlungsarmen, mit teils Vorteilen und teils Nachteilen für den Selpercatinib-Arm. Der Großteil der Ereignisse trat überwiegend mit nicht schwerem Schweregrad auf. Die aufgetretenen Ereignisse waren insgesamt gut beherrschbar und in der Mehrzahl reversibel.

FACT-GP5

Mit dem Functional Assessment of Cancer Therapy Item GP5 (FACT-GP5) berichten die Patienten, wie sehr sie sich durch therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse beeinträchtigt fühlen. Der FACT-GP5 vereinfacht den direkten Vergleich von Behandlungsarmen.

Für die **erstmalige Verschlechterung** des **FACT-GP5** (≥ 1 Punkt) lag ein statistisch signifikanter Vorteil für Selpercatinib gegenüber der ZVT vor (HR [95%-KI]: 0,38 [0,26; 0,56], $p < 0,001$).

PRO-CTCAE

Die Bewertung symptomatischer unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der Krebstherapie aus der Patientenperspektive ist besonders wichtig, weil dadurch eine umfassendere Beurteilung therapieassoziiierter Nebenwirkungen möglich ist und die Aussagekraft hinsichtlich der Verträglichkeit der Therapie verbessert wird. Der G-BA begrüßt im Beratungsgespräch zum vorliegenden Verfahren am 11. September 2024 die Erhebung des Fragebogens Patient Reported Outcome (PRO)- CTCAE, da dieser relevante Informationen für die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse liefern kann.

Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Selpercatinib bei den Items **Schüttelfrost – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 0,21 [0,06; 0,72], $p = 0,007$), **Verstopfung – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 0,66 [0,44; 0,97], $p = 0,035$), **Appetitmangel – Beeinträchtigung** (HR [95%-KI]: 0,21 [0,10; 0,44], $p < 0,001$), **Appetitmangel – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 0,37 [0,24; 0,56], $p < 0,001$), **Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Beeinträchtigung** (HR [95%-KI]: 0,44 [0,26; 0,76], $p = 0,003$), **Kopfschmerzen – Beeinträchtigung** (HR [95%-KI]: 0,43 [0,20; 0,94], $p = 0,026$), **Übelkeit – Häufigkeit** (HR [95%-KI]: 0,18 [0,11; 0,29], $p < 0,001$), **Übelkeit – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 0,19 [0,07; 0,53], $p < 0,001$), **Erbrechen – Häufigkeit** (HR [95%-KI]: 0,27 [0,16; 0,45], $p < 0,001$), **Tränende Augen – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 0,40 [0,26; 0,61], $p < 0,001$) und lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Selpercatinib in dem Item **Mundtrockenheit – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 1,53 [1,03; 2,28], $p = 0,035$).

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC; Erstlinientherapie	Ja
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

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

Ein erheblicher Teil der Patienten mit NSCLC weist Veränderungen in bestimmten Genen auf, die die Onkogenese vorantreiben. In den letzten Jahren wurden immer mehr dieser Treibermutationen identifiziert, und Zielstrukturen werden im Hinblick auf eine selektive Therapie untersucht. So haben die Erkenntnisse über die RET-Fusionen beim Lungenkarzinom zu neuen, hochspezifischen Therapeutika mit akzeptablem Sicherheitsprofil geführt. Selpercatinib war das erste zugelassene zielgerichtete Medikament für das fortgeschrittene NSCLC mit RET-Fusion. Aktuell ist es nach dem Marktaustritt eines Mitbewerberproduktes das einzige im Markt verfügbare Medikament für das fortgeschrittene NSCLC mit RET-Fusion. Bis zu der für das vorliegende Dossier bewertungsrelevanten Indikationserweiterung auf die Erstlinie war Selpercatinib für bereits systemisch vorbehandelte Patienten zugelassen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Fazit für die Nutzendimension Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird **kein Zusatznutzen** abgeleitet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit für die Nutzendimension Morbidität

Für die Nutzendimension **Morbidität** liegt ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

Das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod war unter Selpercatinib 46% geringer als im Vergleichsarm. Das mediane progressionsfreie Überleben war im Selpercatinib-Arm gegenüber dem Vergleichsarm fast doppelt so lange. Für den Endpunkt ZNS-Metastasen zeigen sich für Selpercatinib Vorteile sowohl bei den Patienten ohne ZNS-Metastase als auch in der Gesamtpopulation. Dies ist im vorliegenden Anwendungsgebiet von besonderer Bedeutung, da bei Patienten NSCLC die Häufigkeit von ZNS-Metastasen bei Vorliegen einer RET-Fusion besonders hoch ist. Bei der patientenberichteten Symptomatik, gemessen am EORTC QLQ-C30 und am NSCLC-SAQ, zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Selpercatinib bei stark belastenden Symptomen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe und Müdigkeit, denen lediglich bei einem einzelnen und gut behandelbaren Symptom (Diarrhö) ein Nachteil entgegensteht.

Zusammenfassend zeigt sich für die Nutzendimension Morbidität aufgrund der statistisch signifikanten Vorteile in den Endpunkten progressionsfreies Überleben, Symptomatik und Gesundheitszustand eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Selpercatinib gegenüber der ZVT.

Fazit für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität

Basierend auf den Daten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 ergibt sich für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**. Unter der Therapie mit Selpercatinib konnte eine Verschlechterung der Lebensqualität in der Skala Rollenfunktion im Vergleich zur ZVT signifikant verzögert werden. Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Fazit für die Nutzendimension Sicherheit

Auf Basis des statistisch signifikanten Vorteils hinsichtlich des FACT-GP5 und des PRO-CTCAE ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Selpercatinib gegenüber der ZVT.

Selpercatinib wurde von den Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion ohne vorherige systemische Therapie in der Studie LIBRETTO-431 insgesamt gut vertragen. Bei den unter der Behandlung mit Selpercatinib auftretenden unerwünschten Ereignissen handelt es sich um leicht zu identifizierende unerwünschte Ereignisse, die in der Regel niedriggradig sowie gut monitorierbar sind und mit Medikamentenpausen, Dosismodifikationen oder Begleitmedikationen beherrscht werden können.

Das Sicherheitsprofil war einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie hinsichtlich der erstmaligen Verschlechterung des FACT-GP5 statistisch signifikant überlegen. Hinsichtlich des Risikos für das Auftreten unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrads, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auf der Ebene der häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Selpercatinib.

Die statistisch signifikanten Vorteile von Selpercatinib auch für besonders belastende Nebenwirkungen, wie beispielsweise Dyspnoe, Appetit vermindert, Übelkeit und Erbrechen, spiegeln die patientenerhobenen Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität sowie zur Sicherheit wider.

Gesamtfazit zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse zeigt sich für Selpercatinib aufgrund der Vorteile beim progressionsfreien Überleben, bei den ZNS-Metastasen, bei der patientenberichteten Symptomatik, bei der Lebensqualität und bei der Sicherheit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT.

Dies wird auch durch die Empfehlungen von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet durch die aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien unterstützt.

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

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

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

Das Lungenkarzinom ist in Deutschland bei Männern die zweit- und bei Frauen die dritthäufigste Krebserkrankung. 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. Bei deutschen Patienten mit NSCLC liegt die Inzidenz von RET-Fusionen bei knapp 1%. NSCLC mit RET-Fusionen sind mit dem histologischen Subtyp des Adenokarzinoms, einem jüngeren Alter (≤ 60 Jahre) und einer Nichtraucher-Anamnese assoziiert.

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. Im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium zeigen ca. 90% der Patienten Krankheitssymptome (allgemein z. B. Gewichtsverlust, Schwäche, Fieber; Tumor-bedingt z. B. Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Hämoptyse, Heiserkeit; Metastasen-bedingt z. B. Knochenschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel, neurologische Ausfälle, Krampfanfälle, Ikterus), deren Kontrolle – neben der Verbesserung des Gesamtüberlebens – ein Hauptziel der palliativen systemischen Therapie ist. Denn für die große Mehrzahl dieser Patienten existiert keine kurative Therapie.

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die meisten Patienten mit NSCLC werden erst im Stadium IIIB oder IV diagnostiziert, sodass ein Großteil der Tumoren bereits inoperabel ist und die Therapie palliativ erfolgt. Tumoren mit einer bestätigten Treibermutation bieten die Möglichkeit einer molekular stratifizierten Therapie.

Bis zur Einführung zielgerichteter Therapien erfolgte die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC leitliniengerecht mit platinbasierter Chemotherapie und/oder Immuncheckpoint-Inhibitoren (Programmed cell death protein 1 [PD-1]/PD-L1 Antikörpern). 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 fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC, sowohl mit als auch ohne vorherige systemische Therapie.

Vor diesem Hintergrund wird Selpercatinib bereits in den deutschen Leitlinien für Patienten mit NSCLC im Stadium IV und nachgewiesener RET-Fusion als Therapie der ersten Wahl empfohlen.

Mit Selpercatinib steht damit für die Behandlung von Patienten mit einem selten auftretenden RET-Fusions-positiven NSCLC in allen Therapielinien ein wirksamer und verträglicher Wirkstoff der Präzisionsonkologie zur Verfügung.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC; Erstlinientherapie	110–300
	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	29–84
	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	81–216
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC; Erstlinientherapie	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion; Erstlinientherapie	Beträchtlicher Zusatznutzen	110–300
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC; Erstlinientherapie	<50 kg: 35.099,70 € ≥50 kg: 46.718,70 €
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC; Erstlinientherapie	<i>Monotherapie mit Pembrolizumab^b</i>		
		Pembrolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD L1 ≥50%	82.381,00- 83.323,21 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC; Erstlinientherapie	<i>Monotherapie mit Atezolizumab^{c,d}</i>		
		Atezolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 \geq50% PD-L1 <50%	67.771,78- 74.436,56 €
		<i>Monotherapie mit Cemiplimab</i>		
		Cemiplimab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 \geq50%	72.809,60 €
		<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie^{e,f}</i>		
		Nivolumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 \geq50% PD-L1 <50%	77.746,68 €
		Ipilimumab		58.213,96 €
		Pemetrexed		2.379,42- 2.387,40 €
		Carboplatin		1.208,60 €
		Cisplatin		688,94-698,02 €
		Nivolumab + Ipilimumab + Pemetrexed + Carboplatin		139.548,66- 139.556,64 €
		Nivolumab + Ipilimumab + Pemetrexed + Cisplatin		139.029,00- 139.046,06 €
		<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^e</i>		
		Pembrolizumab ^g	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 \geq50% PD-L1 <50%	82.381,00- 83.323,21 €
		Pemetrexed		20.628,05- 20.669,66 €
		Carboplatin		10.610,69
		Cisplatin		5.959,38- 6.036,34 €
		Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin		113.521,78- 114.505,60 €
		Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin		108.967,72- 110.028,51 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC; Erstlinientherapie	<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin^{e,s}</i>		
		Atezolizumab ^h	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	67.771,78-74.436,56 €
		Bevacizumab		18.691,02-34.975,33 €
		Paclitaxel		5.051,95-7.582,22 €
		Carboplatin		2.416,88-3.625,32 €
		Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin		93.931,63-120.619,44 €
		<i>Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin^e</i>		
		Atezolizumab ^h	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	67.771,78-74.436,56 €
		nab-Paclitaxel		11.085,60-16.628,40 €
		Carboplatin		2.416,88-3.625,32 €
		Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin		81.274,26-94.690,28 €
		<i>Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie^h</i>		
		Cemiplimab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	72.809,60 €
		Pemetrexed		20.626,87-20.668,96 €
		Paclitaxel		19.596,72 €
		Carboplatin		10.513,43 €
		Cisplatin		5.959,38-6.305,34 €
		Cemiplimab + Pemetrexed + Carboplatin		103.950,38-103.991,99 €
		Cemiplimab + Pemetrexed + Cisplatin		99.396,33-99.514,91 €
		Cemiplimab + Paclitaxel + Carboplatin		102.919,75 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung				
A	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC; Erstlinientherapie	Cemiplimab + Paclitaxel + Cisplatin		98.634,71-98.711,67 €	
		<i>Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapieⁱ</i>			
		Während der platinbasierten Chemotherapie			
		Durvalumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	24.319,56 €	
		Tremelimumab		20.639,64 €	
		nab-Paclitaxel		11.085,60 €	
		Pemetrexed		4.742,42-4.752,00 €	
		Carboplatin		2.416,88 €	
		Cisplatin		1.589,55-1.607,71 €	
		Nach platinbasierter Chemotherapie			
		Durvalumab		60.798,90 €	
		Tremelimumab		5.159,91 €	
		Pemetrexed		11.862,67-11.894,71 €	
		Durvalumab + Tremelimumab + Pemetrexed + Carboplatin		129.939,99-129.981,60 €	
		Durvalumab + Tremelimumab + Pemetrexed + Cisplatin		129.112,66-129.172,43 €	
		Durvalumab + Tremelimumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin		124.420,49 €	
		<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>			
		Carboplatin	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 <50%	10.513,43 €	
		Vinorelbin		8.785,61-10.032,14 €	
		Gemcitabin		11.857,06 €	
		Docetaxel		10.411,64 €	
		Paclitaxel		19.596,73 €	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC; Erstlinientherapie	Pemetrexed		20.627,35- 20.668,96 €
		nab-Paclitaxel		48.222,36 €
		Carboplatin + Vinorelbin		19.299,04- 20.545,57 €
		Carboplatin + Gemcitabin		22.370,48 €
		Carboplatin + Docetaxel		20.925,07 €
		Carboplatin + Paclitaxel		30.110,15 €
		Carboplatin + Pemetrexed		31.140,78- 31.182,39 €
		Carboplatin + nab-Paclitaxel		58.735,79 €

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PS: Performance Status; RET: Rearranged During Transfection; s.c.: Subkutan; Q2W: Alle 2 Wochen (14-Tage-Zyklus); Q3W: Alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus); Q4W: Alle 4 Wochen (28-Tage-Zyklus); Q6W: Alle 6 Wochen (42-Tage-Zyklus)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die ausführliche Herleitung der Arzneimittelkosten und zusätzlichen GKV-Kosten für die beiden Dosierungsschemata (Q3W und Q6W) von Pembrolizumab ist der Darstellung in Modul 3 zu entnehmen.

c: Die ausführliche Herleitung der Arzneimittelkosten und zusätzlichen GKV-Kosten für die verschiedenen intravenösen Dosierungsschemata (Q2W, Q3W und Q4W) sowie der subkutanen Gabe von Atezolizumab ist der Darstellung in Modul 3 zu entnehmen.

d: Nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen oder unabhängig vom PD-L1-Status für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind.

e: Nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1

f: Paclitaxel wird als Kombinationspartner nicht berücksichtigt, da es sich bei Tumoren mit RET-Fusion histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt und die hier vorliegende Kombination mit Paclitaxel explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt ist.

g: Induktions- und Erhaltungsphase sind gemeinsam dargestellt, da gemäß Fachinformation von Atezolizumab und Bevacizumab keine Abweichung im Behandlungsmodus besteht.

h: Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie bestehen aus Carboplatin oder Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Pemetrexed.

i: Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie bei nicht-plattenepitheliale NSCLC bestehen aus Pemetrexed+Cisplatin oder Pemetrexed+Carboplatin und unabhängig von der Tumorhistologie aus nab-Paclitaxel+Carboplatin. Gemcitabin wird als Kombinationspartner nicht berücksichtigt, da es sich bei Tumoren mit RET-Fusion histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt und die Kombinationen mit Gemcitabin explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Das Vorhandensein einer RET-Fusion (einschließlich dem NSCLC und anderen Tumorarten) oder einer RET-Genmutation (medulläres Schilddrüsenkarzinom, MTC) sollte vor Beginn der Behandlung mit Selpercatinib durch einen validierten Test bestätigt werden.

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

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

Die empfohlene, gewichtsabhängige Dosis von Selpercatinib ist:

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

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

Die engmaschige Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist wichtig. Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (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.

Die Patienten sollten auf pulmonale Symptome überwacht werden, die auf eine Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis hindeuten.