

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 A

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, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 17.12.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	78
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	80
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	106
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	113
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	114
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	114
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	118
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	118
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	123
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	124
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	125
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	127
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	128
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	128
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	129
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	131

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	133
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	134

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC; Erstlinientherapie).....	13
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung gemäß TNM-Klassifikation (8. Auflage).....	22
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung von Lungenkarzinomen nach der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (8. Auflage)	23
Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Bronchien und der Lunge (C34) in den Jahren 2015 bis 2022.....	32
Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Bronchien, der Lunge oder der Trachea in den Jahren von 2013 bis 2019.....	34
Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische rohe Rate der Inzidenz bösartiger Neubildungen der Bronchien und der Lunge (C34) in den Jahren 2015 bis 2022.....	34
Tabelle 3-7: Prognostizierte Inzidenz (rohe Rate und Fallzahlen) für das Jahr 2025	35
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-9: Ermittlung der Zielpopulation: Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC.....	37
Tabelle 3-10: Anteil der Patienten mit NSCLC	38
Tabelle 3-11: Anteil der NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV	40
Tabelle 3-12: Herleitung von NSCLC-Patienten aus früheren Stadien mit Progress	41
Tabelle 3-13: Anteil der NSCLC-Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten	42
Tabelle 3-14: Prognostizierte Inzidenz (rohe Rate und Fallzahlen) für die Jahre 2026 bis 2030.....	45
Tabelle 3-15: Prognostizierte Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	78
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	94

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	95
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	107
Tabelle 3-24: Empfehlungen zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung bei unerwünschten Ereignissen	119
Tabelle 3-25: Empfohlene Dosisanpassungen bei unerwünschten Ereignissen.....	119
Tabelle 3-26: Zusammenfassung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC	125
Tabelle 3-27: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“	127
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	129
Tabelle 3-29: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	134

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 3-1: Inzidenz von spezifischen genetischen Veränderungen beim NSCLC	25
Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 1999-2020/2021 (je 100.000, alter Europastandard).....	33
Abbildung 3-3: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 1999-2020/2021.....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V.
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CCDC6	Coiled-Coil Domain Containing 6
cm	Centimeter
CYP	Cytochrom P450 und Isoformen
DCO	Death Certificate Only
DFL	Durchstechflasche
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
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

Abkürzung	Bedeutung
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	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision, German Modification)
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
Indel	Insertion und Deletion
IO	Immunonkologisch
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
M	Fernmetastasen
m ²	Quadratmeter
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
mm	Millimeter
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)

Abkürzung	Bedeutung
N	Befallene regionale Lymphknoten
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCOA4	Nuclear Receptor Coactivator 4
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
PS	Performance Status
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Carcinoma)
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire C30
QTcF	QT-Interval Corrected According to Fridericia's Formula
RET	Rearranged During Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risiko-Management-Plan
ROS1	V-ros UR2 Sarcoma Virus Oncogene Homolog 1
s.c.	Subkutan
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

Abkürzung	Bedeutung
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
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)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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 Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden [1].

Die Patientenpopulation war bereits Gegenstand eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V (Verfahrensnummer: 2022-07-01-D-832), zu dem der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 15. Dezember 2022 die Beschlussfassung veröffentlicht hat [2]. Die erneute Nutzenbewertung erfolgt aufgrund der Befristung dieses Beschlusses bis zum 31. Dezember 2025.

Das Anwendungsgebiet (AWG) wird im Folgenden kurz als „Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC“ bezeichnet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die Erstlinienbehandlung des RET-Fusions-positiven NSCLC ist Selpercatinib die einzige in Deutschland zugelassene, zielgerichtete Therapieoption. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) werden deshalb die Standardtherapieoptionen für das fortgeschrittene NSCLC ohne molekulare Alterationen bestimmt. Da sich die Therapieempfehlungen in Abhängigkeit des Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Status teilweise unterscheiden, wird die ZVT unterteilt in zwei Teilpopulationen angeführt (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC; Erstlinientherapie)

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie
a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	- 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 - Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) - oder - Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)
b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	Individualisierte Therapie unter Auswahl von - 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

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie
	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
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PS: Performance Status; RET: Rearranged During Transfection	

Grundlage für die Wahl der ZVT sind neben dem im September 2024 durchgeführten Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2024-B-156) eine im September 2025 vom G-BA mitgeteilte Änderung der ZVT im AWG (Beratungsanforderung 2025-B-149-z) sowie ein Abgleich mit den aktuellen Therapieoptionen und -empfehlungen im AWG anhand der gültigen Fassung der deutschen S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom (Stand April 2025) (siehe Abschnitt 3.1.2).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für den Wirkstoff Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC in der Erstlinie fand am 11. September 2024 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2024-B-156) [3]. In einem Schreiben vom 17. September 2025 informierte der G-BA über eine Änderung der in diesem Beratungsgespräch festgelegten ZVT, die aufgrund einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erfolgte (Beratungsanforderung 2025-B-149-z) [4].

Aufgrund der in Abhängigkeit des PD-L1-Status teilweise unterschiedlichen Therapieempfehlungen der Leitlinien für das fortgeschrittene NSCLC ohne molekulare Alterationen, unterteilt der G-BA das vorliegende AWG nach wie vor in zwei Teilpopulationen a und b, und definiert die ZVT aktuell wie folgt:

- a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie
 - 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)
 - Cemiplimab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder
 - Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)
- b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression <50% der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- 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.

Weiterhin erläutert der G-BA, dass Arzneimittel, die explizit für eine molekular stratifizierte Therapie (gegen Anaplastische Lymphom-Kinase [ALK], B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma [BRAF], Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor [EGFR], -Exon-20, Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog [KRAS] G12C, METex14 oder V-ros UR2 Sarcoma Virus Oncogene Homolog 1 [ROS1] gerichtet) oder zur Behandlung des NSCLC mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie zugelassen sind, nicht berücksichtigt wurden. Grundlage dafür ist die Annahme, dass für die Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine weitere molekular stratifizierte Therapie in Betracht kommt und dass Patienten mit RET-Fusionen eine Adenokarzinom-Histologie aufweisen [4].

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Schreiben zur Änderung der ZVT (Beratungsanforderung 2025-B-149-z) zieht der G-BA für die Teilpopulation b nicht länger mehrere, alternative Therapieoptionen wie in Teilpopulation a heran, sondern definiert die ZVT als individualisierte Therapie unter Auswahl verschiedener Therapien. Dies begründet er damit, dass die Therapieentscheidung in dieser Patientengruppe insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der Komorbiditäten und der Risikofaktoren für eine Immuntherapie getroffen wird [4]. 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 (ECOG PS 0-1). Vielmehr weist die aktuelle S3-Leitlinie darauf hin, dass „nach Erfahrung zahlreicher Behandler [...] Patienten mit weniger als 50% PD-L1-exprimierenden Tumorzellen, deren ECOG PS überwiegend durch die Tumorerkrankung und weniger durch Co-Morbiditäten beeinträchtigt ist, von einer Immunchemotherapie-Kombination [profitieren]“. Demnach können auch diese Patienten mit ECOG PS 2 analog zu den allgemeinen Empfehlungen für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC behandelt werden [5]. 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 [5]. Sie wird zur Vollständigkeit weiterhin als ZVT für die Teilpopulation b geführt.

Aus Sicht von Lilly 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 nicht nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen bzw. $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen zugelassen, sondern steht darüber hinaus unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus auch Patienten zur Verfügung, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind [6]. Auch die S3-Leitlinie empfiehlt für Patienten mit ECOG PS 2 in der palliativen Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1-Status eine Monotherapie mit Atezolizumab [5].

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum zugelassenen AWG sind der Fachinformation zu Selpercatinib entnommen [1]. Die Niederschrift des G-BA-Beratungsgespräches zu Selpercatinib (Beratungsanforderung 2024-B-156) sowie das Schreiben zur Änderung der ZVT im AWG (Beratungsanforderung 2025-B-149-z) liegen dem Dossier bei [3, 4].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie) vom 15. Dezember 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5770/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_BAnz.pdf. [Zugriff am: 02.07.2025]

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2024-B-156) vom 09.12.2024. 2024.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2025-B-149-z (2024-B-256) vom 17.09.2025. 2025.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3 Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 4.0 – April 2025 AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2025-04.pdf. [Zugriff am: 25.07.2025]
6. Roche Pharma AG. Fachinformation Atezolizumab (TECENTRIQ®) 840 mg/1200 mg - Stand: Juni 2025.

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.

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 NSCLC 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%). Andere NSCLC-Subtypen sind selten [4, 5].

Das Lungenkarzinom ist in Deutschland bei Männern die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste Krebserkrankung. Im Jahr 2020 erkrankten laut einem Bericht des Robert Koch-Institutes (RKI) etwa 22.600 Frauen und 34.100 Männer an einem Lungenkarzinom. Im gleichen Zeitraum verstarben 17.066 Frauen und 27.751 Männer an der Erkrankung [5].

Die Kodierung des Lungenkarzinoms gemäß der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) lautet: C34.- „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“ [6].

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 [5, 7].

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 [8]. Einige dieser Noxen, z. B. Asbest und ionisierende Strahlung, kommen auch nach deutschem Berufskrankheitenrecht als Auslöser für Lungenkarzinome infrage [7]. Unter den Luftschadstoffen gelten Dieselabgase und Feinstaub als die wichtigsten Risikofaktoren [5].

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 [9-11].

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 [12].

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 [13]. Im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium zeigen ca. 90% der Patienten Krankheitssymptome, deren Kontrolle – neben der Verbesserung des Gesamtüberlebens – ein Hauptziel der palliativen systemischen Therapie ist [7, 14].

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 [7, 14].

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, 7, 14].

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 [14].

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 [7, 15].

Hirnmetastasen tragen in erheblichem Umfang zur Mortalität bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen bei. Typische Symptome einer ZNS-Beteiligung sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Krampfanfälle oder Verwirrtheit. Trotz Fortschritten in der Therapie bleibt die Prognose schlecht, wenn sich Hirnmetastasen gebildet haben [1, 7, 14, 16]. 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 [17].

Mit fortschreitender Erkrankung nehmen Prävalenz und Ausprägung der Symptome im Allgemeinen zu. Dyspnoe, Husten und Schmerzen gelten als Kardinalsymptome im Verlauf der Erkrankung [18]. 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 [7].

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 [19].

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 [5].

Für Männer liegt die standardisierte Neuerkrankungsrate (altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung) für das Lungenkarzinom gemäß RKI für 2020 mit 51,8 pro 100.000 Personen deutlich höher als für Frauen (31,4 pro 100.000 Personen) [5].

Auch die Sterberaten bei Vorliegen eines Lungenkarzinoms liegen bei Männern höher als bei Frauen. Etwa 22% aller krebsbedingten Todesfälle bei Männern und 16% aller Fälle bei Frauen gehen auf ein Lungenkarzinom zurück [5]. 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, 5].

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, 7, 20].

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) [7, 21].

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
T2	Größter Durchmesser > 3 cm aber ≤ 5 cm <i>oder</i> - Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina <i>oder</i> - Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i> - tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
T2a	Größter Durchmesser > 3 cm aber ≤ 4 cm
T2b	Größter Durchmesser > 4 cm aber ≤ 5 cm
T3	- Größter Durchmesser ≥ 5 cm aber ≤ 7 cm <i>oder</i> - Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), Nervus phrenicus oder parietales Perikard <i>oder</i> - zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor

Stadieneinteilung gemäß TNM-Klassifikation (8. Auflage)	
T4	• Größter Durchmesser >7 cm <i>oder</i> • mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus 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 [7]. cm: Centimeter; mm: Millimeter; 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 [1, 7, 21]. Die detaillierte Zuordnung ist in Tabelle 3-3 aufgeführt.

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

Tumorstadium nach UICC 8			
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
IVA	jedes T	jedes N	M1a
			M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c
UICC: Union Internationale Contre Le Cancer			

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

Prognose

Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 25% (Frauen) und 19% (Männer) über alle Erkrankungsstadien hinweg ist die Prognose für Betroffene mit Lungenkarzinomen schlecht [5]. 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 [22]. Daten des Tumorregisters München (TRM) zeigen für Patienten mit metastasiertem NSCLC relative 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 8% [23].

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 70% der NSCLC-Fälle werden erst im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert [7, 13].

Molekularpathologische bzw. genetische Veränderungen im NSCLC

Die molekularpathologische Untersuchung im Hinblick auf genetische Veränderungen der Tumoren ergänzt mittlerweile die histologische Klassifizierung. So ist beispielsweise nach der S3-Leitlinie für das Lungenkarzinom insbesondere für nicht mehr kurativ behandelbare nicht-plattenepitheliale NSCLC vor Beginn der Erstlinientherapie die molekularpathologische Testung hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen obligat. [7].

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

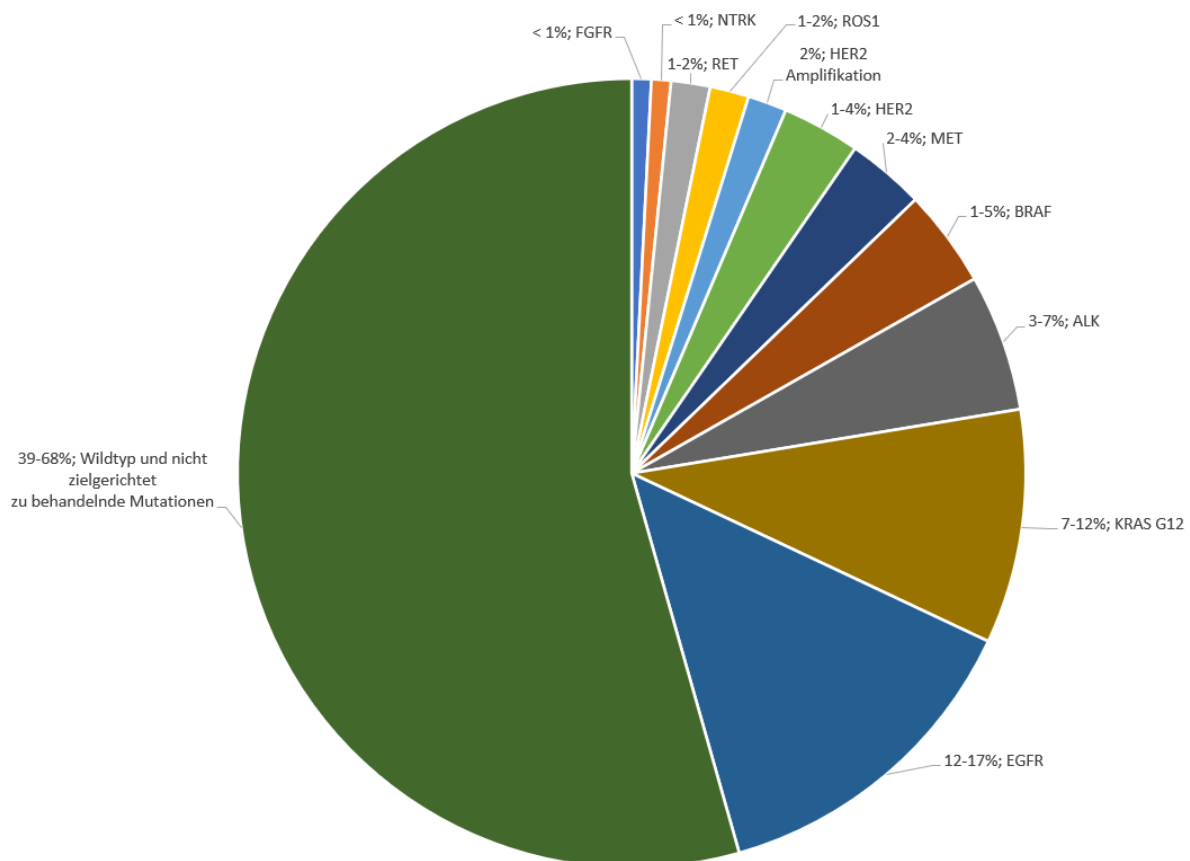


Abbildung 3-1: Inzidenz von spezifischen genetischen Veränderungen beim NSCLC

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; BRAF: B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; FGFR: Fibroblast Growth Factor Rezeptor; 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

Quelle: Abbildung angelehnt an [24]

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 (EGFR), KRAS, ALK-Translokationen, BRAF V600E-Mutationen, Mesenchymal Epithelial Transition (MET), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2), 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. Gleichzeitig ist eine zielgerichtete Behandlung deutlich besser verträglich als eine immunonkologische (IO)-Therapie in Kombination mit einer zytostatischen Chemotherapie [1, 20, 25].

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 (DNA) aus einem humanen T-Zell-Lymphom auf Fibroblasten von NIH/3T3-Mäusen übertragen wurde, woraufhin die Zellen eine maligne Transformation erfuhren [26].

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 [27].

Das RET-Gen kann im Wesentlichen über zwei Mechanismen aktiviert werden und so das Krebszellwachstum treiben [28, 29]:

- 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]/ Papilläres Schilddrüsenkarzinom [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 [30].

- 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, unter anderem 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 [29].

Im Falle des NSCLC (vorrangig Adenokarzinome) handelt es sich um RET-Fusionen [31]. Lungenkarzinome mit dieser Treibermutation treten eher bei Patienten auf, die nicht oder wenig geraucht haben: So hatten beispielsweise von 165 Patienten mit einer nachgewiesenen RET-Fusion, die in einer weltweiten Registerstudie identifiziert wurden, 63% nie geraucht [32].

Häufigkeit

Die Häufigkeit von RET-Fusionen beim NSCLC wird in der internationalen Literatur mit etwa 1 bis 2% angegeben [27].

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 [33].

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 [34].

Wie bei anderen onkogenen Mutationen ist davon auszugehen, dass genetische Veränderungen des RET-Gens weitere Treibermutationen ausschließen [35].

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 Therapieoptionen beim Lungenkarzinom umfassen – in Abhängigkeit vom Staging - die optimale Lokaltherapie, 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 19%, bei Frauen bei 25% [5]. 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, 7]. 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 molekularstratifizierten 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, 7].

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. Nach der Indikationserweiterung 2022 kommt Selpercatinib nicht

mehr nur im Anschluss an eine systemische Therapie, sondern auch als Erstlinientherapie zum Einsatz [36]. Pralsetinib war ebenfalls für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC in der Europäischen Union (EU) zugelassen, wurde allerdings 2023 aufgrund eines erhöhten Risikos für Tuberkulose vom pharmazeutischen Unternehmer vom Markt zurückgezogen. Im Oktober 2024 erfolgte schließlich der Widerruf der Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) [37]. Somit ist Selpercatinib derzeit die einzige in der vorliegenden Indikation zugelassene zielgerichtete Therapieoption [1, 7].

Selpercatinib wird in den deutschen Leitlinien für Patienten mit NSCLC im Stadium IV und nachgewiesener RET-Fusion als Therapie der ersten Wahl empfohlen [1, 7]. Erst nach Ausschöpfen der zielgerichteten Medikation des fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit Selpercatinib soll gemäß Leitlinie in der Zweitlinie eine IO-Therapie mit PD-1/PD-L1-Antikörpern ggf. in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie erfolgen [1, 7].

Eine IO-Therapie kann zwar das Gesamtüberleben, die Ansprechrate und die progressionsfreie Überlebenszeit gegenüber der reinen Chemotherapie verbessern, 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 Tyrosinkinasen 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 23-79% der Patienten die Dosis reduziert und bei 8-21% die Studienteilnahme abgebrochen werden musste [32, 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 EU im Februar 2021 umfasste unter anderem die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und/oder einer Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper benötigen. Im Juni 2022 erfolgte die für das vorliegende Dossier bewertungsrelevante Indikationserweiterung auf die Erstlinientherapie. Somit steht

Selpercatinib nun in allen Therapielinien für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion zur Verfügung und wird bereits von den Leitlinien als Therapie der ersten Wahl empfohlen [36].

Da die Zulassung für den RET-Kinase-Inhibitor Pralsetinib im Oktober 2024 widerrufen wurde, steht für Patienten mit NSCLC und RET-Fusion ausschließlich Selpercatinib als zielgerichteter Wirkstoff zur Verfügung. Als solcher ist Selpercatinib in der Lage die RET-Kinase in vivo selektiv und wirksam zu hemmen und gleichzeitig die bekannten Toxizitäten der anderen Therapieoptionen zu vermeiden. Im Gegensatz zu MKI wurde Selpercatinib spezifisch für Tumoren mit genetischen Veränderungen im RET-Gen entwickelt.

Onkogene Treibermutationen in Form von RET-Fusionen wurden gemäß internationaler Literatur in etwa 1-2% der Patienten mit einem NSCLC identifiziert [27].

Bis zur Einführung zielgerichteter Therapien erfolgte die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC leitliniengerecht mit platinbasierter Chemotherapie und/oder Immuncheckpoint-Inhibitoren (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.

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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 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 [6].

Internationale Daten für das Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom stellt mit 2,5 Millionen neuen Fällen im Jahr 2022 weltweit die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung und gleichzeitig die häufigste Krebstodesursache (1,8 Millionen Todesfälle, entsprechend 16,8% aller Krebssterbefälle) dar [46]. Von den 2,5 Millionen Neuerkrankungen entfielen 1,6 Millionen auf Männer und 0,9 Millionen auf Frauen [46].

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 2019/2020“ basiert auf Daten bis zum Jahr 2021 [5]. Die Datenbankabfrage wurde am 23. Oktober 2025 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 NSCLC 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 für Lungenkrebs in Deutschland für die Jahre 2015-2022 und die 5-Jahres-Prävalenz für Lungenkrebs in Deutschland für die Jahre 2015-2019 sind in Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5 dargestellt. Im Jahr 2022 erkrankten 23.629 Frauen und 32.886 Männer in Deutschland an bösartigen Tumoren der Bronchien und der Lunge (C34), die Anzahl der Sterbefälle lag im Jahr 2022 bei 18.071 Frauen und 27.138 Männern [6].

Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Bronchien und der Lunge (C34) in den Jahren 2015 bis 2022

Diagnose	Geschlecht	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland									
Bronchien und Lunge (C34)	Weiblich	21.503	22.111	22.197	22.648	23.954	23.335	24.234	23.629
	Männlich	37.132	36.541	36.298	36.145	36.181	34.842	35.136	32.886
	Gesamt	58.635	58.652	58.495	58.793	60.135	58.177	59.370	56.515
Mortalität, Fallzahlen in Deutschland									
Bronchien und Lunge (C34)	Weiblich	15.870	16.471	16.368	16.503	16.989	17.055	17.401	18.071
	Männlich	29.354	29.305	28.663	28.350	27.858	27.732	27.200	27.138
	Gesamt	45.224	45.776	45.031	44.853	44.847	44.787	44.601	45.209
Altersgruppe (Jahre): 0-85+ Diagnose: Lunge und Bronchien (C34) Geschlecht: männlich, weiblich Jahre: 2015-2022 Quelle: [6], letzte Aktualisierung: 05. September 2024; Abrufdatum: 23. Oktober 2025									

In Abbildung 3-2 sind die altersstandardisierten Neuerkrankungs- 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 [5].

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).

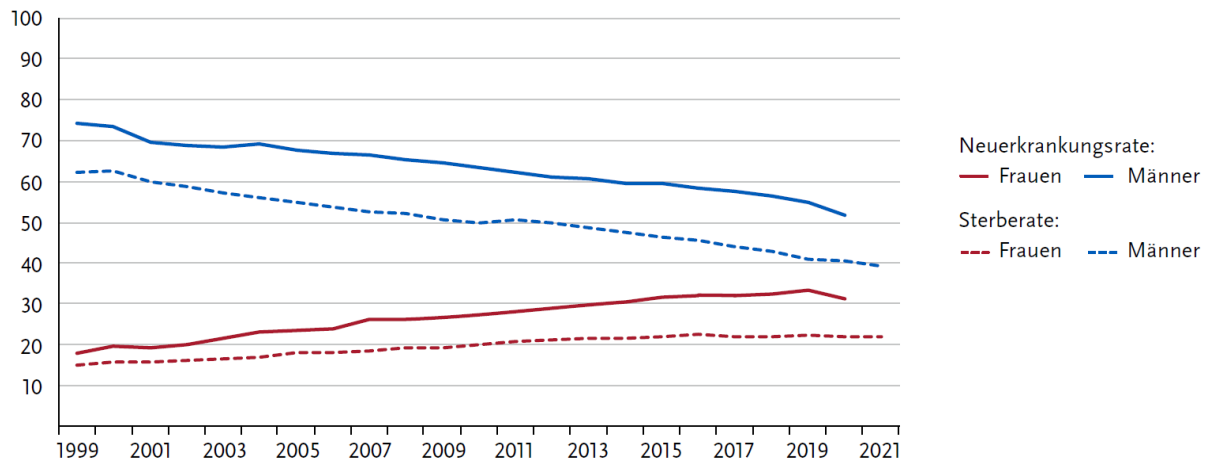


Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 1999-2020/2021 (je 100.000, alter Europastandard)

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision

Quelle: [5]

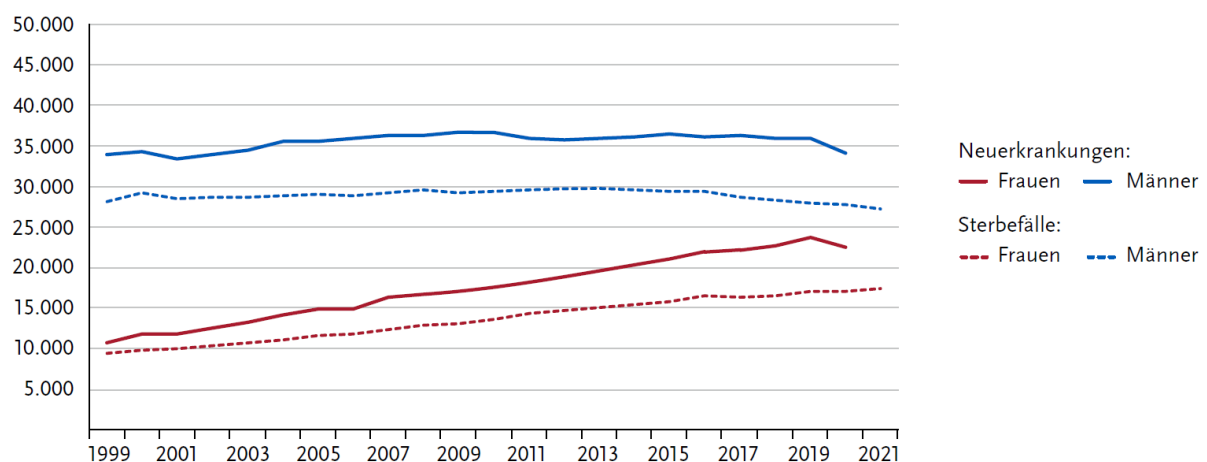


Abbildung 3-3: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 1999-2020/2021

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision

Quelle: [5]

Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz beim Lungenkarzinom lag nach Angaben des RKI im Jahr 2019 in Deutschland bei 39.453 Frauen und 54.029 Männern (gesamt: 93.482) (siehe Tabelle 3-5) [6]. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet in diesem Zusammenhang die Zahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt lebenden Personen, die innerhalb der fünf vorangegangenen Jahre neu an bösartigen Tumoren der Lunge erkrankt sind.

Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Bronchien, der Lunge oder der Trachea in den Jahren von 2013 bis 2019

Diagnose	Geschlecht	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Lunge (C33 – C34) ^a	Weiblich	30.625	32.225	34.146	36.036	37.788	38.701	39.453
	Männlich	51.204	52.006	52.885	53.206	54.606	54.440	54.029
	Gesamt	81.829	84.231	87.031	89.242	92.394	93.141	93.482
Altersgruppe (Jahre): 0-75+ Diagnose: Lunge (C33-C34) Geschlecht: männlich, weiblich Intervall-Länge in Jahren: 5 Jahre: 2013-2019 a: Bei den Angaben zur Prävalenz werden die bösartigen Neubildungen der Trachea (C33) miterfasst. Die Fallzahlen bösartiger Neubildungen der Trachea sind allerdings sehr gering und daher vernachlässigbar. Quelle: [6], letzte Aktualisierung: 05. September 2024, Abrufdatum: 23. Oktober 2025								

Vorausberechnung der Inzidenz

Die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 wird auf Basis der prognostizierten Inzidenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2025 berechnet.

Für die Berechnung werden die Angaben des ZfKD am RKI herangezogen. Die verfügbaren Daten zur rohen Rate der Inzidenz werden für Frauen und Männer getrennt herangezogen, um die unterschiedliche Entwicklung zu berücksichtigen (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische rohe Rate der Inzidenz bösartiger Neubildungen der Bronchien und der Lunge (C34) in den Jahren 2015 bis 2022

Diagnose	Geschlecht	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland									
Bronchien und Lunge (C34)	Weiblich	51,8	53,0	53,0	53,9	56,9	55,4	57,5	55,6
	Männlich	92,4	90,0	89,0	88,4	88,2	84,9	85,6	79,6
Altersgruppe (Jahre): 0-85+ Diagnose: Lunge und Bronchien (C34) Geschlecht: männlich, weiblich Jahre: 2015-2022 Quelle: [6], letzte Aktualisierung: 05. September 2024; Abrufdatum: 23. Oktober 2025									

Die in Tabelle 3-6 enthaltenen Daten weisen eine kontinuierlich fallende Inzidenz für Männer und eine steigende Inzidenz bei Frauen aus. In der Annahme, dass sich dieser Trend fortsetzen wird, werden die zu erwartenden Inzidenzraten für das Jahr 2025 mittels linearer Regression bestimmt.

Daraus ergeben sich die folgenden zwei Regressionsgleichungen, wobei x für das Jahr und y für die rohe Inzidenzrate steht:

- Rohe Inzidenzrate (Frauen): $y = 0,706x - 1.370,3$ ($R^2 = 0,7273$)
- Rohe Inzidenzrate (Männer): $y = -1,4774x + 3.069,4$ ($R^2 = 0,8637$)

Die zu erwartenden Fallzahlen zur Inzidenz im Jahr 2025 wurden anhand der vom statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungszahl in der Variante G1-L2-W2 (Variante 6, niedrige Geburtenhäufigkeit) berechnet (Tabelle 3-7) [47].

Tabelle 3-7: Prognostizierte Inzidenz (rohe Rate und Fallzahlen) für das Jahr 2025

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl (in 1.000) ^a	Rohe Inzidenzrate ^{b,c}	Inzidenz ^c
2025	Weiblich	43.043	59,3	25.546
	Männlich	41.646	77,7	32.344
	Gesamt	84.688		57.890
a: Geschätzte Bevölkerungszahlen für das Jahr 2025 gemäß statistischem Bundesamt in der Variante G1-L2-W2 (Variante 6, niedrige Geburtenhäufigkeit) b: Rohe Rate je 100.000 Personen c: Selbst berechnete Werte sind gerundet dargestellt. Die Rechnung erfolgte mit ungerundeten Werten. Quellen: [47, 48]				

Basierend auf den verfügbaren epidemiologischen Daten ergibt sich für das Jahr 2025 eine modellbasierte Schätzung von 57.890 Neuerkrankungen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

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 3-8: 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-positiven NSCLC	Gesamtpopulation	124–336	110–300
	PD-L1-Expression $\geq 50\%$	33–94	29–84
	PD-L1-Expression $< 50\%$	91–242	81–216
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Für Deutschland liegen für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Selpercatinib, „Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC“ keine öffentlichen Daten vor. Dies gilt auch insbesondere für die durch den G-BA definierten Teilpopulationen. Entsprechend wird die Zielpopulation analog zur Ersteinreichung und im Einklang zu den Tragenden Gründen der Erstbewertung aus dem Beschluss des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens hergeleitet [49, 50]. Die prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2025 wird als Grundlage der Berechnungen herangezogen.

Für das Jahr 2025 ergibt sich eine prognostizierte Anzahl von 57.890 Patienten, die neu am Lungenkarzinom erkranken (siehe Tabelle 3-7). Über mehrere Rechenschritte wird die Größe der beiden Teilpopulationen a und b eingegrenzt [48].

Tabelle 3-9: Ermittlung der Zielpopulation: Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC

Berechnungsschritte		Anteil	Anzahl
Ausgangsbasis	Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2025	-	57.890
Patienten mit NSCLC			
Schritt 1	Ermittlung des Anteils der NSCLC-Patienten	73,6-83,6%	42.607-48.396
NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV^a			
Schritt 2a	Ermittlung des Anteils an inzidenten Patienten mit NSCLC in Stadium IIIB/IV	51,8-61,6%	22.070-29.812
Schritt 2b	Ermittlung des Anteils an Patienten mit initialer Diagnose des NSCLC in früheren Stadien und Progress in Stadium IIIB/IV im Krankheitsverlauf	-	5.563-7.932
Gesamt			27.634-37.744
Eignung für eine systemische Therapie			
Schritt 3	Ermittlung des Anteils an Patienten, die für eine systemische Therapie geeignet sind	76,9-96,1%	21.251-36.272
Fusion der RET-Kinase			
Schritt 4	Ermittlung des Anteils an Patienten mit bestehender Fusion der RET-Kinase	0,6-0,9%	128-326
Teilpopulationen nach PD-L1-Expressionsstatus			
Schritt 5a	Ermittlung der Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (Teilpopulation a)	25,9-28,9%	33-94
Schritt 5b	Ermittlung der Patienten mit PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen (Teilpopulation b)	71,1-74,1%	91-242
Gesamt			124-336
GKV-Patienten in der Zielpopulation			
Schritt 6a	Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation für Teilpopulation a	89,2%	29-84
Schritt 6b	Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation für Teilpopulation b	89,2%	81-216
Gesamt			110-300
a: Stadieneinteilung gemäß TNM-Klassifikation (8. Auflage) [21] GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; TNM: Tumor-Nodus-Metastasen			

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 Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) herangezogen [51].

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. Die Stichprobe der ADT umfasste in der Analyse von 2024 insgesamt 368.750 Patienten mit Lungenkarzinom mit Diagnose zwischen 2000 und 2022 [5, 52]. Im Report der ADT zur Versorgungssituation beim Lungenkarzinom der 8. Bundesweiten Onkologischen Qualitätskonferenz 2020 werden Ergebnisse für alle zwischen 2000 und 2018 erfassten Patienten berichtet, bei 218.907 Patienten lagen Informationen zum histologischen Subtyp vor. Ein 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.) [53].

Des Weiteren werden die Daten des TRM herangezogen. Da die Daten des TRM Ende 2021 in das Regionalzentrum München des Bayerischen Krebsregisters migriert wurden, liegen ausschließlich Daten mit Diagnosejahren 1998-2020 vor. In der Auswertung des TRM liegen für 26.903 von 28.508 Patienten mit Lungenkarzinom 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) [54].

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 [51]. 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 2009-2014 (n=261.707; nicht nur über Todesbescheinigungen identifizierte Fälle) ermittelt das IQWiG einen Anteil von Patienten mit NSCLC von ca. 73,6-83,6% [51].

Die berichteten Anteile NSCLC-Patienten an allen Patienten mit Lungenkarzinom sind in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Anteil der Patienten mit NSCLC

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl der Patienten	Anteil der Patienten mit NSCLC
ADT 2020 [53]	Registeranalyse (2000-2018)	Lungenkarzinom	218.907 ^a	82,6% ^b
TRM 2021 [54]	Registeranalyse (1998-2020)	Lungenkarzinom	26.903 ^c	80,7% ^d

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl der Patienten	Anteil der Patienten mit NSCLC
IQWiG 2019 [51]	Scientific Use File des ZfKD (2009-2014)	Lungenkarzinom	261.707 ^e	73,6-83,6%
a: Dies entspricht der Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom, die in dem Zeitraum 2000-2018 im Register erfasst wurden und für die Angaben zum histologischen Subtyp vorlagen. b: Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: 100% - [Anzahl der Patienten mit SCLC (n=38.180)/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 1998-2020 im Register erfasst wurden und für die Angaben zum histologischen Subtyp vorlagen. d: Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: 100% - [Anzahl der Patienten mit SCLC (n=5.199)/Gesamtzahl der Patienten mit Angaben zur Histologie (n=26.903)]=80,7%. e: Nicht-DCO-Fälle (Nicht nur über Todesbescheinigungen identifizierte Fälle) ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.; DCO: Death Certificate Only; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; TRM: Tumorregister München; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten				

Da die anhand des Scientific Use Files vom IQWiG ermittelte Spanne von 73,6-83,6% die Angaben aus den Registerdatenanalysen des ADT und TRM umfasst und der G-BA die Anteile in den Tragenden Gründen zum Beschluss der Erstbewertung bestätigte, wird diese Spanne im weiteren Verlauf zur Ermittlung der NSCLC-Patienten verwendet [49]. Bei einer prognostizierten Inzidenz von 57.890 Patienten im Jahr 2025 ergeben sich **42.607-48.396 Patienten mit einem NSCLC**.

Schritt 2: Ermittlung des Anteils an 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 Union for Internationale Contre le Cancer (UICC)-Klassifikation 8. Auflage. Zur Ermittlung des Anteils der Patienten in Stadium IIIB bis IV werden im ersten Schritt Registerdaten der ADT, Ergebnisse der EPICLIN-Lung-Studie und der Beobachtungsstudie von Boch et al. als auch Ergebnisse des IQWiG herangezogen (siehe Tabelle 3-11) (Schritt 2a) [22, 51, 55]. 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: Ermittlung des Anteils an inzidenten Patienten mit NSCLC in Stadium IIIB/IV

In der Analyse der ADT aus dem Jahr 2024, die 263.589 Patienten mit Lungenkarzinom und bekanntem UICC-Stadium aus den Jahren 2000-2022 einschließt, lag der Anteil der Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium IV bei 54,3% [52]. 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 [22]. 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 [55]. Das IQWiG ermittelt auf Basis des Scientific Use Files und der dort identifizierten Fälle mit NSCLC einen Anteil von 59,9-61,1% von Patienten im Stadium IIIB oder IV (UICC 7. Auflage) [51].

Tabelle 3-11: Anteil der NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl der Patienten	Anteil der Patienten mit in Stadium IIIB/IV
ADT 2024 [52]	Registeranalyse (2000-2022)	Lungenkarzinom	263.589 ^a	54,3% ^b
Carrato et al. 2014 [22]	Multizentrische Beobachtungsstudie EPICLIN-LUNG (2009-2010)	NSCLC	513 ^c	61,6%
Boch et al. 2013 [55]	Beobachtungsstudie (2009-2010)	NSCLC	732	51,8%
IQWiG 2019 [51]	Scientific Use File des ZfKD (2009-2014)	NSCLC	109.146-118.731 ^d	59,9-61,1%

a: Dies entspricht der Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom, die in dem Zeitraum 2000-2022 im Register erfasst wurden und für die Angaben zum histologischen Subtyp vorlagen.
b: Anteil bezieht sich auf Stadium IV
c: Anzahl der Patienten in deutschen Zentren
d: Patienten mit zugewiesenem UICC-Stadium für Unter- und Obergrenze der identifizierten Fälle mit NSCLC
ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Aus den oben dargestellten Anteilen ergibt sich eine Spanne für die UICC-Stadien IIIB/IV von 51,8-61,6%, die ebenfalls vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss der Erstbewertung bestätigt wurde [49]. Daraus ergibt sich eine Spanne von **22.070-29.812 inzidenten Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC**.

Schritt 2b: Ermittlung des Anteils an Patienten mit initialer Diagnose des NSCLC in früheren Stadien und Progress in Stadium IIIB/IV 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 [23]. 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 [56]. 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 1-5 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 2020-2024 bezogen.

Die inzidenten NSCLC-Patienten in den Stadien I bis IIIA der Jahre 2020-2024 erhält man über die Multiplikation des Anteils an NSCLC-Patienten an allen Patienten mit Lungenkarzinom von 73,60-83,60% (siehe Schritt 1) mit den inzidenten Patienten mit Lungenkarzinom in den Jahren 2020-2024 (siehe [48]). Von diesen Patienten wird wiederum nur der Anteil von 38,40-48,20% 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 51,8-61,6% aus Schritt 2a).

Im Ergebnis erhält man eine Spanne von **5.563-7.932 Patienten, die in den 5 Jahren vor dem Jahr 2025 erstmals die Diagnose NSCLC in einem Stadium zwischen I und IIIA erhalten haben und im Jahr 2025 erstmals eine Progression ins fortgeschrittene Stadium erleben.**

Tabelle 3-12: Herleitung von NSCLC-Patienten aus früheren Stadien mit Progress

Jahr bis zum erstmaligen Auftreten von Fernmetastasen nach Erstdiagnose^a	Kumulative Inzidenz	Nicht kumulative Inzidenz	Patienten aus früheren Stadien, die im Jahr 2025 erstmals Fernmetastasen aufweisen^b
1	19,90%	19,90%	3.232-4.608
2	28,10%	8,20%	1.337-1.906
3	31,20%	3,10%	495-706
4	33,00%	1,80%	302-431

Jahr bis zum erstmaligen Auftreten von Fernmetastasen nach Erstdiagnose ^a	Kumulative Inzidenz	Nicht kumulative Inzidenz	Patienten aus früheren Stadien, die im Jahr 2025 erstmals Fernmetastasen aufweisen ^b
5	34,20%	1,20%	197-281
Summe der Patienten mit erstmaligen Fernmetastasen			5.563-7.932
a: Gemäß Tumorregister München [23]			
b: Herleitung der gesamten Berechnung der inzidenten Patienten in frühen Stadien siehe [48]			
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			

Fügt man diese den Patienten hinzu, die sich bereits bei der Erstdiagnose des NSCLC im fortgeschrittenen Stadium befinden, ergeben sich insgesamt **27.634-37.744 Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC innerhalb eines Jahres** [48].

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

Grundlage für die folgende 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 3-13). Die Angaben des TLK sind nicht öffentlich zugänglich und wurden dem Dossier zu Nintedanib (Vorgangsnummer 2015-01-01-D-147) entnommen. Von insgesamt 1.858 Patienten mit NSCLC zwischen 2009 und 2014 erhielten hier 78,5% eine Erstlinientherapie [57]. In der multinationalen europäischen EPICLIN-LUNG-Beobachtungsstudie erhielten von den eingeschlossenen 212 deutschen Patienten, die in Stadium IV diagnostiziert wurden, 76,9% eine Erstlinientherapie [22].

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 Erstlinientherapie [58].

Tabelle 3-13: Anteil der NSCLC-Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl der Patienten	Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie
TLK 2014 [57]	Registeranalyse (2009-2014)	NSCLC	1.858	78,5%
Carrato et al. 2014 [22]	Multizentrische Beobachtungsstudie EPICLIN-LUNG (2009-2010)	NSCLC (Stadium IV)	212	76,9%

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl der Patienten	Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie
Hardtstock et al. 2020 [58]	GKV-Routinedatenanalyse (2011-2016)	NSCLC (Stadium IIIB/IV)	1.009	96,1%
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TLK: Tumorregister Lungenkarzinom				

Aus den obigen Studien ergibt sich eine Spanne von 76,9-96,1% für den Anteil von Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie. Diese wurde vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss der Erstbewertung sowie in weiteren Nutzenbewertungen in vergleichbaren AWG bestätigt [49, 59]. Daraus ergeben sich **21.251-36.272 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. Im Dossier zur Ersteinreichung wurde zur Ermittlung des Anteils von NSCLC-Patienten mit RET-Fusion auf drei Studien aus Deutschland bzw. mit deutscher Beteiligung verwiesen, die insgesamt den Schluss zuließen, dass bei einem Anteil von 0,6-0,7% der Patienten eine RET-Fusion vorliegt [33, 34, 50, 60]. Gemäß den Angaben des G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss der Erstbewertung liegt der Anteil der Patienten mit RET-Fusion bei 0,6-0,9%. Daraus ergibt sich eine Spanne von **128-326 Patienten mit RET-Fusion.**

Schritt 5: Teilpopulation nach PD-L1-Expressionsstatus

Da seit dem Jahr 2017 mit Pembrolizumab als Monotherapie eine spezialisierte Therapie für NSCLC-Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ verfügbar ist, empfehlen die deutschen Leitlinien eine entsprechende Untersuchung des PD-L1-Expressionsstatus [1, 7]. Die Aufteilung nach PD-L1-Expressionsstatus ist zwar für die Immunonkologie relevant, spielt aber für die Entscheidung für eine zielgerichtete Therapie, die am RET-Signaltransduktionsweg ansetzt, keine Rolle. Da der G-BA die Benennung der ZVT in Abhängigkeit des PD-L1-Expressionsstatus vorgenommen hat (Teilpopulation a mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und Teilpopulation b mit PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen), wird zur Vollständigkeit die Herleitung der Patientenzahlen nach PD-L1-Expressionsstatus dargestellt.

Der Anteil von Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ bzw. $< 50\%$ wird analog zu den Angaben des G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss der Erstbewertung sowie analog zu einer weiteren Nutzenbewertung in einem vergleichbaren AWG wie folgt bestimmt [49, 59].

Schritt 5a: Ermittlung der Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (Teilpopulation a)

Der Anteil an Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ liegt bei 25,9-28,9%, woraus sich eine Spanne von **33-94 Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$** ergibt.

Schritt 5b: Ermittlung der Patienten mit PD-L1-Expression <50% der Tumorzellen (Teilpopulation b)

Der Anteil an Patienten mit PD-L1-Expression <50% liegt bei 71,1-74,1%, woraus sich eine Spanne von **91-242 Patienten mit PD-L1-Expression <50%** ergibt.

Schritt 6: GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Berechnung der Anzahl an Patienten in der GKV, die für eine Behandlung mit Selpercatinib infrage kommen, wurde die Anzahl der GKV-Versicherten in Relation zur Gesamtbevölkerung gesetzt. Im Jahresdurchschnitt 2024 betrug die Anzahl gesetzlich Versicherter 74.489.400 Versicherte [61]. Auf Grundlage der Fortschreibung des Zensus 2022 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland zum März 2025 83.517.030 Einwohner [62]. Daraus kann ein GKV-Anteil von 89,2% berechnet werden. Daraus ergibt sich eine **Zielpopulation für Selpercatinib von 110-300 GKV-Patienten**.

Schritt 6a: Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation für Teilpopulation a

Teilpopulation a umfasst **29-84 GKV-Patienten**.

Schritt 6b: Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation für Teilpopulation b

Teilpopulation b umfasst **81-216 GKV-Patienten**.

Einordnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Vergleich zu bisherigen Beschlüssen zur Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet

Es liegen bisher zwei Beschlüsse zur Nutzenbewertung im AWG „Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden“ vor [63, 64]. Die Herleitung der Zielpopulation im vorliegenden Dossier deckt sich dabei mit den Angaben des G-BA in den Tragenden Gründen beider Beschlüsse.

Dem Beschluss zur Erstbewertung von Selpercatinib sowie dem Beschluss zu Pralsetinib ist eine Anzahl von ca. 30-90 Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC und PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen zu entnehmen. Die Spanne für die Patienten mit PD-L1-Expression <50% der Tumorzellen wird mit ca. 85-220 Patienten ausgegeben [63, 64].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Prognose für die Entwicklung der Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren kann analog zur Herleitung der Zielpopulation und auf Basis der vorausberechneten Inzidenzen für die Jahre 2026-2030 erfolgen. Diese werden analog zur Inzidenz für das Jahr 2025 mittels linearer Regression berechnet (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Ergebnisse der Berechnung können Tabelle 3-14 entnommen werden.

Tabelle 3-14: Prognostizierte Inzidenz (rohe Rate und Fallzahlen) für die Jahre 2026 bis 2030

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl (in 1.000) ^a	Rohe Inzidenzrate ^{b,c}	Inzidenz ^c
2026	Weiblich	43.093	60,1	25.880
	Männlich	41.684	76,2	31.758
	Gesamt	84.777	-	57.638
2027	Weiblich	43.130	60,8	26.207
	Männlich	41.709	74,7	31.161
	Gesamt	84.840	-	57.368
2028	Weiblich	43.153	61,5	26.525
	Männlich	41.723	73,2	30.555
	Gesamt	84.876	-	57.080
2029	Weiblich	43.163	62,2	26.836
	Männlich	41.724	71,8	29.940
	Gesamt	84.888	-	56.776
2030	Weiblich	43.160	62,9	27.139
	Männlich	41.715	70,3	29.317
	Gesamt	84.876	-	56.456
a: Geschätzte Bevölkerungszahlen für die Jahre 2026-2030 gemäß statistischem Bundesamt in der Variante G1-L2-W2 (Variante 6, niedrige Geburtenhäufigkeit) b: Rohe Rate je 100.000 Personen c: Selbst berechnete Werte sind gerundet dargestellt. Die Rechnung erfolgte mit ungerundeten Werten. Quellen: [47, 48]				

Für die kommenden Jahre ist ein leichter Rückgang der Patientenzahlen bis zum Jahr 2030 zu erwarten (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Prognostizierte Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Jahr	Prognostizierte Inzidenz	GKV-Patienten in der Zielpopulation	
2026	57.638	Gesamte Population	110-299
		PD-L1-Expression $\geq 50\%$	29-84
		PD-L1-Expression $< 50\%$	81-215
2027	57.368	Gesamte Population	110-298
		PD-L1-Expression $\geq 50\%$	29-84
		PD-L1-Expression $< 50\%$	80-214
2028	57.080	Gesamte Population	109-297

Jahr	Prognostizierte Inzidenz	GKV-Patienten in der Zielpopulation	
		PD-L1-Expression $\geq 50\%$	
		PD-L1-Expression $< 50\%$	80-213
2029	56.776	Gesamte Population	109-295
		PD-L1-Expression $\geq 50\%$	29-83
		PD-L1-Expression $< 50\%$	80-212
2030	56.456	Gesamte Population	108-294
		PD-L1-Expression $\geq 50\%$	29-82
		PD-L1-Expression $< 50\%$	79-212

a: Selbst berechnete Werte sind gerundet dargestellt. Die Rechnung erfolgte mit ungerundeten Werten.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1
Quelle: [48]

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 gegebenenfalls 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	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC	Beträchtlicher Zusatznutzen	110-300
	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen		29-84
	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen		81-216

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection

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

Auf Basis der epidemiologischen Herleitung (siehe Abschnitt 3.2.4) wurden die in Tabelle 3-16 GKV-versicherten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC für die Teilpopulationen a und b ermittelt. Alle zur Herleitung verwendeten Quellen sind in Abschnitt 3.2.6 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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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. Der

Anteil der GKV-versicherten Patienten wurde den „Zahlen und Fakten zur Krankenversicherung“ des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen. 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@pdf-latest?filename=lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf>. [Zugriff am: 17.09.2025]
2. National Cancer Institute (NCI). Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version - Updated: May 16, 2025. 2025. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/lung/patient/non-small-cell-lung-treatment-pdq>. [Zugriff am: 10.11.2025]
3. A.D.A.M. Medical Encyclopedia. Non-Small Cell Lung Cancer - Updated: March 31, 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://medlineplus.gov/ency/article/007194.htm>. [Zugriff am: 29.09.2025]
4. Travis WD. Pathology of lung cancer. Clinics in chest medicine. 2011;32(4):669-92.
5. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020 - 14. Ausgabe. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node. [Zugriff am: 04.07.2025]
6. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage. 2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 04.06.2025]
7. Leitlinienprogramm Onkologie. S3 Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 4.0 – April 2025 AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL1_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2025-04.pdf. [Zugriff am: 25.07.2025]
8. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5):e1S-e29S.
9. Brownson RC, Loy TS, Ingram E, Myers JL, Alavanja MC, Sharp DJ, et al. Lung cancer in nonsmoking women. Histology and survival patterns. Cancer. 1995;75(1):29-33.
10. Dutu T, Michiels S, Fouret P, Penault-Llorca F, Validire P, Benhamou S, et al. Differential expression of biomarkers in lung adenocarcinoma: a comparative study between smokers and never-smokers. Annals of oncology. 2005;16(12):1906-14.

11. Sridhar KS, Raub Jr WA. Present and past smoking history and other predisposing factors in 100 lung cancer patients. *Chest*. 1992;101(1):19-25.
12. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung cancer*. 2014;84(1):13-22.
13. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA, Hrsg. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo clinic proceedings*; 2008: Elsevier.
14. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;132(3):149-60.
15. Deutsche Hirntumorhilfe. Hirnmetastasen. 2024. Verfügbar unter: <https://www.hirntumorhilfe.de/hirntumor/tumorarten/hirnmetastasen/>. [Zugriff am: 25.07.2025]
16. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffietti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. Brain metastases. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):5.
17. Peters S, Bexelius C, Munk V, Leighl N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer treatment reviews*. 2016;45:139-62.
18. Heigener D, Deppermann K-M, Sebastian M, Reck M. Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. *Der Onkologe*. 2011;17(8):679-83.
19. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, et al. Association of disease progression with health-related quality of life among adults with breast, lung, pancreatic, and colorectal cancer. *JAMA Network Open*. 2020;3(3):e200643.
20. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018.
21. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
22. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Current medical research and opinion*. 2014;30(3):447-61.
23. Tumorregister München (TRM). Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht kleinzell. BC. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. [Zugriff am: 31.10.2025]
24. Taha T, Khoury R, Brenner R, Nasrallah H, Shofaniyeh I, Yousef S, et al. Treatment of rare mutations in patients with lung cancer. *Biomedicines*. 2021;9(5):534.
25. Stinchcombe TE. Novel agents in development for advanced non-small cell lung cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2014;6(5):240-53.
26. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985;42(2):581-8.

27. Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A, Cravero P, Delmonte A, Crinò L. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer* (Auckl). 2019;10:27-36.
28. Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(3):173-86.
29. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151-67.
30. Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16(4-5):441-67.
31. Park SJ, More S, Murtuza A, Woodward BD, Husain H. New targets in non-small cell lung cancer. *Hematology/Oncology Clinics*. 2017;31(1):113-29.
32. Gautschi O, Milia J, Filleron T, Wolf J, Carbone DP, Owen D, et al. Targeting RET in patients with RET-rearranged lung cancers: results from the global, multicenter RET registry. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(13):1403-10.
33. Michels S, Scheel AH, Scheffler M, Schultheis AM, Gautschi O, Aebbersold F, et al. Clinicopathological characteristics of RET rearranged lung cancer in European patients. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(1):122-7.
34. Volckmar AL, Leichsenring J, Kirchner M, Christopoulos P, Neumann O, Budczies J, et al. Combined targeted DNA and RNA sequencing of advanced NSCLC in routine molecular diagnostics: analysis of the first 3,000 Heidelberg cases. *International Journal of Cancer*. 2019;145(3):649-61.
35. Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. RET aberrations in diverse cancers: next-generation sequencing of 4,871 patients. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(8):1988-97.
36. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2025.
37. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.10.2024 zum Widerruf der mit dem Beschluss C(2021) 8502(final) erteilten bedingten Zulassung des Humanarzneimittels "GAVRETO - Pralsetinib" auf Antrag des Zulassungsinhabers. 2024. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1555.htm>. [Zugriff am: 25.07.2025]
38. Baglivo S, Ludovini V, Moretti R, Bellezza G, Sidoni A, Roila F, et al. RET rearrangement as a predictor of unresponsiveness to immunotherapy in non-small cell lung cancer: report of two cases with review of the literature. *Oncology and therapy*. 2020;8(2):333-9.
39. McCoach CE, Rolfo C, Drilon A, Lacouture M, Besse B, Goto K, et al. Hypersensitivity reactions to selpercatinib treatment with or without prior immune checkpoint inhibitor therapy in patients with NSCLC in LIBRETTO-001. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022;17(6):768-78.
40. Belli C, Anand S, Gainor JF, Penault-Llorca F, Subbiah V, Drilon A, et al. Progresses toward precision medicine in RET-altered solid tumors. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(23):6102-11.
41. Lee S-H, Lee J-K, Ahn M-J, Kim D-W, Sun J-M, Keam B, et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial. *Annals of Oncology*. 2017;28(2):292-7.
42. Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, Wang L, Ni A, Albano M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(12):1653-60.

43. Yoh K, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, et al. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017;5(1):42-50.
44. Velcheti V, Schalper K. Basic overview of current immunotherapy approaches in cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35(36):298-308.
45. Drilon A, Fu S, Patel MR, Fakih M, Wang D, Olszanski AJ, et al. A phase I/Ib trial of the VEGFR-sparing multikinase RET inhibitor RXDX-105. *Cancer discovery*. 2019;9(3):384-95.
46. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer fact sheet - Lung. 2024. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/15-trachea-bronchus-and-lung-fact-sheet.pdf>. [Zugriff am: 25.07.2025]
47. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsvorausberechnungen bis 2070 - BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2) Stand: 23.10.2025. 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>. [Zugriff am: 23.10.2025]
48. Lilly Deutschland GmbH. Herleitungsschritte der Angaben im Abschnitt 3.2 des Moduls 3A im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib. 2025.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie). Vom 15. Dezember 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf. [Zugriff am: 31.10.2025]
50. Lilly Deutschland GmbH. Selpercatinib (Retsevmo®) - Modul 3A - Fortgeschrittenes NSCLC mit RET-Fusion. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5827/2022_06_29_Modul3A_Selpercatinib.pdf. [Zugriff am: 04.08.2025]
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 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). 2019. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/GA17-02_Pruefung-der-Nutzbarkeit-des-Scientific-Use-Files-des-ZfKD_Arbeitspapier_V1-0.pdf. [Zugriff am: 31.10.2025]
52. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). 10. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2024 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom - Next generation clinical evidence – klinische Evidenz aus versorgungsnahen Daten der Krebsregister - Torsten Blum, Michael Hauptmann, Luca Caramenti - Februar 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Bundesweite_Qualitaetskonferenzen/2006-2024/10_BOQK_2024/thumbID.php?id=vK%2FLARkNSovpDay%2Fo0%2Bj6kdBs7f2XO7ne0ItnarDy%2BKZBGsvwdZx5Df7gmPZ3uGJTkm2%2Fy7V6G5ISWLKfFmukHvxWQY8CvegGYffkKdsAvzyFadW%2F0rktAduSu3aHU2x. [Zugriff am: 31.10.2025]

53. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom - Krebsregisterdaten zeigen Versorgung - Torsten Blum, Kees Kleihues van Tol - 21.02.2020. 2020.
54. Tumorregister München (TRM). Tumorregister München. ICD-10 C34: Lungentumor. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34_G-ICD-10-C34-Lungentumor-Survival.pdf. [Zugriff am: 31.10.2025]
55. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W, et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ open*. 2013;3(4):e002560.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1003 - Entrectinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung (Auftrag: A20-75; Version: 1.0; Stand: 27.11.2020). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4034/2020-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Entrectinib_D-558.pdf. [Zugriff am: 31.10.2025]
57. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 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. 2014.
58. Hardtstock F, Myers D, Li T, Cizova D, Maywald U, Wilke T, et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: a German retrospective data analysis. *BMC cancer*. 2020;20(1):260.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Binimetinib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, fortgeschritten, BRAF-600E-Mutation, Kombination mit Encorafenib). Vom 20. März 2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11315/2025-03-20_AM-RL-XII-XIIa_Binimetinib_D-1113_TrG.pdf. [Zugriff am: 30.07.2025]
60. iOMEDICO und AIO-Studien-GmbH. 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-StudiengmbH iOMEDICO. 2021.
61. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024. 2025. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>. [Zugriff am: 27.07.2025]

62. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. Stand 23. Oktober 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html?nn=208632>. [Zugriff am: 23.10.2025]
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie) vom 15. Dezember 2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5770/2022-12-15-AM-RL-XII-Selpercatinib-D-832-BAnz.pdf>. [Zugriff am: 02.07.2025]
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pralsetinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+) vom 16. Juni 2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5465/2022-06-16-AM-RL-XII-Pralsetinib-D-757-BAnz.pdf>. [Zugriff am: 31.10.2025]

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 3-23 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion	Kontinuierlich, 2 × täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Monotherapie mit Pembrolizumab					
Pembrolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50%	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
		1 × pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Monotherapie mit Atezolizumab ^a					
Atezolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Intravenöse Gabe			
		1 × pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
		1 × pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13
		Subkutane Gabe			
		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Monotherapie mit Cemiplimab					
Cemiplimab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50%	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie ^{b,c}					
Nivolumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ipilimumab		1 × pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Pemetrexed		1 × pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Carboplatin		1 × pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Cisplatin		1 × pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ^b					
Pembrolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
		1 × pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Pemetrexed		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin ^{b,d}					
Atezolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Intravenöse Gabe			
		1 × pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
		1 × pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13
		Subkutane Gabe			
		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Bevacizumab		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
			6	1	6
Carboplatin		1 × pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
	6		1	6	
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin ^b					
Atezolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem	Intravenöse Gabe			
		1 × pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlung-en pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)
	NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
		1 × pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13
		Subkutane Gabe			
		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel		3 × pro 21-Tage-Zyklus	4	3	12
6			3	18	
Carboplatin		1 × pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
	6		1	6	
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ^e					
Cemiplimab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie ^f					
Während einer platinbasierten Chemotherapie					
Durvalumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	1 × pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Tremelimumab		1 × pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
nab-Paclitaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	4	3	12
Pemetrexed		1 × pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Carboplatin		1 × pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Cisplatin		1 × pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlung-en pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)
Nach platinbasierter Chemotherapie					
Durvalumab		1 × pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10
Tremelimumab		Einzelne Dosis	1	1	1
Pemetrexed		1 × pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel					
Carboplatin	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 <50%	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Vinorelbin		2 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Gemcitabin		2 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Docetaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel		3 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.					
a: Nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥10% bei tumorinfiltrierenden Immunzellen oder unabhängig vom PD-L1-Status für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind.					
b: Nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1					
c: 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.					
d: Induktions- und Erhaltungsphase sind gemeinsam dargestellt, da gemäß Fachinformation von Atezolizumab und Bevacizumab keine Abweichung im Behandlungsmodus besteht.					
e: Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie bestehen aus Carboplatin oder Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Pemetrexed.					
f: Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie bei nicht-plattenepithelialem 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.					
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PS: Performance Status; RET: Rearranged During Transfection					

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 rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Pembrolizumab

Pembrolizumab wird als Monotherapie entweder in einem drei- oder sechswöchigen Zyklus als intravenöse Gabe über 30 Minuten verabreicht. Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen [2]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen und entsprechend 17,4 Behandlungstage pro Jahr. Bei einer Zyklusdauer von 42 Tagen ergeben sich 8,7 Behandlungszyklen und entsprechend 8,7 Behandlungstage pro Jahr.

Atezolizumab

Atezolizumab wird als Monotherapie entweder einmal alle zwei Wochen, einmal alle drei Wochen oder einmal alle vier Wochen intravenös verabreicht. Die initiale Dosis soll gemäß Fachinformation über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen [3]. Alternativ kann Atezolizumab einmal alle drei Wochen auch subkutan verabreicht werden [4]. Bei Verabreichung als Kombinationstherapie müssen die jeweiligen Fachinformationen der Kombinationspartner berücksichtigt werden. Pro Jahr ergeben sich bei einer Zyklusdauer von 14 Tagen somit 26,1 Behandlungszyklen mit insgesamt 26,1 Behandlungstagen, bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen entsprechend 17,4 Behandlungszyklen an 17,4 Behandlungstagen und bei einer Zyklusdauer von 28 Tagen 13 Behandlungszyklen an 13 Behandlungstagen.

Cemiplimab

Cemiplimab wird als Monotherapie oder in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie einmal alle drei Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten verabreicht [5]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen und entsprechend 17,4 Behandlungstage pro Jahr.

Nivolumab

Nivolumab wird gemäß Fachinformation einmal alle drei Wochen intravenös über 30 Minuten verabreicht. Die Behandlung soll bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patienten ohne Progression der Erkrankung fortgesetzt werden [6]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen und entsprechend 17,4 Behandlungstage pro Jahr.

Durvalumab

Durvalumab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht. Als Kombinationstherapie erfolgt die Gabe während einer platinbasierten Chemotherapie einmal alle drei Wochen und anschließend einmal alle vier Wochen als Monotherapie [7]. Die initiale Behandlungsdauer während der Chemotherapie beträgt vier Zyklen, woraus sich 4 Behandlungstage ergeben. Nach Abschluss der platinbasierten Chemotherapie wird Durvalumab mit einer Zyklusdauer von 28 Tagen verabreicht, woraus sich 10 Behandlungszyklen und entsprechend 10 Behandlungstage im Jahr ergeben.

Ipilimumab

Ipilimumab wird gemäß Fachinformation als Kombinationstherapie mit Nivolumab und Chemotherapie einmal alle sechs Wochen intravenös über 30 Minuten verabreicht. Die Behandlung sollte bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patienten ohne Progress der Erkrankung fortgesetzt werden [8]. Bei einer Zyklusdauer von 42 Tagen ergeben sich somit 8,7 Behandlungszyklen und entsprechend 8,7 Behandlungstage pro Jahr.

Bevacizumab

Bevacizumab wird einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Gemäß Fachinformation wird empfohlen, die initiale Dosis über einen Zeitraum von 90 Minuten, die folgende Dosis über 60 Minuten intravenös zu applizieren. Wurden beide Gaben gut vertragen, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen. Die Behandlung ist bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen [9]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen und entsprechend 17,4 Behandlungstage pro Jahr.

Tremelimumab

Tremelimumab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten gegeben. In Kombination mit Durvalumab erfolgt die Gabe während einer platinbasierten Chemotherapie einmal alle drei Wochen für insgesamt vier Zyklen [10]. Daraus ergeben sich vier Behandlungstage. Anschließend erfolgt nach Abschluss der Chemotherapie eine einzelne Gabe von Tremelimumab, sodass die maximale Anzahl von fünf Dosen erreicht wird.

Vinorelbin

Vinorelbin wird gemäß Fachinformation im Kontext einer Kombinationschemotherapie zweimal alle drei Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 20-30 Minuten verabreicht [11]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen und ohne zeitliche Begrenzung der Chemotherapie ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen und entsprechend 34,8 Behandlungstage pro Jahr.

Gemcitabin

Gemcitabin wird im Kontext einer Kombinationstherapie als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten zweimal alle drei Wochen verabreicht [12, 13]. Bei einer

Zyklusdauer von 21 Tagen und ohne zeitliche Begrenzung der Chemotherapie ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen und entsprechend 34,8 Behandlungstage pro Jahr.

Docetaxel

Docetaxel wird gemäß Fachinformation einmal alle drei Wochen über einen Zeitraum von 30-60 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht [14]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen und ohne zeitliche Begrenzung der Chemotherapie ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen und entsprechend 17,4 Behandlungstage pro Jahr.

Pemetrexed

Pemetrexed wird gemäß Fachinformation als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von zehn Minuten einmal alle drei Wochen verabreicht [15]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen und ohne zeitliche Begrenzung der Chemotherapie ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen und entsprechend 17,4 Behandlungstage pro Jahr.

In Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab erfolgt die Gabe über zwei Zyklen und entsprechend an zwei Behandlungstagen [6].

In Kombination mit Durvalumab und Tremelimumab erfolgt die Gabe initial über vier Zyklen und somit an vier Behandlungstagen. Ist eine histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed angezeigt, wird Pemetrexed in weiteren zehn Behandlungszyklen und somit an zehn Behandlungstagen im ersten Jahr verabreicht [7].

Paclitaxel

Paclitaxel wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum drei Stunden einmal alle drei Wochen verabreicht [16, 17]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen und ohne zeitliche Begrenzung der Chemotherapie ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen und entsprechend 17,4 Behandlungstage pro Jahr.

In Kombination mit Atezolizumab und Bevacizumab erfolgt die Gabe von Paclitaxel zusammen mit Carboplatin als Induktionstherapie über vier oder sechs Zyklen, woraus sich entsprechend vier bzw. sechs Behandlungstage pro Jahr ergeben [3].

nab-Paclitaxel

Gemäß Fachinformation wird nab-Paclitaxel als intravenöse Infusion über 30 Minuten dreimal, jeweils an den Tagen 1, 8 und 15, alle drei Wochen verabreicht [18].

In Kombination mit Atezolizumab erfolgt die Gabe von nab-Paclitaxel zusammen mit Carboplatin als Induktionstherapie über vier oder sechs Zyklen, woraus sich entsprechend 12 bzw. 18 Behandlungstage pro Jahr ergeben [3].

In Kombination mit Durvalumab und Tremelimumab erfolgt die Gabe zusammen mit Carboplatin über vier Zyklen. Dadurch ergeben sich 12 Behandlungstage pro Jahr.

Carboplatin

Carboplatin wird als intravenöse Infusion in Kombination mit anderen Wirkstoffen beim fortgeschrittenen NSCLC als off-label-Therapie entsprechend den Angaben in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie verabreicht. Für die Berechnung im Dossier wird analog zum Vorgehen des G-BA im AWG eine Zyklusdauer von drei Wochen angenommen [19, 20]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

In Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab erfolgt die Gabe über zwei Zyklen und entsprechend an zwei Behandlungstagen [6].

In Kombination mit Atezolizumab und Bevacizumab erfolgt die Gabe von Carboplatin zusammen mit Paclitaxel als Induktionstherapie über vier oder sechs Zyklen, woraus sich entsprechend vier bzw. sechs Behandlungstage pro Jahr ergeben [3]. Gleiches gilt für die Kombination mit Atezolizumab und nab-Paclitaxel.

In Kombination mit Durvalumab und Tremelimumab erfolgt die Gabe über vier Zyklen und somit an vier Behandlungstagen [7].

Cisplatin

Cisplatin wird gemäß Fachinformation einmal alle drei bis vier Wochen intravenös über einen Zeitraum von sechs bis acht Stunden verabreicht [21]. Für die Berechnung im Dossier wird analog zum Vorgehen des G-BA im AWG eine Zyklusdauer von drei Wochen angenommen [19]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstage pro Jahr.

In Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab erfolgt die Gabe über zwei Zyklen und entsprechend an zwei Behandlungstagen [6].

In Kombination mit Durvalumab und Tremelimumab erfolgt die Gabe über vier Zyklen und somit an vier Behandlungstagen [7].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf

infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion	365	<50 kg 120 mg 1 × 40 mg 1 × 80 mg	Kontinuierlich, 2 × täglich 2 × 365 × 1 Tablette à 40 mg + 2 × 365 × 1 Tablette à 80 mg Gesamtverbrauch: 730 Tabletten à 40 mg 730 Tabletten à 80 mg Jahresverbrauch: 87.600 mg
			≥50 kg 160 mg: 2 × 80 mg	Kontinuierlich, 2 × täglich 2 × 365 × 2 Tabletten à 80 mg Gesamtverbrauch: 1.460 Tabletten à 80 mg Jahresverbrauch: 116.800 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Monotherapie mit Pembrolizumab				
Pembrolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50%	17,4	200 mg: 2 × 100 mg	17,4 Zyklen × 2 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 34,8 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 3.480 mg
		8,7	400 mg: 4 × 100 mg	8,7 Zyklen × 4 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 34,8 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 3.480 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Monotherapie mit Atezolizumab ^a				
Atezolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Intravenöse Gabe		
		26,1	840 mg: 1 × 840 mg	26,1 Zyklen × 1 DFL à 840 mg Gesamtverbrauch: 26,1 DFL à 840 mg Jahresverbrauch: 21.924 mg
		17,4	1.200 mg: 1 × 1.200 mg	17,4 Zyklen × 1 DFL à 1.200 mg Gesamtverbrauch: 17,4 DFL à 1.200 mg Jahresverbrauch: 20.880 mg
		13	1.680 mg: 2 × 840 mg	13 Zyklen × 2 DFL à 840 mg Gesamtverbrauch: 26 DFL à 840 mg Jahresverbrauch: 21.840 mg
		Subkutane Gabe		
		17,4	1.875 mg: 1 × 1.875 mg	17,4 Zyklen × 1 DFL à 1.875 mg Gesamtverbrauch: 17,4 DFL à 1.875 mg Jahresverbrauch: 32.625 mg
Monotherapie mit Cemiplimab				
Cemiplimab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50%	17,4	350 mg: 1 × 350 mg	17,4 Zyklen × 1 DFL à 350 mg Gesamtverbrauch: 17,4 DFL à 350 mg Jahresverbrauch: 6.090 mg
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie ^{b,c}				
Nivolumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	17,4	360 mg: 3 × 120 mg	17,4 Zyklen × 3 DFL à 120 mg Gesamtverbrauch: 52,2 DFL à 120 mg Jahresverbrauch: 6.264 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ipilimumab		8,7	1 mg/kg KG (≙ 77,7 mg) 100 mg: 2 × 50 mg	8,7 Zyklen × 2 DFL à 50 mg Gesamtverbrauch: 17,4 DFL à 50 mg Jahresverbrauch: 870 mg
Pemetrexed		2	500 mg/m ² KOF (≙ 955 mg) 1.000 mg: 1 × 1.000 mg	2 Zyklen × 1 DFL à 1.000 mg Gesamtverbrauch: 2 DFL à 1.000 mg Jahresverbrauch: 2.000 mg
Carboplatin		2	500 mg/m ² KOF (≙ 955 mg) 1.000 mg: 2 × 50 mg 2 × 450 mg	2 Zyklen × 2 DFL à 50 mg + 2 DFL à 450 mg Gesamtverbrauch: 4 DFL à 50 mg + 4 DFL à 450 mg Jahresverbrauch: 2.000 mg
Cisplatin		2	75 mg/m ² KOF (≙ 143,3 mg) 150 mg: 1 × 50 mg 1 × 100 mg	2 Zyklen × 1 DFL à 50 mg + 1 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 2 DFL à 50 mg + 2 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 300 mg
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ^b				
Pembrolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	17,4	200 mg: 2 × 100 mg	17,4 Zyklen × 2 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 34,8 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 3.480 mg
		8,7	400 mg: 4 × 100 mg	8,7 Zyklen × 4 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 34,8 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 3.480 mg
Pemetrexed		17,4	500 mg/m ² KOF (≙ 955 mg) 1.000 mg: 1 × 1.000 mg	17,4 Zyklen × 1 DFL à 1.000 mg Gesamtverbrauch: 17,4 DFL à 1.000 mg Jahresverbrauch: 17.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin		17,4	500 mg/m ² KOF (≙ 955 mg) 1.000 mg: 2 × 50 mg 2 × 450 mg	17,4 Zyklen × 2 DFL à 50 mg + 2 DFL à 450 mg Gesamtverbrauch: 34,8 DFL à 50 mg + 34,8 DFL à 450 mg Jahresverbrauch: 17.400 mg
Cisplatin		17,4	75 mg/m ² KOF (≙ 143,3 mg) 150 mg: 1 × 50 mg 1 × 100 mg	17,4 Zyklen × 1 DFL à 50 mg + 1 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 17,4 DFL à 50 mg + 17,4 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 2.610 mg
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin ^{b,d}				
Atezolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Intravenöse Gabe		
		26,1	840 mg: 1 × 840 mg	26,1 Zyklen × 1 DFL à 840 mg Gesamtverbrauch: 26,1 DFL à 840 mg Jahresverbrauch: 21.924 mg
		17,4	1.200 mg: 1 × 1.200 mg	17,4 Zyklen × 1 DFL à 1.200 mg Gesamtverbrauch: 17,4 DFL à 1.200 mg Jahresverbrauch: 20.880 mg
		13	1.680 mg: 2 × 840 mg	13 Zyklen × 2 DFL à 840 mg Gesamtverbrauch: 26 DFL à 840 mg Jahresverbrauch: 21.840 mg
		Subkutane Gabe		
		17,4	1.875 mg: 1 × 1.875 mg	17,4 Zyklen × 1 DFL à 1.875 mg Gesamtverbrauch: 17,4 DFL à 1.875 mg Jahresverbrauch: 32.625 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Bevacizumab		17,4	7,5 mg/kg KG (≙ 582,8 mg) 600 mg: 2 × 100 mg 1 × 400 mg	17,4 Zyklen × 2 DFL à 100 mg + 1 DFL à 400 mg Gesamtverbrauch: 34,8 DFL à 100 mg + 17,4 DFL à 400 mg Jahresverbrauch: 10.440 mg
			15 mg/kg KG (≙ 1.165,5 mg) 1.200 mg: 3 × 400 mg	17,4 Zyklen × 3 DFL à 400 mg Gesamtverbrauch: 52,2 DFL à 400 mg Jahresverbrauch: 20.880 mg
Paclitaxel		4	175 mg/m ² KOF (≙ 334,3 mg) 350 mg: 2 × 100 mg 1 × 150 mg	4 Zyklen × 2 DFL à 100 mg + 1 DFL à 150 mg Gesamtverbrauch: 8 DFL à 100 mg + 4 DFL à 150 mg Jahresverbrauch: 1.400 mg
		6		6 Zyklen × 2 DFL à 100 mg + 1 DFL à 150 mg Gesamtverbrauch: 12 DFL à 100 mg + 6 DFL à 150 mg Jahresverbrauch: 2.100 mg
Carboplatin		4	500 mg/m ² KOF (≙ 955 mg) 1.000 mg: 2 × 50 mg 2 × 450 mg	4 Zyklen × 2 DFL à 50 mg + 2 DFL à 450 mg Gesamtverbrauch: 8 DFL à 50 mg + 8 DFL à 450 mg Jahresverbrauch: 4.000 mg
		6		6 Zyklen × 2 DFL à 50 mg + 2 DFL à 450 mg Gesamtverbrauch: 12 DFL à 50 mg + 12 DFL à 450 mg Jahresverbrauch: 6.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin^b</i>				
Atezolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	<i>Intravenöse Gabe</i>		
		26,1	840 mg: 1 × 840 mg	26,1 Zyklen × 1 DFL à 840 mg Gesamtverbrauch: 26,1 DFL à 840 mg Jahresverbrauch: 21.924 mg
		17,4	1.200 mg: 1 × 1.200 mg	17,4 Zyklen × 1 DFL à 1.200 mg Gesamtverbrauch: 17,4 DFL à 1.200 mg Jahresverbrauch: 20.880 mg
		13	1.680 mg: 2 × 840 mg	13 Zyklen × 2 DFL à 840 mg Gesamtverbrauch: 26 DFL à 840 mg Jahresverbrauch: 21.840 mg
		<i>Subkutane Gabe</i>		
		17,4	1.875 mg: 1 × 1.875 mg	17,4 Zyklen × 1 DFL à 1.875 mg Gesamtverbrauch: 17,4 DFL à 1.875 mg Jahresverbrauch: 32.625 mg
nab-Paclitaxel		12	100 mg/m ² KOF (≅ 191 mg) 200 mg: 2 × 100 mg	4 Zyklen × 3 Gaben je Zyklus × 2 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 24 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 2.400 mg
		18		6 Zyklen × 3 Gaben je Zyklus × 2 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 36 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 3.600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin		4	500 mg/m ² KOF (≅ 955 mg) 1.000 mg: 2 × 50 mg 2 × 450 mg	4 Zyklen × 2 DFL à 50 mg + 2 DFL à 450 mg Gesamtverbrauch: 8 DFL à 50 mg + 8 DFL à 450 mg Jahresverbrauch: 4.000 mg
		6		6 Zyklen × 2 DFL à 50 mg + 2 DFL à 450 mg Gesamtverbrauch: 12 DFL à 50 mg + 12 DFL à 450 mg Jahresverbrauch: 6.000 mg
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ^e				
Cemiplimab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	17,4	350 mg: 1 × 350 mg	17,4 Zyklen × 1 DFL à 350 mg Gesamtverbrauch: 17,4 DFL à 350 mg Jahresverbrauch: 6.090 mg
Pemetrexed		17,4	500 mg/m ² KOF (≅ 955 mg) 1.000 mg: 1 × 1.000 mg	17,4 Zyklen × 1 DFL à 1.000 mg Gesamtverbrauch: 17,4 DFL à 1.000 mg Jahresverbrauch: 17.400 mg
Paclitaxel		17,4	175 mg/m ² KOF (≅ 334,3 mg) 350 mg: 2 × 100 mg 1 × 150 mg	17,4 Zyklen × 2 DFL à 100 mg + 1 DFL à 150 mg Gesamtverbrauch: 34,8 DFL à 100 mg + 17,4 DFL à 150 mg Jahresverbrauch: 6.090 mg
Carboplatin		17,4	500 mg/m ² KOF (≅ 955 mg) 1.000 mg: 2 × 50 mg 2 × 450 mg	17,4 Zyklen × 2 DFL à 50 mg + 2 DFL à 450 mg Gesamtverbrauch: 34,8 DFL à 50 mg + 34,8 DFL à 450 mg Jahresverbrauch: 17.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cisplatin		17,4	75 mg/m ² KOF (≅ 143,3 mg) 150 mg: 1 × 50 mg 1 × 100 mg	17,4 Zyklen × 1 DFL à 50 mg + 1 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 17,4 DFL à 50 mg + 17,4 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 2.610 mg
			80 mg/m ² KOF (≅ 152,8 mg) 160 mg: 1 × 10 mg 1 × 50 mg 1 × 100 mg	17,4 Zyklen × 1 DFL à 10 mg + 1 DFL à 50 mg + 1 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 17,4 DFL à 10 mg + 17,4 DFL à 50 mg + 17,4 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 2.784 mg
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie ^f				
Während einer platinbasierten Chemotherapie				
Durvalumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	4	1.500 mg: 3 × 500 mg	4 Zyklen × 3 DFL à 500 mg Gesamtverbrauch: 12 DFL à 500 mg Jahresverbrauch: 6.000 mg
Tremelimumab		4	75 mg: 3 × 25 mg	4 Zyklen × 3 DFL à 25 mg Gesamtverbrauch: 12 DFL à 25 mg Jahresverbrauch: 300 mg
nab-Paclitaxel		12	100 mg/m ² KOF (≅ 191 mg) 200 mg: 2 × 100 mg	4 Zyklen × 3 Gaben je Zyklus × 2 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 24 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 2.400 mg
Pemetrexed		4	500 mg/m ² KOF (≅ 955 mg) 1.000 mg: 1 × 1.000 mg	4 Zyklen × 1 DFL à 1.000 mg Gesamtverbrauch: 4 DFL à 1.000 mg Jahresverbrauch: 4.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin		4	500 mg/m ² KOF (≅ 955 mg) 1.000 mg: 2 × 50 mg 2 × 450 mg	4 Zyklen × 2 DFL à 50 mg + 2 DFL à 450 mg Gesamtverbrauch: 8 DFL à 50 mg + 8 DFL à 450 mg Jahresverbrauch: 4.000 mg
Cisplatin		4	75 mg/m ² KOF (≅ 143,3 mg) 150 mg: 1 × 50 mg 1 × 100 mg	4 Zyklen × 1 DFL à 50 mg + 1 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 4 DFL à 50 mg + 4 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 600 mg
Nach platinbasierter Chemotherapie				
Durvalumab		10	1.500 mg: 3 × 500 mg	10 Zyklen × 3 DFL à 500 mg Gesamtverbrauch: 30 DFL à 500 mg Jahresverbrauch: 15.000 mg
Tremelimumab		1	75 mg: 3 × 25 mg	1 Gabe × 3 DFL à 25 mg Gesamtverbrauch: 3 DFL à 25 mg Jahresverbrauch: 75 mg
Pemetrexed		10	500 mg/m ² KOF (≅ 955 mg) 1.000 mg: 1 × 1.000 mg	10 Zyklen × 1 DFL à 1.000 mg Gesamtverbrauch: 10 DFL à 1.000 mg Jahresverbrauch: 10.000 mg
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel				
Carboplatin	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 <50%	17,4	500 mg/m ² KOF (≅ 955 mg) 1.000 mg: 2 × 50 mg 2 × 450 mg	17,4 Zyklen × 2 DFL à 50 mg + 2 DFL à 450 mg Gesamtverbrauch: 34,8 DFL à 50 mg + 34,8 DFL à 450 mg Jahresverbrauch: 17.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Vinorelbin		34,8	25 mg/m ² KOF (≙ 47,8 mg) 50 mg: 1 × 50 mg	17,4 Zyklen × 2 Gaben je Zyklus × 1 DFL à 50 mg Gesamtverbrauch: 34,8 DFL à 50 mg Jahresverbrauch: 1.740 mg
			30 mg/m ² KOF (≙ 57,3 mg) 60 mg: 1 × 60 mg	17,4 Zyklen × 2 Gaben je Zyklus × 1 DFL à 60 mg Gesamtverbrauch: 34,8 DFL à 60 mg Jahresverbrauch: 2.088 mg
Gemcitabin		34,8	1.250 mg/m ² KOF (≙ 2.387,5 mg) 2.400 mg: 2 × 200 mg 2 × 1.000 mg	17,4 Zyklen × 2 Gaben je Zyklus × 2 DFL à 200 mg + 2 DFL à 1.000 mg Gesamtverbrauch: 69,6 DFL à 200 mg + 69,6 DFL à 1.000 mg Jahresverbrauch: 83.520 mg
Docetaxel		17,4	75 mg/m ² KOF (≙ 143,3 mg) 160 mg: 1 × 160 mg	17,4 Zyklen × 1 DFL à 160 mg Gesamtverbrauch: 17,4 DFL à 160 mg Jahresverbrauch: 2.784 mg
Paclitaxel		17,4	175 mg/m ² KOF (≙ 334,3 mg) 350 mg: 2 × 100 mg 1 × 150 mg	17,4 Zyklen × 2 DFL à 100 mg + 1 DFL à 150 mg Gesamtverbrauch: 34,8 DFL à 100 mg + 17,4 DFL à 150 mg Jahresverbrauch: 6.090 mg
Pemetrexed		17,4	500 mg/m ² KOF (≙ 955 mg) 1.000 mg: 1 × 1.000 mg	17,4 Zyklen × 1 DFL à 1.000 mg Gesamtverbrauch: 17,4 DFL à 1.000 mg Jahresverbrauch: 17.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
nab-Paclitaxel		52,2	100 mg/m ² KOF (≅ 191 mg) 200 mg: 2 × 100 mg	17,4 Zyklen × 3 Gaben je Zyklus × 2 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 104,4 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 10.440 mg
a: 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. b: Nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 c: 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. d: Induktions- und Erhaltungsphase sind gemeinsam dargestellt, da gemäß Fachinformation von Atezolizumab und Bevacizumab keine Abweichung im Behandlungsmodus besteht. e: Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie bestehen aus Carboplatin oder Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Pemetrexed. f: Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie bei nicht-plattenepithelialem 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. DFL: Durchstechflasche; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PS: Performance Status; RET: Rearranged During Transfection				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, 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. Dabei wird für die Dosierung der Arzneimittel stets der Regelfall angenommen, patientenindividuelle Dosisanpassungen aufgrund von Komorbiditäten oder Nebenwirkungen werden nicht berücksichtigt. Bei Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurde der Verbrauch anhand des durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg, das der Mikrozensus 2021 ausgibt, berechnet [22].

Zur Berechnung des Verbrauchs bei Dosierungen in Abhängigkeit der Körperoberfläche (KOF), erfolgte die Berechnung der KOF auf Basis der Formel von Du Bois (1989) [23].

$$\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (cm)}^{0,725}$$

Gemäß Mikrozensus 2021 liegt die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Person in Deutschland bei 172,5 cm und das durchschnittliche Körpergewicht bei 77,7 kg. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m² für Frauen und Männer [22]. Im vorliegenden AWG ist davon auszugehen, dass es sich dabei jedoch um eine Unterschätzung handelt, da mehr Männer als Frauen an fortgeschrittenem NSCLC erkrankt sind und diese mit durchschnittlich 85,9 kg ein höheres Körpergewicht aufweisen [22].

Zu bewertendes Arzneimittel

Selpercatinib

Die empfohlene Dosis von Selpercatinib für Patienten unter 50 Kilogramm (kg) Körpergewicht beträgt 120 mg zweimal täglich. Diese wird mit je einer Hartkapsel à 40 mg und einer Hartkapsel à 80 mg verabreicht, was einem Jahresverbrauch von 87.600 mg pro Patient entspricht. Ab 50 kg Körpergewicht beträgt die empfohlene Dosierung 160 mg zweimal täglich. Diese wird mit zwei Hartkapseln à 80 mg verabreicht, was einem Jahresverbrauch von 116.800 mg pro Patient entspricht [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Pembrolizumab

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt entweder 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen [2]. Für 200 mg Pembrolizumab werden zwei Durchstechflaschen (DFL), für 400 mg Pembrolizumab vier Durchstechflaschen pro Gabe verbraucht. Der Jahresverbrauch liegt somit bei 3.480 mg pro Patient, unabhängig davon, ob Pembrolizumab 17,4 Zyklen mit je 200 mg oder 8,7 Zyklen mit je 400 mg verabreicht wird.

Atezolizumab

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Atezolizumab sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie bei intravenöser Gabe 840 mg alle zwei Wochen, 1.200 mg alle drei Wochen oder 1.680 mg alle vier Wochen [3]. Hierfür werden je eine DFL mit 840 mg oder 1.200 mg bzw. zwei DFL mit 840 mg pro Gabe benötigt. Bei 17,4 Zyklen im Jahr ergibt sich somit jeweils ein Jahresverbrauch pro Patient von 21.924 mg, 20.880 mg oder 21.840 mg.

Zusätzlich besteht die Möglichkeit Atezolizumab mit 1.875 mg alle drei Wochen subkutan zu verabreichen [4]. Pro Gabe wird eine DFL mit 1.875 mg benötigt. Bei 17,4 Zyklen pro Jahr ergibt sich entsprechend ein Jahresverbrauch pro Patient von 32.625 mg.

Cemiplimab

Die empfohlene Dosis von Cemiplimab beträgt 350 mg alle drei Wochen [5]. Dafür wird pro Gabe eine DFL Cemiplimab benötigt. Bei 17,4 Zyklen im Jahr ergibt sich somit ein Jahresverbrauch pro Patient von 6.090 mg.

Nivolumab

Die empfohlene Dosis von Nivolumab beträgt in der Kombinationstherapie mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie 360 mg alle drei Wochen [6]. Für eine Gabe werden drei DFL à 120 mg benötigt. Bei 17,4 Zyklen im Jahr ergibt sich somit ein Jahresverbrauch pro Patient von 6.264 mg.

Durvalumab

Die empfohlene Dosis in der Kombinationstherapie mit Tremelimumab beträgt während einer platinbasierten Chemotherapie 1.500 mg Durvalumab alle drei Wochen für vier Zyklen. Nach der platinbasierten Chemotherapie erfolgt die Gabe von Durvalumab als Monotherapie alle vier Wochen mit gleicher Dosierung [7]. Pro Gabe werden drei DFL à 500 mg benötigt. Für die Kombinationstherapie während einer platinbasierten Chemotherapie ergeben sich daraus 6.000 mg als Jahresverbrauch pro Patient. Für die Monotherapie nach platinbasierter Chemotherapie fallen für die zehn Zyklen nochmals 15.000 mg pro Patient im Jahr an.

Ipilimumab

Die empfohlene Dosis von Ipilimumab beträgt 1 mg/kg Körpergewicht einmal alle sechs Wochen [8]. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg entspricht dies einer Dosis von 77,7 mg pro Gabe, für die zwei DFL à 50 mg benötigt werden. Bei 8,7 Zyklen im Jahr ergibt sich somit ein Jahresverbrauch pro Patient von 870 mg.

Bevacizumab

Die empfohlene Dosis von Bevacizumab in der Kombinationstherapie beträgt 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen [9]. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg ergeben sich somit mögliche Dosierungen von 582,8 mg und 1.165,5 mg. Für erstere werden pro Gabe zwei DFL à 100 mg und eine DFL à 400 mg benötigt. Für die höhere Dosierung werden hingegen drei DFL à 400 mg benötigt. Bei 17,4 Zyklen im Jahr ergibt sich somit ein Jahresverbrauch pro Patient von 10.440 mg bzw. 20.880 mg.

Tremelimumab

Die empfohlene Dosis von Tremelimumab beträgt für die Kombinationstherapie mit Durvalumab während einer platinbasierten Chemotherapie 75 mg alle drei Wochen für insgesamt vier Zyklen [10]. Pro Gabe werden drei DFL à 25 mg benötigt, sodass sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 300 mg ergibt.

Eine fünfte Dosis von Tremelimumab soll nach der platinbasierten Chemotherapie in Woche 16 parallel zu Durvalumab mit 75 mg verabreicht werden.

Vinorelbin

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Vinorelbin im Kontext einer Kombinationschemotherapie 25-30 mg/m² KOF zweimal alle drei Wochen [11]. Mit einer durchschnittlichen KOF von 1,91 m² ergibt sich somit eine Dosis von 47,8 mg bzw. 57,3 mg, für die jeweils eine DFL à 50 mg bzw. eine DFL à 60 mg benötigt wird. Bei 17,4 Zyklen im Jahr ergibt sich somit ein Jahresverbrauch pro Patient von 1.740 mg bzw. 2.088 mg.

Gemcitabin

Die empfohlene Dosis von Gemcitabin im Kontext einer Kombinationstherapie beträgt 1.250 mg/m² KOF zweimal alle drei Wochen, wobei die Verabreichung an den Tagen 1 und 8 eines jeden Zyklus erfolgen soll [12, 13]. Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,91 m² ergibt sich somit eine Dosis von 2.387,5 mg, für die zwei DFL à 200 mg und zwei DFL à 1.000 mg benötigt werden. Bei 17,4 Zyklen im Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 83.520 mg.

Docetaxel

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Docetaxel 75 mg/ m² KOF alle drei Wochen [12]. Da keine Angaben zur Kombination mit Carboplatin gemacht werden, werden analog zu anderen Verfahren im AWG die Informationen zur Kombination mit Cisplatin zugrunde gelegt [24]. Mit einer durchschnittlich KOF von 1,91 m² ergibt sich eine Dosis von 143,3 mg, für die eine DFL à 160 mg benötigt wird. Bei 17,4 Zyklen im Jahr ergibt sich somit ein Jahresverbrauch pro Patient von 2.784 mg.

Pemetrexed

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin sowie als Monotherapie 500 mg/m² KOF alle drei Wochen [25]. Mit einer durchschnittlichen KOF von 1,91 m² ergibt sich somit eine Dosis von 955 mg, für die eine DFL à 1.000 mg benötigt wird. Bei 17,4 Zyklen im Jahr ergibt sich somit ein Jahresverbrauch pro Patient von 17.400 mg. Bei zehn Zyklen im Jahr beträgt der Jahresverbrauch pro Patient 10.000 mg, bei vier Zyklen 4.000 mg und bei zwei Zyklen entsprechend noch 2.000 mg.

Paclitaxel

Die empfohlene Dosis von Paclitaxel zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC beträgt 175 mg/m² KOF alle drei Wochen [16]. Bei einer durchschnittlich KOF von 1,91 m² ergibt sich somit eine Dosis von 334,3 mg, für die zwei DFL à 100 mg und eine DFL à 150 mg benötigt werden. Bei 17,4 Zyklen im Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 6.090 mg.

In Kombination mit Atezolizumab und Bevacizumab wird Paclitaxel in der Induktionsphase zusammen mit Carboplatin für vier oder sechs Zyklen verabreicht. Der Jahresverbrauch pro Patient in dieser Kombinationstherapie beträgt entsprechend 1.400 mg bzw. 2.100 mg.

nab-Paclitaxel

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von nab-Paclitaxel 100 mg/m² KOF dreimal alle drei Wochen in Kombination mit Carboplatin. Während nab-Paclitaxel an den

Tagen 1, 8 und 15 eines jeden Zyklus verabreicht wird, erfolgt die Gabe von Carboplatin nur am ersten Tag unmittelbar im Anschluss an die Gabe von nab-Paclitaxel [18]. Bei einer durchschnittlich KOF von $1,91 \text{ m}^2$ ergibt sich eine Dosis von 191 mg, für die zwei DFL à 100 mg benötigt werden.

In Kombination mit Atezolizumab wird nab-Paclitaxel zusammen mit Carboplatin in der Induktionsphase für vier oder sechs Zyklen verabreicht. Der Jahresverbrauch pro Patient in dieser Kombinationstherapie beträgt entsprechend 2.400 mg bzw. 3.600 mg.

In Kombination mit Durvalumab und Tremelimumab erfolgt die Gabe von nab-Paclitaxel über vier Zyklen und somit mit einem Jahresverbrauch pro Patient von 2.400 mg.

Carboplatin

Die Kombinationstherapie mit Carboplatin stellt beim fortgeschrittenen NSCLC eine off-label-Therapie dar. Entsprechend den Angaben in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie sowie analog zum Vorgehen des G-BA im AWG wird für Carboplatin eine Dosis von 500 mg/m^2 KOF alle drei Wochen angenommen [19, 20]. Mit einer durchschnittlich KOF von $1,91 \text{ m}^2$ ergibt sich somit eine Dosis von 955 mg, für die zwei DFL à 450 mg und zwei DFL à 50 mg benötigt werden. Bei 17,4 Zyklen im Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 17.400 mg.

In Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab erfolgt die Gabe über zwei Zyklen und der Jahresverbrauch pro Patient beträgt entsprechend 2.000 mg.

In Kombination mit Atezolizumab und Bevacizumab erfolgt die Gabe von Carboplatin zusammen mit Paclitaxel als Induktionstherapie über vier oder sechs Zyklen, woraus sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 4.000 mg bzw. 6.000 mg ergibt. Gleiches gilt für die Kombination mit Atezolizumab und nab-Paclitaxel.

In Kombination mit Durvalumab und Tremelimumab erfolgt die Gabe über vier Zyklen und der Jahresverbrauch pro Patient beträgt somit 4.000 mg.

Cisplatin

Gemäß Fachinformation wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert [21]. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend, beträgt die Dosis von Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed 75 mg/m^2 KOF, in Kombination mit Paclitaxel hingegen 80 mg/m^2 KOF [15, 16]. Mit einer durchschnittlich KOF von $1,91 \text{ m}^2$ ergeben sich somit Dosen von 143,3 mg bzw. 152,8 mg, für die eine DFL à 50 mg und eine DFL à 100 mg bzw. zusätzlich eine weitere DFL à 10 mg benötigt werden. Bei 17,4 Zyklen im Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 2.610 mg bzw. 2.784 mg.

In Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab erfolgt die Gabe mit Pemetrexed über zwei Zyklen, woraus sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 300 mg ergibt.

In Kombination mit Durvalumab und Tremelimumab erfolgt die Gabe mit Pemetrexed über vier Zyklen, woraus sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 600 mg ergibt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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 (Lilly)	2.863,93 €; 40 mg (PZN 17533574)	2.701,89 € (160,27 € ^a ; 1,77 € ^b)
	3.799,36 €; 80 mg (PZN 17533597)	3.583,90 € (213,69 € ^a ; 1,77 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Pembrolizumab (MSD Sharp & Dohme)	4.962,26 €; 100 mg (PZN 19478508)	4.680,39 € (280,10 € ^a ; 1,77 € ^b)
Atezolizumab (Roche Pharma)	2.907,75 €; 840 mg (PZN 14239957)	2.743,21 € (162,77 € ^a ; 1,77 € ^b)
	4.129,23 €; 1.200 mg (PZN 11306050)	3.894,93 € (232,53 € ^a ; 1,77 € ^b)
	4.129,23 €; 1.875 mg (s.c.) (PZN 18106584)	3.894,93 € (232,53 € ^a ; 1,77 € ^b)
Cemiplimab (Regeneron)	4.321,44 €; 350 mg (PZN 14350100)	4.076,16 € (243,51 € ^a ; 1,77 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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 (Bristol Myers Squibb)	1.539,71 €; 120 mg (PZN 17197047)	1.453,30 € (84,64 € ^a ; 1,77 € ^b)
Durvalumab (AstraZeneca)	2.105,19 €; 500 mg (PZN 13929401)	1.986,48 € (116,94 € ^a ; 1,77 € ^b)
Ipilimumab (Bristol Myers Squibb)	3.489,23 €; 50 mg (PZN 8869134)	3.291,48 € (195,98 € ^a ; 1,77 € ^b)
Bevacizumab (Amgen)	176,43 €; 100 mg (PZN 16517030)	165,52 € (9,14 € ^a ; 1,77 € ^b)
	671,80 €; 400 mg (PZN 16517047)	633,46 € (36,57 € ^a ; 1,77 € ^b)
Tremelimumab (AstraZeneca)	1.779,95 €; 25 mg (PZN 18427124)	1.679,82 € (98,36 € ^a ; 1,77 € ^b)
Pemetrexed (Hexal)	1.124,81 €; 1.000 mg (PZN 16704364)	1.070,20 € (52,84 € ^a ; 1,77 € ^b)
Paclitaxel (Fresenius Kabi)	289,36 €; 100 mg (PZN 5497502)	274,40 € (13,19 € ^a ; 1,77 € ^b)
Paclitaxel (Bendalis)	428,54 €; 150 mg (PZN 16350305)	406,97 € (19,80 € ^a ; 1,77 € ^b)
nab-Paclitaxel (Ratiopharm)	429,36 €; 100 mg (PZN 14375146)	407,75 € (19,84 € ^a ; 1,77 € ^b)
Carboplatin (Bendalis)	34,66 €; 50 mg (PZN 09492393)	31,78 € (1,11 € ^a ; 1,77 € ^b)
	228,24 €; 450 mg (PZN 09492418)	216,18 € (10,29 € ^a ; 1,77 € ^b)
Cisplatin (Hikma)	47,30 €; 50 mg (PZN 6470764)	43,82 € (1,71 € ^a ; 1,77 € ^b)
Cisplatin (Accord)	17,53 €; 10 mg (PZN 368668)	15,46 € (0,30 € ^a ; 1,77 € ^b)
	76,59 €; 100 mg (PZN 370955)	71,72 € (3,10 € ^a ; 1,77 € ^b)
a: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V b: Apothekenzuschlag nach § 130 SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; s.c. Subkutan		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Dargestellt ist, falls zutreffend, jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelposten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, wie der Herstellerrabatt (§ 130a SGB V), wurden der Lauer-Steuer (Stand: 15. Oktober 2025) 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 [26].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion	Keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Monotherapie mit Pembrolizumab				
Pembrolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50%	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 (Q3W) oder 8,7 (Q6W)
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4 (Q3W) oder 8,7 (Q6W)
Monotherapie mit Atezolizumab ^a				
Atezolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Intravenöse Gabe		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	25,1 (Q2W) oder 16,4 (Q3W) oder 12 (Q4W)
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	1
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	25,1 (Q2W) oder 16,4 (Q3W) oder 12 (Q4W)
		Subkutane Gabe		
		keine		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Monotherapie mit Cemiplimab				
Cemiplimab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50%	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie ^{b,c}				
Nivolumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4
Ipilimumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	8,7
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	8,7
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	2
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	2
		Prä- und Begleitmedikation		
		Dexamethason 2 × 4 mg pro Tag, oral	3	6
		Folsäure 350–1.000 µg pro Tag, oral	kontinuierlich	70
		Vitamin B12 1.000 µg pro Tag, i.m. alle drei Zyklen	1	1
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	2
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	2
		Praxisklinische Betreuung mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer 01511)	1	2
		Prä- und Begleitmedikation		
		Hydrierung mit 3–4,4 L pro Tag isotonische Kochsalzlösung	1	2
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10% Mannitollösung	1	2
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ^b				
Pembrolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 (Q3W) oder 8,7 (Q6W)
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4 (Q3W) oder 8,7 (Q6W)
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4
		Prä- und Begleitmedikation		
		Dexamethason 2 × 4 mg pro Tag, oral	3	52,2
		Folsäure 350–1.000 µg pro Tag, oral	kontinuierlich	365
		Vitamin B12 1.000 µg pro Tag, i.m. alle drei Zyklen	1	5,8
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Praxisklinische Betreuung mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer 01511)	1	17,4
		Prä- und Begleitmedikation		
		Hydrierung mit 3–4,4 L pro Tag isotonische Kochsalzlösung	1	17,4
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10% Mannitollösung	1	17,4
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin ^{b,d}				
Atezolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Intravenöse Gabe		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	25,1 (Q2W) oder 16,4 (Q3W) oder 12 (Q4W)
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	1
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	25,1 (Q2W) oder 16,4 (Q3W) oder 12 (Q4W)
		Subkutane Gabe		
		keine		
Bevacizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	2
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	15,4
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	4 (4 Zyklen) oder 6 (6 Zyklen)
		Praxisklinische Betreuung mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	1	4 (4 Zyklen) oder 6 (6 Zyklen)
		Prä- und Begleitmedikation		
		Dexamethason 2 × 20 mg pro Tag, oral oder i.v.	1	4 (4 Zyklen) oder 6 (6 Zyklen)
		Antihistaminikum Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v.	1	4 (4 Zyklen) oder 6 (6 Zyklen)
		Ranitidin 50 mg pro Tag oder Cimetidin 300 mg i.v.	1	4 (4 Zyklen) oder 6 (6 Zyklen)
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	4 (4 Zyklen) oder 6 (6 Zyklen)
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	4 (4 Zyklen) oder 6 (6 Zyklen)
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin ^b				
Atezolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Intravenöse Gabe		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	25,1 (Q2W) oder 16,4 (Q3W) oder 12 (Q4W)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	1	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	25,1 (Q2W) oder 16,4 (Q3W) oder 12 (Q4W)	
		Subkutane Gabe			
		keine			
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3	12 (4 Zyklen) oder 18 (6 Zyklen)	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	3	12 (4 Zyklen) oder 18 (6 Zyklen)	
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	4 (4 Zyklen) oder 6 (6 Zyklen)	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	4 (4 Zyklen) oder 6 (6 Zyklen)	
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ^e					
Cemiplimab		Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
	Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)		1	17,4	
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung		1	17,4	
	Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)		1	17,4	
Prä- und Begleitmedikation					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Paclitaxel		Dexamethason 2 × 4 mg pro Tag, oral	3	52,2
		Folsäure 350–1.000 µg pro Tag, oral	kontinuierlich	365
		Vitamin B12 1.000 µg pro Tag, i.m. alle drei Zyklen	1	5,8
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Praxisklinische Betreuung mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	1	17,4
		<i>Prä- und Begleitmedikation</i>		
		Dexamethason 2 × 20 mg pro Tag, oral oder i.v.	1	17,4
		Antihistaminikum Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v.	1	17,4
		Ranitidin 50 mg pro Tag oder Cimetidin 300 mg i.v.	1	17,4
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
Carboplatin		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Praxisklinische Betreuung mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer 01511)	1	17,4
		<i>Prä- und Begleitmedikation</i>		
		Hydrierung mit 3–4,4 L pro Tag isotonische Kochsalzlösung	1	17,4
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10% Mannitollösung	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie^f</i>				
<i>Während der platinbasierten Chemotherapie</i>				
Durvalumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	4
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	4
Tremelimumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	4
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3	12
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	3	12
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	4
		<i>Prä- und Begleitmedikation</i>		
		Dexamethason 2 × 4 mg pro Tag, oral	3	12
		Folsäure 350–1.000 µg pro Tag, oral	kontinuierlich	84
		Vitamin B12 1.000 µg pro Tag, i.m. alle drei Zyklen	1	2
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	4
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	4
		Praxisklinische Betreuung mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer 01512)	1	4
		Prä- und Begleitmedikation		
		Hydrierung mit 3–4,4 L pro Tag isotonische Kochsalzlösung	1	4
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10% Mannitollösung	1	4
Nach platinbasierter Chemotherapie				
Durvalumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	10
Tremelimumab		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	10
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	1
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	1
		Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	10
	Prä- und Begleitmedikation			
	Dexamethason 2 × 4 mg pro Tag, oral	3	30	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Folsäure 350–1.000 µg pro Tag, oral	kontinuierlich	281
		Vitamin B12 1.000 µg pro Tag, i.m. alle drei Zyklen	1	3
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 <50%	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	34,8
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	2	34,8
Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	34,8
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	2	34,8
Docetaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Praxisklinische Betreuung mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer (01510)	1	17,4
		<i>Prä- und Begleitmedikation</i>		
		Dexamethason 2 × 20 mg pro Tag, oral oder i.v.	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Pemetrexed		Antihistaminikum Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v.	1	17,4
		Ranitidin 50 mg pro Tag oder Cimetidin 300 mg i.v.	1	17,4
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4
		<i>Prä- und Begleitmedikation</i>		
		Dexamethason 2 × 4 mg pro Tag, oral	3	52,2
		Folsäure 350–1.000 µg pro Tag, oral	kontinuierlich	365
		Vitamin B12 1.000 µg pro Tag, i.m. alle drei Zyklen	1	5,8
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3	52,2
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	3	52,2
nab-Paclitaxel				

a: 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.

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

c: 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.

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

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

f: Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie bei nicht-plattenepithelialem 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.

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.m.: Intramuskulär; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; L: Liter; mg: Milligramm; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PS: Performance Status; RET: Rearranged During Transfection; 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); µg: Mikrogramm

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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.

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 sollen anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes/der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nicht-plattenepithelialen NSCLC-Patienten molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanter molekularer Veränderungen eingeleitet werden [27]. 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 [28]. Von der ESMO sind ebenfalls detaillierte Empfehlungen für den routinemäßigen klinischen Nachweis von genetischen Veränderungen des RET-Gens publiziert worden [29]. 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.

Zu bewertendes Arzneimittel

Selpercatinib

Für Selpercatinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für oral verabreichte Wirkstoffe entstehen keine zusätzlichen GKV-Leistungen. Für die ZVT, 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 100,00 € für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen bzw. 100,00 € für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern berechnet [30]. Zudem wurden die Kosten für die Infusion bzw. sofern erforderlich, für eine längere praxisklinische Betreuung für die Gabe gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) berücksichtigt. Für Pemetrexed, Paclitaxel und Cisplatin wurden darüber hinaus ebenfalls die in den jeweiligen Fachinformationen vorgesehenen Prä- und Begleitmedikationen einbezogen. Die Anzahl der hierfür anfallenden Behandlungstage im Jahr ist abhängig vom jeweiligen Dosierungsschema sowie der Zyklenzahl.

Pemetrexed

Gemäß Fachinformation ist für Pemetrexed eine Begleitmedikation mit Dexamethason, Vitamin B12 und Folsäure angezeigt [15]. Dexamethason wird als Begleitmedikation zweimal täglich oral à 4 mg am Tag vor der Therapie, am Tag der Behandlung sowie am Folgetag verabreicht.

Die Folsäuresupplementierung mit 350–1.000 µg erfolgt kontinuierlich und soll bereits sieben Tage vor der ersten Behandlung mit Pemetrexed beginnen. Analog zum Vorgehen des G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren, wird dabei für die Kostenberechnung eine Einzeldosis von 400 µg zugrunde gelegt.

Vitamin B12 soll mit einer Dosis von 1.000 µg in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus intramuskulär (i.m.) verabreicht werden. Die weiteren Vitamin-B12-Injektionen können am selben Tag wie Pemetrexed gegeben werden.

Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation für Paclitaxel ist eine Begleitmedikation mit Dexamethason, Antihistaminika und Ranitidin bzw. Cimetidin angezeigt [16]. Dexamethason wird zweimal täglich oral oder i.v. mit einer Dosis von 20 mg verabreicht. Zusätzlich soll bei der Therapie mit Paclitaxel das Antihistaminikum Dimetinden einmal pro Zyklus mit einer Dosis von 1 mg/10 kg Körpergewicht i.v. verabreicht. Die Gabe von Ranitidin erfolgt i.v. in einer Dosis von 300 mg ebenfalls einmal pro Zyklus.

Cisplatin

Gemäß Fachinformation ist vor und nach der Anwendung von Cisplatin für eine ausreichende Hydrierung zu sorgen [21]. Hierfür sollen über einen Zeitraum von zwei bis zwölf Stunden vor und mindestens sechs Stunden nach der Anwendung insgesamt 3–4,4 L einer 0,9%-igen Natriumchloridlösung infundiert werden.

Zudem ist bei allen Cisplatin-Kombinationstherapien eine forcierte Diurese ab Dosierungen über 60 mg/m² KOF Cisplatin obligat [21]. Einmal pro Zyklus werden 37,5 g einer 10%igen Mannitol-Infusionslösung verabreicht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Keine	0,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	100,00 €
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,30 €
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €
Praxisklinische Betreuung mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	54,90 €
Praxisklinische Betreuung mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer 01511)	108,07 €
Praxisklinische Betreuung mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer 01512)	160,99 €
Pemetrexed Prä- und Begleitmedikation	
Dexamethason 2 × 4 mg pro Tag, oral	1,45 €
Folsäure 350–1.000 µg pro Tag, oral	0,11–0,23 €
Vitamin B12 1.000 µg pro Tag, i.m. alle drei Zyklen	0,74 €
Paclitaxel Prä- und Begleitmedikation	
Dexamethason 2 × 20 mg pro Tag, oral oder i.v.	6,13 €
Antihistaminikum Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v.	7,02 €
Ranitidin 50 mg pro Tag oder Cimetidin 300 mg i.v.	3,87 €
Cisplatin Prä- und Begleitmedikation	
Hydrierung mit 3–4,4 L pro Tag isotonische Kochsalzlösung	9,77–14,20 €
Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10% Mannitollösung	9,11 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.m.: Intramuskulär; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; L: Liter; mg: Milligramm; µg: Mikrogramm	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben der Tabelle wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2025), dem EBM (Stand 04. Quartal 2025) sowie der Hilfstaxe Anlage 3 bzw. dem Schiedsspruch der Gemeinsamen Schiedsstelle nach § 129 Abs. 8 SGB V vom 14. Oktober 2022 (Aktenzeichen 2 AP 44-22) zur Hilfstaxe entnommen [30-32].

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und

Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: 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 beziehungsweise 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	Keine	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Monotherapie mit Pembrolizumab			
Pembrolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50%	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 € (Q3W) oder 870,00 € (Q6W)
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	144,42 € (Q3W) oder 72,21 € (Q6W)
Monotherapie mit Atezolizumab ^a			
Atezolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Intravenöse Gabe	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2.610,00 € (Q2W) oder 1.740,00 € (Q3W) oder 1.300,00 € (Q4W)
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 € (Q2W, Q3W, Q4W)
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	208,33 € (Q2W) oder 136,12 € (Q3W) oder 99,60 € (Q4W)
		Subkutane Gabe	
		keine	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Monotherapie mit Cemiplimab			
Cemiplimab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50%	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	144,42 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie ^{b,c}			
Nivolumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
Ipilimumab		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	144,42 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	870,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	72,21 €
		Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)			16,60 €
Prä- und Begleitmedikation			
Dexamethason 2 × 4 mg pro Tag, oral			13,70 €
Folsäure 350 – 1.000 µg pro Tag, oral			7,98-15,96 €
Vitamin B12 1.000 µg pro Tag, i.m. alle drei Zyklen			0,74 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	200,00 €
Cisplatin		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	16,60 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	200,00 €
		Praxisklinische Betreuung mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer 01511)	216,14 €
		Prä- und Begleitmedikation	
		Hydrierung mit 3 – 4,4 L pro Tag isotonische Kochsalzlösung	23,50-32,58 €
Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10% Mannitollösung		18,22 €	
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ^b			
Pembrolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 € (Q3W) oder 870,00 € (Q6W)
Pemetrexed		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	144,42 € (Q3W) oder 72,21 € (Q6W)
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	144,42 €
		Prä- und Begleitmedikation	
	Dexamethason 2 × 4 mg pro Tag, oral	75,56 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Folsäure 350 – 1.000 µg pro Tag, oral	41,61-83,22 €
		Vitamin B12 1.000 µg pro Tag, i.m. alle drei Zyklen	4,28 €
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	144,42 €
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Praxisklinische Betreuung mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer 01511)	1.880,42 €
		Prä- und Begleitmedikation	
		Hydrierung mit 3–4,4 L pro Tag isotonische Kochsalzlösung	170,05-247,01 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10% Mannitollösung	158,51 €
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin ^{b,d}			
Atezolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Intravenöse Gabe	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2.610,00 € (Q2W) oder 1.740,00 € (Q3W) oder 1.300,00 € (Q4W)
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 € (Q2W, Q3W, Q4W)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	208,33 € (Q2W) oder 136,12 € (Q3W) oder 99,60 € (Q4W)
		<i>Subkutane Gabe</i>	
		Keine	
Bevacizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	40,90 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	127,82 €
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	400,00 € (4 Zyklen) oder 600,00 € (6 Zyklen)
		Praxisklinische Betreuung mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	219,60 € (4 Zyklen) oder 329,40 € (6 Zyklen)
		<i>Prä- und Begleitmedikation</i>	
		Dexamethason 2 × 20 mg pro Tag, oral oder i.v.	24,52 € (4 Zyklen) oder 31,39 € (6 Zyklen)
		Antihistaminikum Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v.	35,10 € (4 Zyklen) oder 52,65 € (6 Zyklen)
		Ranitidin 50 mg pro Tag oder Cimetidin 300 mg i.v.	19,37 € (4 Zyklen) oder 38,74 € (6 Zyklen)
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	400,00 € (4 Zyklen) oder 600,00 € (6 Zyklen)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	33,20 € (4 Zyklen) oder 49,80 € (6 Zyklen)
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin ^b			
Atezolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Intravenöse Gabe	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2.610,00 € (Q2W) oder 1.740,00 € (Q3W) oder 1.300,00 € (Q4W)
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 € (Q2W, Q3W, Q4W)
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	208,33 € (Q2W) oder 136,12 € (Q3W) oder 99,60 € (Q4W)
		Subkutane Gabe	
		Keine	
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.200,00 € (4 Zyklen) oder 1.800,00 € (6 Zyklen)
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	99,60 € (4 Zyklen) oder 149,40 € (6 Zyklen)
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	400,00 € (4 Zyklen) oder 600,00 € (6 Zyklen)
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	33,20 € (4 Zyklen) oder 49,80 € (6 Zyklen)
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ^e			
Cemiplimab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion;	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	144,42 €
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	144,42 €
		Prä- und Begleitmedikation	
		Dexamethason 2 × 4 mg pro Tag, oral	75,56 €
		Folsäure 350 – 1.000 µg pro Tag, oral	41,61-83,22 €
		Vitamin B12 1.000 µg pro Tag, i.m. alle drei Zyklen	4,28 €
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Praxisklinische Betreuung mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer (01510))	955,26 €
		Prä- und Begleitmedikation	
		Dexamethason 2 × 20 mg pro Tag, oral oder i.v.	81,51 €
		Antihistaminikum Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v.	122,15 €
		Ranitidin 50 mg pro Tag oder Cimetidin 300 mg i.v.	67,41 €
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	144,42 €
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Praxisklinische Betreuung mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer 01511)	1.880,42 €
		Prä- und Begleitmedikation	
		Hydrierung mit 3–4,4 L pro Tag isotonische Kochsalzlösung	170,05-247,01 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10% Mannitollösung	158,51 €
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie ^f			
Während der platinbasierten Chemotherapie			
Durvalumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	81,80 €
Tremelimumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	81,80 €
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.200 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	99,60 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	400,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	33,20 €
		Prä- und Begleitmedikation	
		Dexamethason 2 × 4 mg pro Tag, oral	17,37 €
		Folsäure 350–1.000 µg pro Tag, oral	9,58-19,15 €
		Vitamin B12 1.000 µg pro Tag, i.m. alle drei Zyklen	1,48 €
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	400,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	33,20 €
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	400,00 €
		Praxisklinische Betreuung mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer 01512)	643,96 €
		Prä- und Begleitmedikation	
		Hydrierung mit 3–4,4 L pro Tag isotonische Kochsalzlösung	46,99-65,15 €
	Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10% Mannitollösung	36,44 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
Nach platinbasierter Chemotherapie				
Durvalumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.000,00 €	
Tremelimumab		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	204,50 €	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €	
		Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.000,00 €
Pemetrexed		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	83,00 €	
		Prä- und Begleitmedikation		
		Dexamethason 2 × 4 mg pro Tag, oral	43,43 €	
		Folsäure 350–1.000 µg pro Tag, oral	32,03-64,07 €	
		Vitamin B12 1.000 µg pro Tag, i.m. alle drei Zyklen	2,21 €	
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel				
Carboplatin		Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 <50%	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
	Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)		144,42 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3.480,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	288,84 €
Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3.480,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	288,84 €
Docetaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	144,42 €
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Praxisklinische Betreuung mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer (01510))	955,26 €
		Prä- und Begleitmedikation	
		Dexamethason 2 × 20 mg pro Tag, oral oder i.v.	81,51 €
		Antihistaminikum Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v.	122,15 €
		Ranitidin 50 mg pro Tag oder Cimetidin 300 mg i.v.	67,41 €
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	1.740,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		parenteralen Zubereitung	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	144,42 €
		Prä- und Begleitmedikation	
		Dexamethason 2 × 4 mg pro Tag, oral	75,56 €
		Folsäure 350–1.000 µg pro Tag, oral	41,61-83,22 €
		Vitamin B12 1.000 µg pro Tag, i.m. alle drei Zyklen	4,28 €
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	5.220,00 €
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)		433,26 €	

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

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

c: 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.

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

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

f: Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie bei nicht-plattenepithelialem 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.

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.m.: Intramuskulär; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; L: Liter; mg: Milligramm; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PS: Performance Status; RET: Rearranged During Transfection; 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); µg: Mikrogramm

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: 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. Patienten- gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion	35.099,70-46.718,70 € <50 kg: 35.099,70 € ≥50 kg: 46.718,70 €	0,00 €	0,00 €	35.099,70-46.718,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Monotherapie mit Pembrolizumab</i>					
Pembrolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50%	81.438,79 € 81.438,79 € (Q3W) oder 81.438,79 € (Q6W)	72,21-144,42 € 144,42 € (Q3W) oder 72,21 € (Q6W)	870,00-1.740,00 € 1.740,00 € (Q3W) oder 870,00 € (Q6W)	82.381,00-83.323,21 € 83.323,21 € (Q3W) oder 82.381,00 € (Q6W)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<i>Monotherapie mit Atezolizumab^a</i>					
Atezolizumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 $\geq 50\%$ PD-L1 $< 50\%$	67.771,78-71.597,78 € 71.597,78 € (Q2W i.v.) oder 67.771,78 € (Q3W i.v.) oder 69.509,70 € (Q4W i.v.) oder 67.771,78 € (Q3W s.c.)	0,00-228,78 € 228,78 € (Q2W i.v.) oder 156,57 € (Q3W i.v.) oder 120,05 € (Q4W i.v.) oder 0,00 € (Q3W s.c.)	0,00-2.610,00 € 2.610,00 € (Q2W i.v.) oder 1.740,00 € (Q3W i.v.) oder 1.300,00 € (Q4W i.v.) oder 0,00 € (Q3W s.c.)	67.771,78-74.436,56 € 74.436,56 € (Q2W i.v.) oder 69.668,35 € (Q3W i.v.) oder 70.929,75 € (Q4W i.v.) oder 67.771,78 € (Q3W s.c.)
<i>Monotherapie mit Cemiplimab</i>					
Cemiplimab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 $\geq 50\%$	70.925,18 €	144,42 €	1.740,00 €	72.809,60 €
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie^{b,c}</i>					
Nivolumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 $\geq 50\%$ PD-L1 $< 50\%$	75.862,26 €	144,42 €	1.740,00 €	77.746,68 €
Ipilimumab		57.271,75 €	72,21 €	870,00 €	58.213,96 €
Pemetrexed		2.140,40 €	39,02-47,00 €	200,00 €	2.379,42-2.387,40 €
Carboplatin		992,00 €	16,60 €	200,00 €	1.208,60 €
Cisplatin		231,08 €	257,86-266,94 €	200,00 €	688,94-698,02 €
Nivolumab + Ipilimumab + Pemetrexed + Carboplatin		136.266,41 €	272,25-280,23 €	3.010,00 €	139.548,66-139.556,64 €
Nivolumab + Ipilimumab + Pemetrexed + Cisplatin		135.505,49 €	513,51-530,57 €	3.010,00 €	139.029,00-139.046,06 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimit- telkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ^b					
Pembrolizumab ^g	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	81.438,79 €	72,21- 144,42 €	870,00- 1.740,00 €	82.381,00- 83.323,21 €
Pemetrexed		18.622,18 €	265,87- 307,48 €	1.740,00 €	20.628,05- 20.669,66 €
Carboplatin		8.726,27 €	144,42	1.740,00 €	10.610,69
Cisplatin		2.010,40 €	2.208,98- 2.285,94 €	1.740,00 €	5.959,38- 6.036,34 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin		108.689,27 €	482,50- 596,32 €	4.350,00- 5.220,00 €	113.521,78- 114.505,60 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin		102.070,66 €	2.547,06- 2.737,85 €	4.350,00- 5.220,00 €	108.967,72- 110.028,51 €
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin ^{b,d}					
Atezolizumab ^h	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	67.771,78- 71.597,78 €	0,00- 228,78 €	0,00- 2.610,00 €	67.771,78- 74.436,56 €
Bevacizumab		16.782,30- 33.066,61 € 7,5 mg/kg: 16.782,30 € oder 15 mg/kg: 33.066,61 €	168,72 €	1.740,00 €	18.691,02- 34.975,33 € 7,5 mg/kg: 18.691,02 € oder 15 mg/kg: 34.975,33 €
Paclitaxel		4.353,36- 6.530,04 € 4 Zyklen: 4.353,36€ oder 6 Zyklen: 6.530,04 €	298,59 – 452,18 € 4 Zyklen: 298,59 € oder 6 Zyklen: 452,18 €	400,00- 600,00 € 4 Zyklen: 400,00 € oder 6 Zyklen: 600,00 €	5.051,95- 7.582,22 € 4 Zyklen: 5.051,95 € oder 6 Zyklen: 7.582,22 €
Carboplatin		1.983,68- 2.975,52 € 4 Zyklen: 1.983,68 € oder 6 Zyklen: 2.975,52 €	33,20- 49,80 € 4 Zyklen: 33,20 € oder 6 Zyklen: 49,80 €	400,00- 600,00 € 4 Zyklen: 400,00 € oder 6 Zyklen: 600,00 €	2.416,88- 3.625,32 € 4 Zyklen: 2.416,88 € oder 6 Zyklen: 3.625,32 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimit- telkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin		90.891,12- 114.169,95 €	500,51- 899,46 €	2.540,00- 5.550,00 €	93.931,63- 120.619,44 €
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin ^b					
Atezolizumab ^h	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	67.771,78- 71.597,78 €	0,00- 228,78 €	0,00- 2.610,00 €	67.771,78- 74.436,56 €
nab-Paclitaxel		9.786,00- 14.679,00 €	99,60- 149,40 €	1.200,00- 1.800,00 €	11.085,60- 16.628,40 €
Carboplatin		1.983,68- 2.975,52 € 4 Zyklen: 1.983,68 € oder 6 Zyklen: 2.975,52 €	33,20- 49,80 € 4 Zyklen: 33,20 € oder 6 Zyklen: 49,80 €	400,00- 600,00 € 4 Zyklen: 400,00 € oder 6 Zyklen: 600,00 €	2.416,88- 3.625,32 €
Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin		79.541,46- 89.252,30 €	132,80- 427,98 €	1.600,00- 5.010,00 €	81.274,26- 94.690,28 €
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ^e					
Cemiplimab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	70.925,18 €	144,42 €	1.740,00 €	72.809,60 €
Pemetrexed		18.621,48 €	265,87- 307,48 €	1.740,00 €	20.626,87- 20.668,96 €
Paclitaxel		16.630,40 €	1.226,32 €	1.740,00 €	19.596,72 €
Carboplatin		8.629,01 €	144,42 €	1.740,00 €	10.513,43 €
Cisplatin		2.010,40 €- 2.279,40 € 75 mg/m² KOF: 2.010,40 € oder 80 mg/m² KOF: 2.279,40 €	2.208,98- 2.285,94 €	1.740,00 €	5.959,38- 6.305,34 €
Cemiplimab + Pemetrexed + Carboplatin		98.175,67 €	554,71- 596,32 €	5.220,00 €	103.950,38- 103.991,99 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimit- telkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro
Cemiplimab + Pemetrexed + Cisplatin		91.557,06 €	2.619,27- 2.737,85 €	5.220,00 €	99.396,33- 99.514,91 €
Cemiplimab + Paclitaxel + Carboplatin		96.184,59 €	1.515,16 €	5.220,00 €	102.919,75 €
Cemiplimab + Paclitaxel + Cisplatin		89.834,98 €	3.579,72- 3.656,69 €	5.220,00 €	98.634,71- 98.711,67 €
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie ^f					
Während der platinbasierten Chemotherapie					
Durvalumab	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 ≥50% PD-L1 <50%	23.837,76 €	81,80 €	400,00 €	24.319,56 €
Tremelimumab		20.157,84 €	81,80 €	400,00 €	20.639,64 €
nab-Paclitaxel		9.786,00 €	99,60 €	1.200,00 €	11.085,60 €
Pemetrexed		4.280,80 €	61,62- 71,20 €	400,00 €	4.742,42- 4.752,00 €
Carboplatin		1.983,68 €	33,20 €	400,00 €	2.416,88 €
Cisplatin		462,16 €	727,39- 745,55 €	400,00 €	1.589,55- 1.607,71 €
Nach platinbasierter Chemotherapie					
Durvalumab		59.594,40 €	204,50 €	1.000,00 €	60.798,90 €
Tremelimumab		5.039,46 €	20,45 €	100,00 €	5.159,91 €
Pemetrexed		10.702,00 €	160,67- 192,71 €	1.000,00 €	11.862,67- 11.894,71 €
Durvalumab + Tremelimumab + Pemetrexed + Carboplatin		125.595,94 €	644,05- 685,66 €	3.700,00 €	129.939,99- 129.981,60 €
Durvalumab + Tremelimumab + Pemetrexed + Cisplatin		124.074,42 €	1.338,24- 1.398,01 €	3.700,00 €	129.112,66- 129.172,43 €
Durvalumab + Tremelimumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin		120.399,14 €	521,35 €	3.500,00 €	124.420,49 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimit- telkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel					
Carboplatin	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion; PD-L1 <50%	8.629,01 €	144,42 €	1.740,00 €	10.513,43 €
Vinorelbin		5.016,77- 6.263,30 €	288,84 €	3.480,00 €	8.785,61- 10.032,14 €
Gemcitabin		8.088,22 €	288,84 €	3.480,00 €	11.857,06 €
Docetaxel		8.527,22 €	144,42 €	1.740,00 €	10.411,64 €
Paclitaxel		16.630,40 €	1.226,33 €	1.740,00 €	19.596,73 €
Pemetrexed		18.621,48 €	265,87- 307,48 €	1.740,00 €	20.627,35- 20.668,96 €
nab-Paclitaxel		42.569,10 €	433,26 €	5.220,00 €	48.222,36 €
Carboplatin + Vinorelbin		13.645,78- 14.892,31 €	433,26 €	5.220,00 €	19.299,04- 20.545,57 €
Carboplatin + Gemcitabin		16.717,22 €	433,26 €	5.220,00 €	22.370,48 €
Carboplatin + Docetaxel		17.156,23 €	288,84 €	3.480,00 €	20.925,07 €
Carboplatin + Paclitaxel		25.259,41 €	1.370,74 €	3.480,00 €	30.110,15 €
Carboplatin + Pemetrexed		27.250,49 €	410,29- 451,90 €	3.480,00 €	31.140,78- 31.182,39 €
Carboplatin + nab- Paclitaxel		51.198,11 €	577,68 €	6.960,00 €	58.735,79 €
a: Nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥10% bei tumorinfiltrierenden Immunzellen oder unabhängig vom PD-L1-Status für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind. b: Nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 c: 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 Tumorphistologie angezeigt ist. d: Induktions- und Erhaltungsphase sind gemeinsam dargestellt, da gemäß Fachinformation von Atezolizumab und Bevacizumab keine Abweichung im Behandlungsmodus besteht. e: Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie bestehen aus Carboplatin oder Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Pemetrexed. f: Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie bei nicht-plattenepithelialem NSCLC bestehen aus Pemetrexed+Cisplatin oder Pemetrexed+Carboplatin und unabhängig von der Tumorphistologie 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 Tumorphistologie angezeigt sind. g: Die ausführliche Herleitung der Arzneimittelkosten und zusätzlichen GKV-Kosten für die beiden Dosierungsschemata (Q3W und Q6W) von Pembrolizumab ist der Darstellung der Pembrolizumab Monotherapie zu entnehmen.					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
h: 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 der Atezolizumab Monotherapie zu entnehmen. 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)					

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. 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. Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde nicht berücksichtigt, dass nicht alle NSCLC-Patienten vor Beginn einer systemischen Therapie auf den RET-Fusions-Status ihres Tumorgewebes getestet werden. Entsprechend sind die zu erwartenden Marktanteile von Selpercatinib nicht zuverlässig abzuschätzen.

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.

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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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 Behandlungsmodus und der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Für Informationen zu Preisen wurden die Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2025), der EBM und die Hilfstaxe des GKV-Spitzenverbands herangezogen [31, 33]. Die Berechnungen wurden in Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt [26].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2025.
2. Merck Sharp & Dohme. Fachinformation Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Oktober 2025.
3. Roche Pharma AG. Fachinformation Atezolizumab (TECENTRIQ®) 840 mg/1200 mg - Stand: Juni 2025.
4. Roche Pharma AG. Fachinformation Atezolizumab (TECENTRIQ®) SC 1875 mg - Stand: Oktober 2025.
5. Regeneron GmbH. Fachinformation Cemiplimab (LIBTAYO®) 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Juli 2025.
6. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Nivolumab (OPDIVO®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Mai 2025.
7. AstraZeneca AB. Fachinformation Durvalumab (IMFINZI®) 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2025.
8. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Ipilimumab (YERVOY®) 5mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Februar 2025.
9. Biosimilar Collaborations Ireland Limited. Fachinformation Bevacizumab (ABEVMY®) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: September 2024.
10. AstraZeneca AB. Fachinformation Tremelimumab (IMJUDO®) 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: August 2025.
11. Accord Healthcare GmbH. Fachinformation Vinorelbin Accord 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Juni 2023.
12. AqVida GmbH. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Januar 2025.
13. Hexal AG. Fachinformation Gemcitabin HEXAL 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Mai 2024.
14. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Oktober 2023.
15. Fresenius Kabi AG. Fachinformation Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Dezember 2024.
16. Fresenius Kabi AG. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: August 2022.
17. Bendalis GmbH. Fachinformation Paclitaxel Bendatax 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Februar 2023.
18. Ratiopharm. Fachinformation nab-Paclitaxel Pazenir 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion - Stand: Juni 2025.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Binimetinib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, fortgeschritten, BRAF-600E-Mutation, Kombination mit Encorafenib). Vom 20. März 2025. 2025. Verfügbar

- unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11315/2025-03-20_AM-RL-XII-XIIa_Binimetinib_D-1113_TrG.pdf. [Zugriff am: 30.07.2025]
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1009/AM-RL-VI-Off-label-2025-05-07.pdf>. [Zugriff am: 04.06.2025]
 21. Accord Healthcare GmbH. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: April 2023.
 22. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht (Mikrozensus 2021) 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>. [Zugriff am: 23.10.2025]
 23. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
 24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie) vom 15. Dezember 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5770/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_BAnz.pdf. [Zugriff am: 02.07.2025]
 25. Hikma Pharma GmbH. Fachinformation Carboplatin Hikma 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Januar 2023.
 26. Lilly Deutschland GmbH. Herleitungsschritte der Angaben im Abschnitt 3.3 des Moduls 3A im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib. 2025.
 27. Leitlinienprogramm Onkologie. S3 Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 4.0 – April 2025 AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL1_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2025-04.pdf. [Zugriff am: 25.07.2025]
 28. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non-small cell lung cancer, version 4.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2024;22(4):249-74.
 29. Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, Normanno N, Scoazec J-Y, Lacroix L, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. Annals of Oncology. 2021;32(3):337-50.
 30. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. Mai 2025. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/2025-05-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_35_EV.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
 31. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 4. Quartal 2025. 2025. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-4-ebm.pdf>. [Zugriff am: 31.10.2025]

32. LSG Berlin-Brandenburg. L 28 KR 428/22 KL ER: 20.06.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/entscheidungen/174090>. [Zugriff am: 04.06.2025]
33. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 15. Oktober 2024. 2024.

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 (Stand: April 2025) [1].

Diagnostik

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.

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

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 Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen. Die Dosisanpassungen sind in Tabelle 3-24 und in Tabelle 3-25 zusammengefasst.

Tabelle 3-24: 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 3-25: Empfohlene Dosisanpassungen bei unerwünschten Ereignissen

Unerwünschte Arzneimittelwirkung		Dosisanpassung
Erhöhung von ALT oder AST	Grad 3 oder Grad 4	- 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	• 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	• Bei einem QTcF-Intervall von >500 ms wird die Behandlung unterbrochen, bis das QTcF-Intervall <470 ms ist oder zum Ausgangswert zurückkehrt. • Fortsetzen der Selpercatinib-Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis.
	Grad 4	• Dauerhaftes Absetzen von Selpercatinib, wenn die QT-Verlängerung nach zwei Dosisreduktionen inakzeptabel bleibt oder der Patient Anzeichen oder Symptome einer schweren Arrhythmie zeigt.
Hypertonie	Grad 3	• Vor Beginn der Behandlung sollte der Blutdruck des Patienten kontrolliert sein. • Selpercatinib sollte bei klinisch relevanter Hypertonie vorübergehend abgesetzt werden, bis diese mit einer antihypertensiven Therapie kontrolliert ist. Wenn klinisch indiziert, kann die Selpercatinib-Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden.
	Grad 4	• Selpercatinib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn der klinisch signifikante Bluthochdruck nicht kontrolliert werden kann.
Hämorrhagische Ereignisse	Grad 3	• Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. Wiedereinnahme mit einer reduzierten Dosis. • Bei erneutem Auftreten von Ereignissen 3. Grades nach einer Dosisanpassung muss Selpercatinib dauerhaft abgesetzt werden.
	Grad 4	• Selpercatinib dauerhaft absetzen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkung		Dosisanpassung
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis	Grad 2	- Selpercatinib bis zum Abklingen aussetzen. - Wiedereinnahme mit einer reduzierten Dosis. - Selpercatinib bei rezidivierender ILD/Pneumonitis absetzen.
	Grad 3 oder Grad 4	Selpercatinib absetzen.
Andere Nebenwirkungen	Grad 3 oder Grad 4	- Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. Wiedereinnahme mit einer reduzierten Dosis. - Bei erneutem Auftreten von Ereignissen 4. Grades nach einer Dosisanpassung muss Selpercatinib dauerhaft abgesetzt werden.
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ms: Millisekunden; QTcF: QT Interval Corrected According to Fridericia's Formula Quelle: [1]		

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-positiven Tumoren, mit Ausnahme des RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms, verfügbar.

Selpercatinib ist für eine Behandlung von RET-mutiertem MTC und RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom bei Patienten ab 12 Jahren vorgesehen.

Zu RET-mutiertem MTC und RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom 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.

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

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 ausgeprägten 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]).

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen (SmPC Anhang IIC [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 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 (siehe Tabelle 3-26) [2].

Tabelle 3-26: Zusammenfassung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Keine	
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: • Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion (Abschnitt 4.4 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: • Empfehlungen zur Überwachung des Elektrokardiogramms (Abschnitt 4.4 der Fachinformation) • Empfehlungen zum Management einer Verlängerung des QT-Intervalls (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitt 4.4 und 4.6 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: • Empfehlungen für Frauen und Männer im gebärfähigen Alter (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Anomalien der Wachstumsfugen bei pädiatrischen Patienten	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitt 4.2 und 5.3 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: • Empfehlungen zur Überwachung der offenen Wachstumsfugen bei jugendlichen Patienten und zur Behandlung von Anomalien der Wachstumsfugen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
Fehlende Information	
Exposition und Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörungen	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation Eine klinische Pharmakologiestudie zur Untersuchung der Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Selpercatinib ist abgeschlossen. Die entsprechenden Daten zur Sicherheit und Pharmakokinetik sind in der Fachinformation beschrieben.
Exposition und Sicherheit bei Patienten mit kardiologischen Einschränkungen	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Nicht zutreffend
Quelle: [1, 3]	

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), siehe Tabelle 3-27 [2].

Tabelle 3-27: 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 Schilddrüsenkarzinom weiter zu bestätigen, hat der MAH die endgültigen Daten aus der Studie LIBRETTO-121 vorzulegen.	30. Juni 2025
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei der Behandlung von Patienten mit systemisch nicht vorbehandeltem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom weiter zu bestätigen, hat der MAH die endgültigen Daten aus der Kohorte 2 der zulassungsrelevanten Studie LIBRETTO-001 vorzulegen.	31. Dezember 2025
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei der Behandlung von Patienten mit anderen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren als NSCLC und Schilddrüsenkrebs weiter zu bestätigen, hat der MAH die endgültigen Daten von Patienten mit anderen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren als NSCLC und Schilddrüsenkrebs, die in der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 aufgenommen sind, vorzulegen	31. Dezember 2025
MAH: Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection Quelle: [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.

3.4.5 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 gegebenenfalls 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2025.
2. Eli Lilly Nederland B.V. EPAR Product Information Selpercatinib. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff am: 31.10.2025]
3. Eli Lilly and Company. EU Risk Management Plan (RMP) - Version 14.2 - Approval Date: 09 April 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/retsevmo-epar-risk-management-plan_en.pdf. [Zugriff am: 31.10.2025]

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-10 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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 RET-Genmutation (MTC) oder Fusion (alle anderen Tumorarten) sollte vor Beginn der Behandlung mit Selpercatinib durch einen validierten Test bestätigt werden. Seite 1, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung	ja
2	Überwachung auf pulmonale Symptome (enthalten in Versichertenpauschale)	Die Patienten sollten auf pulmonale Symptome überwacht werden, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten. Seite 2, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung	ja
3	Überprüfung Blutbild und Gerinnungsparameter • GPT (=ALT) (GOP 32070)	ALT und AST sollten vor Beginn der Selpercatinib-Therapie überprüft werden, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Behandlung, monatlich für	ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	GOT (=AST) (GOP 32069)	die nächsten 3 Monate der Behandlung und ansonsten wenn klinisch indiziert <i>Seite 2, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>	
4	Messen des Blutdrucks (enthalten in Versichertenpauschale)	Der Blutdruck des Patienten sollte vor und während der Selpercatinib-Behandlung überwacht [werden]. <i>Seite 2, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>	ja
5	EKG-Monitoring (enthalten in Versichertenpauschale) Quantitative Bestimmung von Elektrolyten - 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 3, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>	ja
6	Quantitative Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone - Freies Thyroxin (GOP 32320) - Freies Trijodthyronin (GOP 32321)	Alle Patienten sollten während der Behandlung mit Selpercatinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung beobachtet werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte während der Behandlung mit Selpercatinib in regelmäßigen Abständen überprüft werden. <i>Seite 3, 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; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: April 2025 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, 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 3-10 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-28 sind bereits vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet.

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

Stand: 4. Quartal 2025 [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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)
- Stand: 4. Quartal 2025. 2025. Verfügbar unter:

<https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-4-ebm.pdf>. [Zugriff am: 31.10.2025]

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-29: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
Nicht zutreffend.								
Gesamt								
In Prozent (%)								
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.