

Selpercatinib (RET-Fusions-positives NSCLC, Erstlinie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-159

Version: 1.0

Stand: 25.03.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2212

DOI: 10.60584/A25-159

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Selpercatinib (RET-Fusions-positives NSCLC, Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

18.12.2025

Interne Projektnummer

A25-159

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-159>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-Fusions-positives NSCLC, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-159>.

Schlagwörter

Selpercatinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT04194944

Keywords

Selpercatinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT04194944

Medizinisch-fachliche Beratung

- Sebastian Sohrab, Neudorfer Lungenpraxis, Duisburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alexander Steimle
- Katharina Frangen
- Tatjana Hermanns
- Christopher Kunigkeit
- Ana Liberman
- Katrin Nink
- Katherine Rascher
- Veronika Schneck
- Felix Schwarz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 3
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Selpercatinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

In der vorliegenden Bewertung ist ausschließlich die Erstlinienbehandlung relevant. Erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, waren Gegenstand einer früheren Bewertung [1].

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.12.2025 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2022 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 15.12.2022 eine Befristung des Beschlusses bis zum 31.12.2025 aus [2]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Selpercatinib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Selpercatinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Selpercatinib wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) unter der Auflage zugelassen, weitere klinische Daten, insbesondere aus der Studie LIBRETTO-431, zur Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib vorzulegen [3]. Vor diesem Hintergrund hat der G-BA den Beschluss befristet, um die erwarteten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-431 in eine erneute Nutzenbewertung einbeziehen zu können [4]. Für die Nutzenbewertung nach Befristung sollten Daten der Phase-III-Studie LIBRETTO-431 (J2G-MC-JZJC) vorgelegt werden, deren finaler klinischer Studienbericht zum Zeitpunkt des Beschlusses für den 31.12.2024 erwartet wurde.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [5]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Sohrab, Sebastian	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.15
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.17
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.17
I 3.2 Studiencharakteristika	I.18
I 3.3 Bewertung der vom pU vorgelegte Daten.....	I.28
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.34
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.35
I 6 Literatur.....	I.37
I Anhang A Suchstrategien.....	I.40
I Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum Gesamtüberleben.....	I.41
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.44

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib	I.6
Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib	I.15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie.....	I.17
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. platinbasierte Chemotherapie + Pemetrexed ± Pembrolizumab.....	I.19
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. platinbasierte Chemotherapie ± Pembrolizumab	I.21
Tabelle 8: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.35
Tabelle 9: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. platinbasierte Chemotherapie + Pembrolizumab, vorgelegte Teilpopulation.....	I.41
Tabelle 10: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zu Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. platinbasierte Chemotherapie + Pembrolizumab, vorgelegte Teilpopulation	I.42

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Fläche unter der Kurve
BICR	Verblindete unabhängige zentrale Überprüfung
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RET	Rearranged during Transfection
SGB	Sozialgesetzbuch
TPS	Tumor Proportion Score
UE	unerwünschtes Ereignis
ZNS	Zentralnervensystem

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.12.2025 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. In diesem Verfahren hat der G-BA den Beschluss bis zum 31.12.2025 befristet. Hintergrund hierfür war, dass Selpercatinib von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) unter der Auflage zugelassen wurde, weitere klinische Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorzulegen, insbesondere aus der Studie LIBRETTO-431, deren finaler klinischer Studienbericht zum Zeitpunkt des Beschlusses für den 31.12.2024 erwartet wurde.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Rearranged-during-Transfection (RET)-Fusions-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ^{b, c, d} , die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden		
1	mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage oder ▪ 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
2	mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	Individualisierte Therapie ^e unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ▪ Atezolizumab als Monotherapie^f ▪ 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^{g, h} ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine weitere molekular stratifizierte Therapie in Betracht kommt.</p> <p>c. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass alle Patienten mit RET-Fusion eine Adenokarzinom-Histologie aufweisen.</p> <p>d. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht.</p> <p>e. Gemäß dem G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der Komorbiditäten und der Risikofaktoren für eine Immuntherapie getroffen.</p> <p>f. Kommt gemäß Fachinformation nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage.</p> <p>g. Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed</p> <p>h. vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [6]</p>		

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection		

Der G-BA beschreibt zudem, dass bei Vorliegen geeigneter Daten aus direkt vergleichenden Studien eine die jeweiligen Patientengruppen zusammenfassende Darstellung als Hauptanalyse erfolgen soll. In diesem Fall sollen vollständige Subgruppenanalysen mit den Merkmalen der zusammengefassten Patientengruppen dargelegt werden.

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und definiert entsprechend 2 Fragestellungen.

Der pU bearbeitet die beiden Fragestellungen der vorliegenden Bewertung nicht separat, sondern gemeinsam. Dies ist in der vorliegenden Datensituation nicht sachgerecht und wird in folgenden Abschnitten näher erläutert.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Übereinstimmend mit dem pU wird in die vorliegende Nutzenbewertung die Studie LIBRETTO-431 eingeschlossen. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden, zu treffen.

Dies ist darin begründet, dass der für die Nutzenbewertung relevante Datenschnitt vom 01.05.2024 nicht vollständig vorgelegt wurde. Zudem sind die Daten unzureichend aufbereitet. Das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig. Im Folgenden wird zunächst die Studie LIBRETTO-431 beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten begründet.

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung wird für beide Fragestellungen die Studie LIBRETTO-431 eingeschlossen.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Selpercatinib mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab (im Folgenden bezeichnet als „platinbasierte Chemotherapie ± Pembrolizumab“). In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem RET-Fusions-positiven NSCLC im Stadium IIIB, IIIC oder IV mit überwiegend nicht plattenepithelialer Histologie, für die eine radikale Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommt. Die Patientinnen und Patienten durften zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. Eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie war erlaubt, sofern sie mindestens 6 Monate vor Randomisierung beendet wurde. Zudem durften bei Randomisierung keine symptomatischen Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS) vorhanden sein. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2.

Vor der Randomisierung wurde in der Studie LIBRETTO-431 vom Prüfarzt / von der Prüfarztin für jeden Patienten / jede Patientin bestimmt, ob bei Randomisierung in den Kontrollarm eine Behandlung mit Pembrolizumab geeignet wäre. Laut statistischem Analyseplan sollten maximal 20 % Patientinnen und Patienten, für die Pembrolizumab nicht geeignet ist, in die Studie eingeschlossen werden. Dabei wurden vorab medizinische Gründe definiert, die gegen eine Behandlung mit Pembrolizumab sprechen. Dazu zählten u. a. eine Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung oder interstitiellen Pneumonitis, eine aktive Autoimmunerkrankung, Erkrankungen oder Behandlungen innerhalb der vergangenen 2 Jahre mit potenzieller Beeinträchtigung des Immunsystems sowie die Anwendung dauerhaft eingesetzter Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva in supraphysiologischer Dosierung (z. B. > 10 mg Prednison pro Tag oder äquivalente Dosen).

In die Studie LIBRETTO-431 wurden insgesamt 261 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Selpercatinib (N = 159) oder einer platinbasierten Chemotherapie ± Pembrolizumab randomisiert (N = 102). Im Vergleichsarm wurden 83 Patientinnen und Patienten einer Kombinationstherapie aus platinbasierter Chemotherapie + Pembrolizumab zugeteilt und 19 Patientinnen und Patienten ausschließlich einer platinbasierten Chemotherapie.

Die Behandlung im Interventionsarm sowie im Vergleichsarm erfolgte in der Studie überwiegend entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis eine Krankheitsprogression durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (BICR) bestätigt wurde, eine inakzeptable Toxizität auftrat oder bis zum Tod. Für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms bestand nach Feststellung der radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 die Option Selpercatinib zu erhalten.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Eignung der eingesetzten Vergleichstherapie für die Bewertung

Fragestellung 1 (PD-L1 \geq 50 %)

Die eingesetzte Kombination aus Pembrolizumab mit platinbasierter Chemotherapie entspricht für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Tumor-Expressionstatus \geq 50 % und einem ECOG-PS \leq 1 der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung 2 (PD-L1 $<$ 50 %)

In der Studie LIBRETTO-431 standen nicht alle vom G-BA genannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung. Allerdings bestand in der Studie eine Auswahlmöglichkeit zwischen einer platinhaltigen Chemotherapie und der Kombination aus platinhaltiger Chemotherapie mit einem Immuncheckpointinhibitor (Pembrolizumab). Die Therapieentscheidung erfolgte patientenindividuell nach vorab prädefinierten Kriterien wie den Komorbiditäten und Risikofaktoren für eine Immuntherapie.

Insgesamt entsprechen die in der Studie LIBRETTO-431 eingesetzte Vergleichstherapien den von G-BA genannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und erfüllen hinreichend den individualisierten Therapieansatz.

Datenschnitte

Für die Studie LIBRETTO-431 wurden 2 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 01.05.2023: präspezifizierter Datenschnitt für die Interimsanalyse, geplant nach 93 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommt, durchgeführt nach 98 PFS-Ereignissen.
- 2. Datenschnitt vom 01.05.2024: von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) post hoc angeforderter Datenschnitt.

Zusätzlich führt der pU am 08.05.2024 zu unerwünschten Ereignissen Auswertungen für den jährlichen Safety Update durch.

Der pU stellt in Modul 4 A den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 01.05.2023 vollständig dar. Zum aktuellen 2. Datenschnitt vom 01.05.2024, welcher auf Anforderung der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA durchgeführt wurde, legt der pU ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pU im Rahmen des jährlichen Safety Updates durchgeführte Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen vom 08.05.2024 vor.

Damit liegen für das Gesamtüberleben und Nebenwirkungen aktuelle Auswertungen vor, jedoch liegen keine Auswertungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (PD-L1 $\geq 50\%$ vs. $< 50\%$) vor, auch nicht in Form von Subgruppenanalysen. Aktuelle Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität fehlen gänzlich.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Insgesamt sind für die Nutzenbewertung Auswertungen zum aktuellsten, 2. Datenschnitt vom 01.05.2024 relevant. Diese wurden vom pU nicht vollständig vorgelegt, das Dossier des pU ist somit inhaltlich unvollständig.

Vom pU vorgelegte Teilpopulation für beide Fragestellungen

Für die Bildung der vorgelegten Teilpopulation wendet der pU mehrere Kriterien an. Die Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten,

- 1) für die vor Randomisierung festgelegt wurde, dass sie bei Zuteilung zum Vergleichsarm Pembrolizumab (in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) erhalten würden, sowie
- 2) ein Körpergewicht von ≥ 50 kg und
- 3) einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufwiesen.

Die Selektionskriterien des pU sind für beide Fragestellungen geeignet, die relevanten Patientinnen und Patienten aus der Gesamtpopulation der Studie LIBRETTO-431 zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellungen zu selektieren.

Vorgelegte Teilpopulation ist für die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen von Selpercatinib für die jeweiligen Fragestellungen nicht geeignet

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet formuliert der G-BA 2 Fragestellungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (siehe Tabelle 4). Dabei werden Patientinnen und Patienten mit einem PD-L1-Tumor-Expressionsstatus $\geq 50\%$ sowie $< 50\%$ unterschieden. Der G-BA gibt dazu an, dass bei Vorliegen geeigneter Daten aus direkt vergleichenden Studien eine die jeweiligen Patientengruppen zusammenfassende Darstellung als Hauptanalyse erfolgen soll. In diesem Fall sollen entsprechende Subgruppenanalysen mit den Merkmalen der zusammengefassten Patientengruppen durchgeführt werden.

Der pU legt für beide Fragestellungen Auswertungen zu einer gemeinsamen Population inklusive verschiedener Subgruppenanalysen nach dem Merkmal PD-L1-Tumor-Expressionsstatus vor. Die vom pU vorgelegte Patientenpopulation wird für die Beantwortung der vorliegenden 2 Fragestellungen als nicht relevant eingeschätzt. Vielmehr sind die nach PD-

L1-Tumor-Expressionsstatus $\geq 50\%$ bzw. $< 50\%$ getrennten Teilpopulationen relevant für die Bewertung der einzelnen Fragestellungen. Die Gründe werden im Folgenden erläutert.

Anhand verfügbarer Daten aus Studien zur Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und Pemetrexed zur Behandlung des NSCLC (KEYNOTE-021, KEYNOTE-189 und KEYNOTE-671) ergeben sich Indizien, dass der PD-L1-Tumor-Expressionsstatus ($\geq 50\%$ vs. $< 50\%$) potenziell prädiktiv für die Ergebnisse der Behandlung mit dem Immuncheckpointinhibitor Pembrolizumab sein könnte, da sich in allen zitierten Studien konsistent ein größerer Effekt (bspw. für das Gesamtüberleben) von Pembrolizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie in der Subgruppe mit PD-L1-Tumor-Expressionsstatus $\geq 50\%$ im Vergleich zur Subgruppe mit PD-L1 $< 50\%$ zeigt. Inwiefern sich diese Effekte auch in der vorliegenden Studie zeigen, lässt sich anhand der vorgelegten Subgruppenanalysen nicht hinreichend sicher beurteilen. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass bei 43,1 % der Patientinnen und Patienten aufgrund fehlender oder nicht hinreichend spezifischer Angaben zum PD-L1-Tumor-Expressionsstatus keine Zuordnung zu einer der beiden Subgruppen möglich ist (siehe dazu Beschreibung der Teilpopulationen am Beginn des Abschnitts I 3.3.) und damit nur insgesamt 107 Patientinnen und Patienten mit eindeutiger Zuteilung zu einer der Fragestellungen für die Subgruppenanalysen zur Verfügung stehen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben (Tabelle 10, I Anhang B) bei Patientinnen und Patienten mit kategorisierbarem PD-L1-Tumor-Expressionsstatus sind jedoch konsistent mit denen in den oben zitierten Studien und stützen die Annahme, dass der PD-L1-Tumor-Expressionsstatus prädiktiv sein könnte. Diese Beobachtungen sind konsistent mit der vom G-BA vorgenommene Aufteilung in 2 Fragestellungen, für deren Beantwortung jeweils Auswertungen getrennt nach dem PD-L1-Tumor-Expressionsstatus erforderlich sind. Grundsätzlich könnten in der vorliegenden Situation die vorgelegten Subgruppenanalysen für die Bewertung in den jeweiligen Fragestellungen herangezogen werden, wobei hier nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden können, für die eine entsprechende Bestimmung des PD-L1-Tumor-Expressionsstatus vorliegt und damit eine Zuordnung zu den jeweiligen Fragestellungen möglich ist. Derartige Analysen hat der pU zwar vorgelegt, allerdings nicht für den relevanten Datenschnitt vom 01.05.2024.

Abschließende Einschätzung und Konsequenzen

Die vom pU vorgelegten Auswertungen der grundsätzlich relevanten Studie LIBRETTO-431 sind aus folgenden Gründen für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib in beiden Fragestellungen nicht geeignet:

- Die vorgelegten Daten sind inhaltlich unvollständig. So sind Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten für den aktuellsten und von der FDA angeforderten Datenschnitt vom 01.05.2024 erforderlich. Im Dossier des pU fehlen insbesondere Auswertungen zu Endpunkten der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Des Weiteren fehlen für diesen Datenschnitt für alle Endpunkte Auswertungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus ($\geq 50\%$ bzw. $< 50\%$), einschließlich der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.
- Der pU hat Auswertungen für eine gemeinsame Teilpopulation für beide Fragestellungen vorgelegt. Die vorliegende Bewertung erfolgt getrennt nach den Fragestellungen des G-BA. Für eine adäquate Aufbereitung wären für den relevanten Datenschnitt von 01.05.2024 getrennte Auswertungen nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (mindestens als Subgruppenanalysen) für alle patientenrelevanten Endpunkte erforderlich. Dies betrifft auch die UE-Auswertungen zum Safety Update vom 08.05.2024. Darüber hinaus sind weitere fragestellungsbezogene Angaben erforderlich, wie Angaben zu den Patientencharakteristika, Beobachtungsdauern und Folgetherapien. Dabei können nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, für die eine eindeutige Zuordnung zu einer der beiden Fragestellung möglich ist.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies gilt für beide Fragestellungen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Selpercatinib.

Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ^{b, c, d} , die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden			
1	mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ 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) 	Zusatznutzen nicht belegt
2	mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Individualisierte Therapie^e unter Auswahl von ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ▪ Atezolizumab als Monotherapie^f ▪ 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^{g, h} ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine weitere molekular stratifizierte Therapie in Betracht kommt.</p> <p>c. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass alle Patienten mit RET-Fusion eine Adenokarzinom-Histologie aufweisen.</p> <p>d. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht.</p> <p>e. Gemäß dem G-BA wird Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der Komorbiditäten und der Risikofaktoren für eine Immuntherapie getroffen.</p> <p>f. Kommt gemäß Fachinformation nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage.</p> <p>g. Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed</p> <p>h. vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Rearranged-during-Transfection (RET)-Fusions-positiven nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ^{b, c, d} , die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden		
1	mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage oder ▪ 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
2	mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	Individualisierte Therapie ^e unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ▪ Atezolizumab als Monotherapie^f ▪ 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^{g, h} ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine weitere molekular stratifizierte Therapie in Betracht kommt. c. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass alle Patienten mit RET-Fusion eine Adenokarzinom-Histologie aufweisen. d. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. e. Gemäß dem G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der Komorbiditäten und der Risikofaktoren für eine Immuntherapie getroffen. f. Kommt gemäß Fachinformation nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage. g. Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed h. vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [6]</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection</p>		

Der G-BA beschreibt zudem, dass bei Vorliegen geeigneter Daten aus direkt vergleichenden Studien eine die jeweiligen Patientengruppen zusammenfassende Darstellung als Hauptanalyse erfolgen soll. In diesem Fall sollen vollständige Subgruppenanalysen mit den Merkmalen der zusammengefassten Patientengruppen dargelegt werden.

Der pharmazeutischen Unternehmer (pU) folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und definiert entsprechend dieser Festlegung 2 Fragestellungen.

Jedoch bearbeitet der pU die beiden Fragestellungen der vorliegenden Bewertung nicht separat, sondern gemeinsam. Dies ist nicht sachgerecht und wird in Abschnitt I 3.3 näher erläutert.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Die Bewertung erfolgt getrennt nach den Fragestellungen des G-BA, die Darstellung erfolgt jedoch jeweils für beide Fragestellungen in gemeinsamen Abschnitten.

Im Folgenden wird Fragestellung 1 abgekürzt als „PD-L1 $\geq 50\%$ “ bezeichnet, Fragestellung 2 als „PD-L1 $< 50\%$ “.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Selpercatinib (Stand zum 14.10.2025)
- bibliografische Recherche zu Selpercatinib (letzte Suche am 14.10.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Selpercatinib (letzte Suche am 14.10.2025)

Suche auf der Internetseite des G-BA zu Selpercatinib (letzte Suche am 14.10.2025)

- Suche in Studienregistern zu Selpercatinib (letzte Suche am 16.01.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird für beide Fragestellungen die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. zweckmäßige Vergleichstherapie^a

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431 ^d)	ja	ja	nein	ja [7]	ja [8-10]	ja [11,12]

a. der Studienpool gilt für beide Fragestellungen gemäß der Darstellung in Tabelle 4
 b. Studie, für die der pU Sponsor war
 c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool der Nutzenbewertung umfasst für beide Fragestellungen der vorliegenden Bewertung die RCT LIBRETTO-431 und stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Die Studie LIBRETTO-431 wird für beide vorliegenden Fragestellungen grundsätzlich als relevant eingestuft. Sie wird daher in die Nutzenbewertung eingeschlossen und nachfolgend charakterisiert. Allerdings sind die im Dossier vom pU vorgelegten Ergebnisse der Studie inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet. Eine adäquate Bewertung der Studiendaten ist daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-431 insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe Abschnitt Datenschnitte in I 3.2).

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. platinbasierte Chemotherapie^a + Pemetrexed ± Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
LIBRETTO-431	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC mit RET-Fusion ^{c, d, e} <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stadium IIIB, IIIC oder IV ▪ überwiegend nicht plattenepitheliale Histologie^f ▪ ohne vorangegangene systemische Therapie^g ▪ ECOG-PS ≤ 2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selpercatinib (N = 159) ▪ Platinbasierte Chemotherapie^a+ Pemetrexed ± Pembrolizumab (N = 102) <p>vom pU vorgelegte Teilpopulation^h:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Selpercatinib (n = 115) ▪ Platinbasierte Chemotherapie^a + Pemetrexed + Pembrolizumab (n = 73) 	<p>Screening: bis zu 28 Tage</p> <p>Behandlungⁱ: Carboplatin / Cisplatin max. 4 Zyklen; Pembrolizumab max. 35 Zyklen; Selpercatinib, Pemetrexed fortlaufend oder bis Krankheitsprogression^j, nicht akzeptabler Toxizität, Entscheidung der Prüffärztin / des Prüfarztes oder der Patientin / des Patienten</p> <p>Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung, Loss to Follow-up oder Studienende</p>	<p>103 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ukraine</p> <p>03/2020^k–laufend</p> <p>Datenschnitte^l: 01.05.2023^m 01.05.2024ⁿ</p>	<p>primär: PFS</p> <p>sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. platinbasierte Chemotherapie^a + Pemetrexed ± Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
<p>a. bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>c. nachgewiesen im Tumorgewebe mittels PCR oder NGS oder alternativ aus Blut mittels NGS</p> <p>d. ohne weitere onkogene Treibermutationen, sofern bekannt</p> <p>e. für die eine radikale Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommt</p> <p>f. Eine plattenepitheliale und / oder gemischte kleinzellige / nicht kleinzellige Histologie ist nicht zulässig.</p> <p>g. Eine vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Behandlung war nur erlaubt, wenn diese mehr als 6 Monate vor Randomisierung abgeschlossen wurde.</p> <p>h. Patientinnen und Patienten, für die gemäß Einschätzung der Prüferärztin / des Prüferarztes (vor der Randomisierung) eine Therapie mit Pembrolizumab potenziell infrage kommt und mit ECOG-PS ≤ 1 und mit Körpergewicht ≥ 50 kg.</p> <p>i. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm haben nach einem Behandlungsabbruch aufgrund von radiologischer Krankheitsprogression (RECIST 1.1 gemäß BICR) die Möglichkeit eine Therapie mit Selpercatinib zu erhalten, sofern sie gemäß Einschätzung der Prüferärztin / des Prüferarztes die im Studienprotokoll definierten Kriterien für einen Therapiewechsel zu Selpercatinib erfüllen.</p> <p>j. Ein Fortsetzen der Studienbehandlung war auch nach radiografischer Krankheitsprogression im Einzelfall möglich, wenn gemäß Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes und Zustimmung des Sponsors weiterhin ein klinischer Nutzen bestand.</p> <p>k. Diskrepanz zwischen Angaben in Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus dem Studienbericht im Modul 5.</p> <p>l. Zusätzlich zu den angegebenen Datenschnitten wurde am 08.05.2024 ein Safety Follow-up durchgeführt</p> <p>m. Geplant nach dem Auftreten von ca. 93 PFS-Ereignissen bei Patientinnen und Patienten, für die Pembrolizumab infrage kam. Durchgeführt nach dem Auftreten von 98 PFS-Ereignissen.</p> <p>n. post hoc von der FDA angeforderter Datenschnitt</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FDA: Food and Drug Administration; ITT: Intention to treat; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NGS: Next Generation Sequencing; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, PCR: Polymerase Kettenreaktion; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; RET: Rearranged During Transfection; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. platinbasierte Chemotherapie^a ± Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
LIBRETTO-431	Selpercatinib 160 mg, 2-mal täglich, oral	<p>platinbasierte Chemotherapie für maximal 4 Zyklen (jeweils an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin AUC von 5 mg/ml/min (maximal 750 mg) i. v. oder ▪ Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v. <p>+</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>+/-</p> <p>Pembrolizumab^b 200 mg i. v. an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus für maximal 35 Zyklen</p> <hr/> <p>Dosisanpassungen:</p> <p><i>Selpercatinib</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisunterbrechung/-verzögerung (≤ 28 Tage) bei Auftreten von Toxizität erlaubt ▪ maximal 2 Dosisreduktionen^c bei Auftreten von Toxizität erlaubt^d ▪ Behandlungsabbruch bei Auftreten von ILD / Pneumonie (≥ Grad 3), wiederkehrender klinisch signifikanter Hypersensitivität oder erhöhten Leberwerten^e (≥ Grad 3) <p><i>Platinbasierte Chemotherapie / Pemetrexed / Pembrolizumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen (maximal 2 Dosisreduktionen pro Wirkstoff) und -verzögerungen bei den Chemotherapiekomponenten gemäß Einschätzung des Prüfarztes / der Prüfarztin und der jeweils gültigen lokalen Fachinformation erlaubt. Für Pembrolizumab keine Dosisreduktion erlaubt. ▪ Behandlungsabbruch^f, Dosisunterbrechung/-verzögerung aufgrund von Toxizität erlaubt (Cisplatin / Carboplatin / Pemetrexed: maximal 21 Tage, einzelne oder alle Komponenten; Pembrolizumab: maximal 12 Wochen)

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. platinbasierte Chemotherapie^a ± Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine vorangegangene systemische Therapie (Chemotherapie, Immuntherapie oder Biologika) für metastasierte Erkrankung^g ▪ palliative Strahlentherapie ≤ 1 Woche oder jegliche Strahlentherapie der Lunge (Dosis > 30 Gy) ≤ 6 Monaten vor der 1. Dosis der Studienmedikation ▪ Immunsuppressiva (≤ 1 Woche vor der 1. Dosis der Studienmedikation) <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für Cisplatin: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hydrierungstherapie gemäß lokalem Standard unmittelbar vor und nach der Behandlung ▫ antiemetische Therapie gemäß lokalen Leitlinien und Zulassung ▪ für Carboplatin: <ul style="list-style-type: none"> ▫ antiemetische Therapie gemäß lokalen Leitlinien und Zulassung ▪ Pemetrexed: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Folsäure und Vitamin B12 gemäß Pemetrexed-Fachinformation ▫ Kortikosteroide (äquivalent zu 4 mg Dexamethason) p. o., 2-mal täglich, 1 Tag vor bis 1 Tag nach Pemetrexed-Gabe <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Antikrebstherapie, Immunsuppressiva, sonstige Prüfpräparate ▪ chronische Behandlung mit Steroiden^h (> 7 Tage) ▪ Begleitmedikationen, die eine QTc-Verlängerung verursacht ▪ NSAR: 2 Tage bevor bis 2 Tage nach Pemetrexed-Gabe; Langzeit wirksame NSAR: 5 Tage bevor bis 2 Tage nach Pemetrexed-Gabe 	
<p>a. bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, für die gemäß Einschlusskriterien eine Therapie mit Pembrolizumab geeignet ist.</p> <p>c. Dosisreduktion in folgenden Stufen: 120 mg (Stufe -1), 80 mg (Stufe -2), jeweils 2-mal täglich.</p> <p>d. Behandlungsabbruch bei > 2 Dosisreduktionen</p> <p>e. Gilt für erhöhte Leberwerte ≥ CTCAE-Grad 3 unter der reduzierten Dosis von 40 mg Selpercatinib zweimal täglich.</p> <p>f. Sofern die Toxizität nach Ermessen der Prüfvärztin / des Prüfarztes auf einen einzelnen Wirkstoff zurückzuführen ist, Abbruch dieses einzelnen Wirkstoffs. Ein Wechsel zwischen Cisplatin und Carboplatin ist bei Auftreten von Toxizität erlaubt. Zudem kann aufgrund von Toxizität die platinbasierte Chemotherapie und / oder Pemetrexed abgebrochen werden und die Therapie mit Pembrolizumab fortgesetzt werden oder umgekehrt.</p> <p>g. Eine vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Behandlung war nur erlaubt, wenn diese mehr als 6 Monate vor Randomisierung abgeschlossen wurde.</p> <p>h. Ausgenommen zur Behandlung von immunvermittelten UEs oder Hirnmetastasen. Die zeitweise Anwendung von inhalativen Steroiden zur Asthmabehandlung und lokale Steroidinjektionen sowie die topische, ophthalmologische oder intranasale Anwendung ist erlaubt. Steroid-Ersatzdosen (z. B. Prednison 10 mg/Tag) sind ebenfalls erlaubt.</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; p. o.: peroral; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Studiendesign

Bei der Studie LIBRETTO-431 handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Selpercatinib mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab (im Folgenden bezeichnet als „platinbasierte Chemotherapie ± Pembrolizumab“). In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem RET-Fusions-positiven NSCLC im Stadium IIIB, IIIC oder IV mit überwiegend nicht plattenepithelialer Histologie, für die eine radikale Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommt. Die Patientinnen und Patienten durften zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. Eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie war erlaubt, sofern sie mindestens 6 Monate vor Randomisierung beendet wurde. Zudem durften bei Randomisierung keine symptomatischen Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS) vorhanden sein. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2.

Vor der Randomisierung wurde in der Studie LIBRETTO-431 vom Prüfarzt / von der Prüffärztin für jeden Patienten / jede Patientin bestimmt, ob bei Randomisierung in den Kontrollarm eine Behandlung mit Pembrolizumab geeignet wäre. Laut statistischem Analyseplan sollten maximal 20 % Patientinnen und Patienten, für die Pembrolizumab nicht geeignet ist, in die Studie eingeschlossen werden. Dabei wurden vorab medizinische Gründe definiert, die gegen eine Behandlung mit Pembrolizumab sprechen. Dazu zählten u. a. eine Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung oder interstitiellen Pneumonitis, eine aktive Autoimmunerkrankung, Erkrankungen oder Behandlungen innerhalb der vergangenen 2 Jahre mit potenzieller Beeinträchtigung des Immunsystems sowie die Anwendung dauerhaft eingesetzter Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva in supraphysiologischer Dosierung (z. B. > 10 mg Prednison pro Tag oder äquivalente Dosen). Für die Entscheidung, ob im Vergleichsarm Cisplatin oder Carboplatin als Platinkomponente der Chemotherapie eingesetzt wird, waren in den Studienunterlagen keine Kriterien festgelegt.

In die Studie LIBRETTO-431 wurden insgesamt 261 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Selpercatinib (N = 159) oder einer platinbasierten Chemotherapie ± Pembrolizumab randomisiert (N = 102). Im Vergleichsarm wurde 83 Patientinnen und Patienten eine Kombinationstherapie aus platinbasierter Chemotherapie + Pembrolizumab als geeignete Therapie zugeteilt und 19 Patientinnen und Patienten ausschließlich eine platinbasierte Chemotherapie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Eignung einer Pembrolizumab-Therapie, geografischer Region (Ostasien vs. Nicht Ostasien) und dem Vorhandensein von Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS) (ja vs. nein vs. unbekannt).

Die Behandlung im Interventionsarm sowie im Vergleichsarm erfolgte in der Studie überwiegend entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Abweichend von der Fachinformation zu Selpercatinib erhielten jedoch alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm unabhängig vom Körpergewicht eine Dosis von 160 mg 2-mal täglich. Laut Fachinformation wird für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg hingegen eine reduzierte Dosis von 120 mg 2-mal täglich empfohlen [13]. Auf Basis der verfügbaren Angaben lässt sich abschätzen, dass etwa 10 % der Behandelten in der Gesamtpopulation ein Körpergewicht < 50 kg aufwiesen und somit eine zu hohe Dosierung erhalten haben. Weiterhin war die Behandlung mit Pembrolizumab in der Studie auf maximal 35 Zyklen (etwa 2 Jahre) begrenzt. Eine entsprechende Begrenzung der Behandlungsdauer ist in der Fachinformation zu Pembrolizumab jedoch nicht vorgesehen [14]. Gemäß Angaben in den Studienunterlagen haben 25 % der Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation in der Studie mindestens 32 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab erhalten. Es liegen aber keine Angaben dazu vor, wie viele ihre Therapie aufgrund der Beschränkung auf 35 Zyklen abgebrochen haben. Der pU begründet die Beschränkung der Behandlungsdauer nicht. Daten aus einer retrospektiven Kohortenstudie deuten jedoch darauf hin, dass eine Fortführung der Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie über 2 Jahre hinaus nicht mit einem zusätzlichen Überlebensvorteil verbunden ist [15]. Es wird insgesamt nicht davon ausgegangen, dass die Begrenzung der Pembrolizumab-Therapie auf 35 Zyklen die Aussagekraft der Studienergebnisse wesentlich beeinträchtigt.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis eine Krankheitsprogression durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (BICR) bestätigt wurde, eine inakzeptable Toxizität auftrat oder bis zum Tod. Für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms bestand nach Feststellung der radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 die Option Selpercatinib zu erhalten. Damit ein Therapiewechsel möglich war, mussten die Patientinnen und Patienten die initiale Therapie mit platinbasierter Chemotherapie ± Pembrolizumab seit mindestens 21 Tagen beendet haben, eine ausreichende hämatologische, hepatische und renale Funktion zeigen, keine weitere systemische antineoplastische Therapie seit Abschluss der ursprünglichen Therapie erhalten haben und einen ECOG-PS von ≤ 2 aufweisen. Weiterhin sollten sich sämtliche Toxizitäten auf CTCAE-Grad ≤ 1 oder den Ausgangswert zurückgebildet haben. Die Behandlung sollte, wenn möglich, innerhalb von 42 Tagen nach Feststellung der Krankheitsprogression beginnen.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Eignung der eingesetzten Vergleichstherapie für die Bewertung

Fragestellung 1 (PD-L1 \geq 50 %)

Fragestellung 1 umfasst Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Tumor-Expression \geq 50 %. Für diese Fragestellung hat der G-BA eine Auswahl von gleichwertigen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt (siehe Tabelle 4). Wie bereits oben beschrieben, wurde in der Studie LIBRETTO-431 eine platinhaltige Chemotherapie mit oder ohne Pembrolizumab als Vergleichstherapie eingesetzt. Die eingesetzte Kombination aus Pembrolizumab mit platinbasierter Chemotherapie entspricht für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Tumor-Expressionstatus \geq 50 % und einem ECOG-PS \leq 1 der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten dieser Fragestellung ist hingegen eine Vergleichstherapie ohne Einsatz eines Immuncheckpointinhibitors nicht sachgerecht. Der pU hat dies berücksichtigt und die entsprechenden Patientinnen und Patienten bei der Bildung der vorgelegten Teilpopulation ausgeschlossen (siehe Abschnitt I 3.3).

Fragestellung 2 (PD-L1 < 50 %)

Fragestellung 2 umfasst Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Tumor-Expression < 50 %. Für diese Fragestellung hat der G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von mehreren Therapieoptionen – jeweils bestehend aus einer platinhaltigen Chemotherapie mit oder ohne Kombination mit einem Immuncheckpointinhibitor als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, wobei gemäß G-BA für die Therapieentscheidung der Allgemeinzustand, bestehende Komorbiditäten sowie mögliche Risikofaktoren für eine Immuntherapie zu berücksichtigen sind (siehe Tabelle 4). In der Studie LIBRETTO-431 standen nicht alle vom G-BA genannten Optionen zur Verfügung. Allerdings bestand in der Studie eine Auswahlmöglichkeit zwischen einer platinhaltigen Chemotherapie und der Kombination aus platinhaltiger Chemotherapie mit einem Immuncheckpointinhibitor (Pembrolizumab). Die Therapieentscheidung erfolgte patientenindividuell nach prädefinierten Kriterien wie den Komorbiditäten und Risikofaktoren für eine Immuntherapie (siehe Studienbeschreibung). Insgesamt entsprechen die in der Studie LIBRETTO-431 eingesetzte Vergleichstherapien den von G-BA genannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und erfüllen hinreichend den individualisierten Therapieansatz.

Unsicherheiten der Studie LIBRETTO-431

Im Folgenden werden Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem Studiendesign bzw. -durchführung beschrieben.

Unzureichende Folsäuresupplementierung im Kontrollarm

Für die Behandlung mit Pemetrexed ist gemäß Fachinformation eine obligate Supplementierung mit Folsäure und Vitamin B12 zur Reduktion therapiebedingter Toxizitäten angezeigt [16]. Im Kontrollarm erhielten zwar nahezu alle Patientinnen und Patienten Vitamin

B12, jedoch nur 78,6 % eine Folsäuresupplementierung. Warum nicht alle Patientinnen und Patienten mit Pemetrexed-Behandlung die Supplementierung mit Folsäure erhalten haben ist unklar. Eine unzureichende Folsäuresupplementierung kann das Risiko für Pemetrexed-bedingte Nebenwirkungen erhöhen [16]. Somit kann ein Einfluss der nicht vollständig fachinformationsgerechten Begleitmedikation sowohl auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse als auch auf bestimmte patientenberichtete Endpunkte im Kontrollarm nicht ausgeschlossen werden.

Unklare Durchführung der molekulargenetischen Diagnostik

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie soll beim NSCLC vor der Einleitung der Therapie eine umfassende molekulargenetische Testung zur Identifikation therapierelevanter Treibermutationen bei allen Patientinnen und Patienten erfolgen [17]. Im Studienprotokoll werden entsprechende Mutationen zwar als Ausschlusskriterium benannt, jedoch nur „sofern bekannt“. Inwiefern eine systematische Testung aller relevanten genetischen Alterationen in der Studienpopulation erfolgt ist bzw. der Status bei allen Patientinnen und Patienten bekannt war, ist unklar. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, welche eine therapierelevante Treibermutationen aufwiesen und für die gemäß der S3-Leitlinie eine molekular stratifizierte Therapie angezeigt gewesen wäre. Um einschätzen zu können, in welchem Umfang Testungen nicht stattgefunden haben, wären Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Mutationsstatus erforderlich. Diese liegen im Dossier des pU nicht vor.

Unzureichende Bestimmung des PD-L1-Tumor-Expressionsstatus

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie soll bei therapie-naiven Patientinnen und Patienten mit NSCLC parallel zur molekulargenetischen Diagnostik eine immunhistochemische Bestimmung der PD-L1-Expression des Tumors erfolgen, wobei das Ergebnis als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (Tumor Proportion Score [TPS]; in diesem Bericht durchgehend als PD-L1-Tumor-Expressionsstatus bezeichnet) anzugeben ist [17]. Dies wurde in der Studie nur unzureichend umgesetzt. Bei 34,5 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten fehlen jegliche Angaben zum PD-L1-Tumor-Expressionsstatus. Bei weiteren 6,5 % ist lediglich dokumentiert, dass eine PD-L1-Expression im Tumor vorliegt, ohne Angabe des leitlinienkonform zu bestimmenden exakten PD-L1-Tumor-Expressionsstatus. Damit ist für insgesamt 41 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine eindeutige Zuordnung zu einer der beiden Fragestellungen möglich. Für die vorliegende Bewertung sind ausschließlich diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, für die der PD-L1-Tumor-Expressionsstatus exakt bestimmt wurde und die damit eindeutig einer der beiden Fragestellungen zuzuordnen sind.

Datenschnitte

Für die Studie LIBRETTO-431 wurden 2 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 01.05.2023: präspezifizierter Datenschnitt für die Interimsanalyse, geplant nach 93 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommt, durchgeführt nach 98 PFS-Ereignissen.
- 2. Datenschnitt vom 01.05.2024: von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) post hoc angeforderter Datenschnitt.

Zusätzlich führt der pU am 08.05.2024 zu unerwünschten Ereignissen Auswertungen für den jährlichen Safety Update durch.

Die finale Analyse der noch laufenden Studie ist nach dem Auftreten von mindestens 140 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Pembrolizumab infrage kommt, geplant. Darüber hinaus ist eine finale Analyse des Gesamtüberlebens nach ungefähr 175 Todesfällen in der Gesamtpopulation geplant.

Auswertungen zum aktuellen Datenschnitt vom 01.05.2024 sind inhaltlich unvollständig

Der pU stellt in Modul 4 A den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 01.05.2023 vollständig dar. Zum aktuellen 2. Datenschnitt vom 01.05.2024, welcher auf Anforderung der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA durchgeführt wurde, legt der pU ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor (Tabelle 9, I Anhang B). Zusätzlich legt der pU im Rahmen des jährlichen Safety Updates durchgeführte Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen vom 08.05.2024 vor. Damit liegen für das Gesamtüberleben und Nebenwirkungen zwar aktuelle Auswertungen vor, jedoch liegen keine Auswertungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (PD-L1 50 % vs. < 50 %) vor, auch nicht in Form von Subgruppenanalysen. Aktuelle Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität fehlen gänzlich. Dieses Vorgehen begründet der pU mit der Vollständigkeit der Analysen zum 1. Datenschnitt und einem höheren Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten im 2. Datenschnitt, die im Vergleichsarm nach der Krankheitsprogression Selpercatinib erhalten haben.

Das Vorgehen des pU und seine Begründung sind nicht sachgerecht. Der 2. Datenschnitt vom 01.05.2024 wurde, wie er selbst beschreibt, von der FDA angefordert und stellt den aktuellsten Datenschnitt dar. Zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt liegt 1 Jahr, was für die vorgelegte Teilpopulation (siehe Abschnitt I 3.3) einer 50,8 % längeren Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben im Interventionsarm sowie einer 55,0 % längeren Nachbeobachtung im Vergleichsarm entspricht. Zum 1. Datenschnitt waren in der vorgelegten Teilpopulation noch 67 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (58,3 %) und 27 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (37,0 %) unter Behandlung mit der Studienmedikation. Für diese Patientinnen und Patienten wurden entsprechend weiterhin Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Der 2. Datenschnitt enthält somit einen relevant höheren Informationsgehalt. Gemäß Modulvorlage ist daher der 2. Datenschnitt vom 01.05.2024 für die Nutzenbewertung relevant. Für diesen Datenschnitt sind entsprechend der Modulvorlage für alle erhobenen relevanten Endpunkte Auswertungen durchzuführen und vorzulegen. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war.

Auch stellt der höhere Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel auf Selpercatinib im Vergleichsarm zum 2. Datenschnitt keine valide Begründung für eine Bevorzugung des früheren Datenschnitts dar. Selpercatinib ist ein spezifischer RET-Inhibitor und in Deutschland aktuell zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC zugelassen, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden, unabhängig von der Therapielinie [13]. Die Zulassung von Selpercatinib zur Behandlung von Patientinnen und Patienten, die bereits eine systemische Therapie erhalten haben, erfolgte in Deutschland bereits im Februar 2021. Die Zulassung für die Erstlinienbehandlung folgte im Juni 2022. Selpercatinib wird von der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms für Patientinnen und Patienten mit RET Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC empfohlen [17]. Damit stellt Selpercatinib für den Großteil der im Vergleichsarm eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine geeignete Folgetherapie dar, und der Therapiewechsel beeinträchtigt die Aussagesicherheit der Studie nicht. In der vom pU vorgelegten Teilpopulation (siehe Abschnitt I 3.3) haben zum relevanten Datenschnitt vom 01.05.2024 57,5 % der Patientinnen und Patienten auf eine Behandlung mit Selpercatinib gewechselt (Angaben zur Gesamtpopulation liegen nicht vor). Zum 1. Datenschnitt vom 01.05.2023 waren es 43,8 %.

Insgesamt sind für die Nutzenbewertung daher Auswertungen zum aktuellsten, 2. Datenschnitt relevant. Diese wurden vom pU nicht vollständig vorgelegt, das Dossier des pU ist somit inhaltlich unvollständig.

I 3.3 Bewertung der vom pU vorgelegte Daten

In Modul 4 A legt der pU für die Beantwortung beider vorliegenden Fragestellungen eine gemeinsame Teilpopulation der Studie LIBRETTO-431 vor, ohne dabei nach dem PD-L1-Tumor-Expressionsstatus ($\geq 50\%$ bzw. $< 50\%$) zu unterscheiden und leitet daraus eine gemeinsame Aussage zum Zusatznutzen von Selpercatinib ab. Im Folgenden wird zunächst auf die Bildung der Teilpopulation durch den pU eingegangen und danach erläutert weshalb eine nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus getrennte Bewertung des Zusatznutzens entsprechend der beiden Fragestellungen des G-BA notwendig ist.

Vom pU vorgelegte Teilpopulation für beide Fragestellungen

Für die Bildung der vorgelegten Teilpopulation wendet der pU mehrere Kriterien an. Die Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten,

- 1) für die vor Randomisierung festgelegt wurde, dass sie bei Zuteilung zum Vergleichsarm Pembrolizumab (in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) erhalten würden, sowie
- 2) ein Körpergewicht von ≥ 50 kg und
- 3) einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufwiesen.

Die vorgelegte Teilpopulation umfasst insgesamt 188 Patientinnen und Patienten (115 im Interventionsarm, 73 im Kontrollarm) und macht 72 % der Gesamtpopulation (N = 261) der Studie LIBRETTO-431 aus. Für die Fragestellung 1 (PD-L1 ≥ 50 %) umfasst die Studie 32 Patientinnen und Patienten. Für die Fragestellung 2 sind es 75 Patientinnen und Patienten. 81 der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten können aufgrund fehlender Angaben zur PD-L1-Tumorexpression keiner der beiden Fragestellungen zugeordnet werden.

Die vom pU vorgelegte Teilpopulation ist für die Bewertung nicht relevant (zur Erläuterung siehe nachfolgender Abschnitt). Im Folgenden werden die Kriterien des pU zur Bildung der Teilpopulation bezüglich ihrer Eignung zur Selektion relevanter Patientinnen und Patienten für die jeweiligen Fragestellungen diskutiert.

1) Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die in der Studie kein Pembrolizumab erhalten sollten

Eine separate Auswertung einer Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Pembrolizumab infrage kommt (ITT-Pembrolizumab), war bereits bei der Studienplanung vorgesehen. Bei der Beschreibung der im Dossier vorgelegten Teilpopulation in Modul 4 begründet der pU diesen Ausschluss jedoch nicht.

Fragestellung 1

Für die Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung (Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Tumor-Expressionsstatus ≥ 50 %) entspricht die Behandlung mit platinhaltiger Chemotherapie + Pembrolizumab einer der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, eine platinhaltige Chemotherapie ohne einen Immuncheckpointinhibitor hingegen nicht. Der Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die in der Studie kein Pembrolizumab erhalten sollten, ist für diese Fragestellung daher adäquat.

Fragestellung 2

Fragestellung 2 der vorliegenden Bewertung (Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Tumor-Expressionsstatus < 50 %) umfasst neben Patientinnen und Patienten, für die eine platinhaltige Chemotherapie + Pembrolizumab eine geeignete Therapieoption darstellt auch solche, die aufgrund von schlechtem Allgemeinzustand und Risikofaktoren für eine Immuntherapie keinen Immuncheckpointinhibitor (wie Pembrolizumab) erhalten können. Dementsprechend hat der G-BA für die individualisierte Therapie auch Optionen einer

platinhaltigen Chemotherapie ohne Kombination mit einem Immuncheckpointinhibitor benannt. Beide Kombinationen (mit und ohne Pembrolizumab) wurden in der Studie eingesetzt. Der pU hat jedoch Patientinnen und Patienten, für die im Falle einer Zuteilung in den Vergleichsarm kein Pembrolizumab vorgesehen war, aus der Teilpopulation ausgeschlossen (insgesamt 49 Patientinnen und Patienten; 30 im Interventionsarm, 19 im Kontrollarm). 23 dieser Patientinnen und Patienten weisen einen PD-L1-Tumor-Expressionsstatus $< 50\%$ auf (11 im Interventionsarm, 12 im Kontrollarm) und wären somit Teil der Fragestellung 2. Nahezu alle dieser Patientinnen und Patienten weisen jedoch einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf. Die S3-Leitlinie empfiehlt auch beim Vorliegen besonderer Risikofaktoren für eine Immuntherapie – bei gleichzeitig gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS ≤ 1) – den Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie, sofern keine aktive oder lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung vorliegt [17]. In der Studie LIBRETTO-431 stellten aktive oder lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung Ausschlusskriterien dar. Daher wird davon ausgegangen, dass Pembrolizumab für den Großteil dieser Patientinnen und Patienten eine geeignete Therapie gemäß der S3-Leitlinie gewesen wäre bzw. die Behandlung ohne Pembrolizumab nicht leitlinienkonform ist. Der Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten wird daher auch für die Fragestellung 2 als adäquat angesehen. Dies bedeutet jedoch, dass für Fragestellung 2 ausschließlich Aussagen für Patientinnen und Patienten getroffen werden können, für die Pembrolizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie jeweils die geeignete individualisierte Therapie darstellt.

2) Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg

Der pU begründet den Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg damit, dass die in der Studie verabreichte Selpercatinib-Dosierung von 160 mg 2-mal täglich nur ab einem Körpergewicht von ≥ 50 kg zulassungskonform ist.

Diese Begründung ist für beide Fragestellungen adäquat. In der Studie erhielten alle Patientinnen und Patienten 2-mal täglich 160 mg Selpercatinib. Gemäß Fachinformation ist bei einem Körpergewicht von < 50 kg jedoch eine Dosisreduktion auf 2-mal täglich 120 mg vorgesehen [13].

3) Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2

Insgesamt wurden in die Gesamtpopulation der Studie LIBRETTO-341 8 Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 (jeweils 4 in jedem Studienarm) eingeschlossen, die der pU aus der vorgelegten Teilpopulation ausgeschlossen hat. Er begründet dies damit, dass gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab + platinhaltige Chemotherapie nur bei Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 0 oder 1 infrage kommt. Diese Begründung ist für beide Fragestellungen sachgerecht.

Fragestellung 1

Für die Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung (Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Tumor-Expressionsstatus $\geq 50\%$) entspricht die Behandlung mit platinhaltiger Chemotherapie + Pembrolizumab einer Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie, allerdings gemäß Festlegung des G-BA nur für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1. Das entspricht auch den Empfehlungen der S3-Leitlinie [17]. Damit ist das Vorgehen für die Patientinnen und Patienten dieser Fragestellung sachgerecht.

Fragestellung 2

Für die Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Tumor-Expressionsstatus $< 50\%$) ist der Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 ebenfalls sachgerecht. Zwar liegt für diese Fragestellung bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Einschränkung bezüglich des ECOG-PS vor, sodass die in der Studie eingesetzten Therapien auch für diese Patientinnen und Patienten infrage kommen. Jedoch haben 7 von 8 der Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 in der Studie Pembrolizumab erhalten. Dies entspricht nicht den Empfehlungen der S3-Leitlinie, die den Einsatz von Pembrolizumab zusätzlich zur platinhaltigen Chemotherapie nur für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 0 oder 1 vorsieht [17]. Der Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2 wird daher für die Fragestellung 2 als adäquat angesehen. Bei Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten können jedoch nur Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 getroffen werden.

Fazit

Die Selektionskriterien des pU sind für beide Fragestellungen geeignet, die relevanten Patientinnen und Patienten aus der Gesamtpopulation der Studie LIBRETTO-431 zu selektieren. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation umfasst jedoch auch Patientinnen und Patienten, die aufgrund fehlender Angaben zum Tumorexpressionsstatus keiner der beiden Fragestellungen zugeordnet werden können und damit für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt werden können (siehe folgenden Abschnitt).

Vorgelegte Teilpopulation ist für die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen von Selpercatinib für die jeweiligen Fragestellungen nicht geeignet

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet formuliert der G-BA 2 Fragestellungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (siehe Tabelle 4). Dabei werden Patientinnen und Patienten mit einem PD-L1-Tumor-Expressionsstatus $\geq 50\%$ sowie $< 50\%$ unterschieden. Der G-BA gibt dazu an, dass bei Vorliegen geeigneter Daten aus direkt vergleichenden Studien eine die jeweiligen Patientengruppen zusammenfassende Darstellung als Hauptanalyse erfolgen soll. In diesem Fall sollen entsprechende Subgruppenanalysen mit den Merkmalen der zusammengefassten Patientengruppen durchgeführt werden.

Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, legt der pU für beide Fragestellungen Auswertungen zu einer gemeinsamen Population inklusive verschiedener Subgruppenanalysen nach dem Merkmal PD-L1-Tumor-Expressionsstatus vor. Die vom pU vorgelegte Patientenpopulation wird für die Beantwortung der vorliegenden 2 Fragestellungen als nicht relevant eingeschätzt. Vielmehr sind die nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus $\geq 50\%$ bzw. $< 50\%$ getrennten Teilpopulationen relevant für die Bewertung der einzelnen Fragestellungen. Die Gründe werden im Folgenden erläutert.

Anhand verfügbarer Daten aus Studien zur Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und Pemetrexed zur Behandlung des NSCLC (KEYNOTE-021 (Cohort G)[18-20], KEYNOTE-189 [19-21] und KEYNOTE-671 [22,23]) ergeben sich Indizien, dass der PD-L1-Tumor-Expressionstatus ($\geq 50\%$ vs. $< 50\%$) potenziell prädiktiv für die Ergebnisse der Behandlung mit dem Immuncheckpointinhibitor Pembrolizumab sein könnte, da sich in allen zitierten Studien konsistent ein größerer Effekt (bspw. für das Gesamtüberleben) von Pembrolizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie in der Subgruppe mit PD-L1-Tumor-Expressionstatus $\geq 50\%$ im Vergleich zur Subgruppe mit PD-L1 $< 50\%$ zeigt. Zu einer entsprechenden Schlussfolgerung kommen auch die Autoren der Primärpublikation zur oben zitierten Phase-III-Studie KEYNOTE-189 bei der Betrachtung der Studienergebnisse getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus [24]. Inwiefern sich diese Effekte auch in der vorliegenden Studie zeigen, lässt sich anhand der vorgelegten Subgruppenanalysen nicht hinreichend sicher beurteilen.

Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass bei 43,1 % der Patientinnen und Patienten aufgrund fehlender oder nicht hinreichend spezifischer Angaben zum PD-L1-Tumor-Expressionsstatus keine Zuordnung zu einer der beiden Subgruppen möglich ist (siehe dazu Beschreibung der Teilpopulationen am Beginn des Abschnitts I 3.3.) und damit nur insgesamt 107 Patientinnen und Patienten mit eindeutiger Zuteilung zu einer der Fragestellungen für die Subgruppenanalysen zur Verfügung stehen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben (Tabelle 10, I Anhang B) bei Patientinnen und Patienten mit kategorisierbarem PD-L1-Tumor-Expressionsstatus sind jedoch konsistent mit denen in den oben zitierten Studien und stützen die Annahme, dass der PD-L1-Tumor-Expressionstatus prädiktiv sein könnte. Diese Beobachtungen sind konsistent mit der vom G-BA vorgenommene Aufteilung in 2 Fragestellungen, für deren Beantwortung jeweils Auswertungen getrennt nach dem PD-L1-Tumor-Expressionsstatus erforderlich sind. Grundsätzlich könnten in der vorliegenden Situation die vorgelegten Subgruppenanalysen für die Bewertung in den jeweiligen Fragestellungen herangezogen werden, wobei hier nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden können, für die eine entsprechende Bestimmung des PD-L1-Tumor-Expressionsstatus vorliegt und damit eine Zuordnung zu den jeweiligen Fragestellungen

möglich ist. Derartige Analysen hat der pU zwar vorgelegt, allerdings nicht für den relevanten Datenschnitt vom 01.05.2024 (siehe Abschnitt I 3.2). Zudem fehlen fragestellungsspezifische Angaben zu den Patientencharakteristika, Beobachtungsdauern, Folgetherapien sowie Kaplan-Meier-Kurven zu den jeweiligen Endpunkten.

Abschließende Einschätzung und Konsequenzen

Die vom pU vorgelegten Auswertungen der grundsätzlich relevanten Studie LIBRETTO-431 sind aus folgenden Gründen für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib in beiden Fragestellungen nicht geeignet:

- Die vorgelegten Daten sind inhaltlich unvollständig. So sind Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten für den aktuellsten und von der FDA angeforderten Datenschnitt vom 01.05.2024 erforderlich. Im Dossier des pU fehlen insbesondere Auswertungen zu Endpunkten der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Des Weiteren fehlen für diesen Datenschnitt für alle Endpunkte Auswertungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus ($\geq 50\%$ bzw. $< 50\%$), einschließlich der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.
- Der pU hat Auswertungen für eine gemeinsame Teilpopulation für beide Fragestellungen vorgelegt. Die vorliegende Bewertung erfolgt getrennt nach den Fragestellungen des G-BA. Für eine adäquate Aufbereitung wären für den relevanten Datenschnitt vom 01.05.2024 getrennte Auswertungen nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (mindestens als Subgruppenanalysen) für alle patientenrelevanten Endpunkte erforderlich. Dies betrifft auch die UE-Auswertungen zum Safety Update vom 08.05.2024. Darüber hinaus sind weitere fragestellungsbezogene Angaben erforderlich, wie Angaben zu den Patientencharakteristika, Beobachtungsdauern und Folgetherapien. Dabei können nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, für die eine eindeutige Zuordnung zu einer der beiden Fragestellung möglich ist.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC ohne vorherige systemische Therapie (Erstlinie) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide vorliegende Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 8 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die jeweiligen Fragestellungen dar.

Tabelle 8: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ^{b, c, d} , die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden			
1	mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ 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 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 8: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
2	mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Individualisierte Therapie^e unter Auswahl von ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ▪ Atezolizumab als Monotherapie^f ▪ 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^{g, h} ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine weitere molekular stratifizierte Therapie in Betracht kommt.</p> <p>c. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass alle Patienten mit RET-Fusion eine Adenokarzinom-Histologie aufweisen.</p> <p>d. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht.</p> <p>e. Gemäß dem G-BA wird Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der Komorbiditäten und der Risikofaktoren für eine Immuntherapie getroffen.</p> <p>f. Kommt gemäß Fachinformation nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage.</p> <p>g. Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed</p> <p>h. vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der RCT LIBRETTO-431 für beide Fragestellungen zusammengefasst einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-Fusions-positives NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-27_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2022 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5770/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_BAnz.pdf.
3. European Medicines Agency. Retsevmo; Public assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2022 [Zugriff: 31.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2025 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1032/AM-RL-VI-Off-label-2025-08-29.pdf>.
7. Eli Lilly. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy With or Without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (LIBRETTO-431); study J2G-MC-JZJC; Interim Clinical Study Report (01 May 2023) [unveröffentlicht]. 2023.

8. Eli Lilly. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (LIBRETTO-431) [online]. 2025 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04194944>.
9. Eli Lilly. A Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab (LIBRETTO-431) [online]. 2025 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506783-14-00?lang=en>.
10. Eli Lilly. LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. [online]. [Zugriff: 04.03.2026]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001979-36>.
11. Zhou C, Solomon B, Loong HH et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. N Engl J Med 2023; 389(20): 1839-1850. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309457>.
12. Zhou C, Novello S, Garrido P et al. Patient-Reported Outcomes From LIBRETTO-431: First-Line Selpercatinib Versus Chemotherapy With Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. JTO Clin Res Rep 2025; 6(7): 100814. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2025.100814>.
13. Lilly. Retsevmo [online]. 02.2026 [Zugriff: 19.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. MSD Sharp & Dohme. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2025 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Rousseau A, Michiels S, Simon-Tillaux N et al. Impact of pembrolizumab treatment duration on overall survival and prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer: a nationwide retrospective cohort study. Lancet Reg Health Eur 2024; 43: 100970. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100970>.
16. Fresenius Kabi. Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 12.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
17. Leitlinienprogramm Onkologie. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 4.0 [online]. 2025 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf.
18. Merck Sharp & Dohme. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021) [online]. 2022 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02039674>.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinations-chemotherapie) – Addendum zum Auftrag A19-30 [online]. 2019 [Zugriff: 04.03.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-61_pembrolizumab_addendum-zum-auftrag-a19-30_v1-0.pdf.
20. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 B [online]. 2019 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3022/2019-03-29_Modul4B_Pembrolizumab.pdf.
21. Merck Sharp & Dohme. Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189) [online]. 2024 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02578680>.
22. Merck Sharp & Dohme. Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-671/KEYNOTE-671) [online]. 2024 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03425643>.
23. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse [online]. 2024 [Zugriff: 06.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7667/2024_04_19_Modul4A_Pembrolizumab_Anhang4G.pdf.
24. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378(22): 2078-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch](non-small cell lung cancer OR NSCLC) AND AREA[InterventionSearch](Selpercatinib OR LOXO-292)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
selpercatinib* OR LOXO-292 OR LOXO292 OR "LOXO 292"

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
selpercatinib, LOXO-292, LOXO292 [Contain any of these terms]

I Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum Gesamtüberleben

Tabelle 9: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. platinbasierte Chemotherapie^a + Pembrolizumab, vorgelegte Teilpopulation

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Selpercatinib		Platinbasierte Chemotherapie ^a + Pembrolizumab		Selpercatinib vs. Platinbasierte Chemotherapie ^a + Pembrolizumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
LIBRETTO-431					
Ergänzende Darstellung: Mortalität					
Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 01.05.2023)	115	n. e. 22 (19,1)	73	n. e. 11 (15,1)	1,16 [0,56; 2,42]; 0,684
Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 01.05.2024)	115	n. e. [40,2; n. b.] 36 (31,3)	73	n. e. [43,6; n. b.] 16 (21,9)	1,44 [0,79; 2,60]; 0,230
a. bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch), und Hirnmetastasen zu Baseline (vorliegend vs. nicht vorliegend / unbekannt) HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 10: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zu Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. platinbasierte Chemotherapie^a + Pembrolizumab, vorgelegte Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Selpercatinib		Platinbasierte Chemotherapie ^a + Pembrolizumab		Selpercatinib vs. Platinbasierte Chemotherapie ^a + Pembrolizumab	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
LIBRETTO-431						
Gesamtüberleben (Datenschnitt 01.05.2023)						
PD-L1-Tumor-Expressionsstatus ^c – Analyse 1 ^d						
< 50 %	48	n. e. 8 (16,7)	27	n. e. 4 (14,8)	0,89 [0,27; 2,98]	0,855
≥ 50 %	19	n. e. [12,9; n. b.] 4 (21,1)	13	n. e. 1 (7,7)	2,92 [0,33; 26,16]	0,315
					Interaktion:	0,318 ^e
PD-L1-Tumor-Expressionsstatus ^c – Analyse 2						
< 50 %	48	n. e. 8 (16,7)	27	n. e. 4 (14,8)	0,89 [0,27; 2,98]	0,855
≥ 50 %	19	n. e. [12,9; n. b.] 4 (21,1)	13	n. e. 1 (7,7)	2,92 [0,33; 26,16]	0,315
unbekannt oder nicht kategorisierbar ^f	48	n. e. 10 (20,8)	33	n. e. 6 (18,2)	1,14 [0,42; 3,15]	0,795
					Interaktion:	0,605 ^e
Gesamtüberleben (Datenschnitt 01.05.2024^g)						
PD-L1-Tumor-Expressionsstatus ^c – Analyse 1 ^d						
< 50 %		k. A.		k. A.	k. A.	k. A.
≥ 50 %		k. A.		k. A.	k. A.	k. A.
					Interaktion:	k. A.
PD-L1-Tumor-Expressionsstatus ^c – Analyse 2						
< 50 %		k. A.		k. A.	k. A.	k. A.
≥ 50 %		k. A.		k. A.	k. A.	k. A.
unbekannt oder nicht kategorisierbar ^f		k. A.		k. A.	k. A.	k. A.
					Interaktion:	k. A.

Tabelle 10: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zu Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. platinbasierte Chemotherapie^a + Pembrolizumab, vorgelegte Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Selpercatinib		Platinbasierte Chemotherapie ^a + Pembrolizumab		Selpercatinib vs. Platinbasierte Chemotherapie ^a + Pembrolizumab	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
a. bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test c. Anteil der PD-L1 exprimierenden Zellen im Tumor d. Patientinnen und Patienten mit fehlendem PD-L1-Tumor-Expressionsstatus sowie Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Tumor-Expressionsstatus > 1 % ohne weitere Spezifizierung in ≥ 50 % bzw. < 50 % wurden nicht berücksichtigt. e. p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppenfaktor als Kovariablen f. Patientinnen und Patienten mit fehlendem PD-L1-Tumor-Expressionstatus sowie Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Tumor-Expressionsstatus > 1 % ohne weitere Spezifizierung in ≥ 50 % bzw. < 50 % g. Daten zu diesen Subgruppenanalysen sind zum relevanten Datenschnitt vom 01.05.2024 nicht verfügbar HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

Die empfohlene, gewichtsabhängige Dosis von Selpercatinib ist:

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

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

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

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.15	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.16
II 2.2 Verbrauch.....	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.19
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile	II.27
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.28
II 4 Literatur	II.29

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14
Tabelle 2: Vom pU dargestellte platinbasierte Chemotherapien	II.16
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AUC	Area under the Curve
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
METex14	Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
NTRK	neurotrophe Tyrosinkinase
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RET	Rearranged During Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-ros Oncogene 1
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß der Fachinformation wird Selpercatinib als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Rearranged-During-Transfection(RET)-Fusions-positivem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden [1]. Die vorliegende Bewertung ist eine Neubewertung nach Fristablauf, daher umfasst das Anwendungsgebiet analog zum 1. Verfahren [2] ausschließlich Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten.

Aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in folgende Patientengruppen:

- Erwachsene mit einer Programmed-Cell-Death-Ligand(PD-L1)-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2)

Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen anaplastische Lymphomkinase [ALK], Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B [BRAF], epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor [EGFR], -Exon-20, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 [HER2], Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog [KRAS] G12C, Exon 14 des mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gens [METex14], neurotrophe Tyrosinkinase [NTRK] oder C-ros Oncogene 1 [ROS1] gerichtet) in Betracht kommt. Darüber hinaus wird gemäß dem G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.

Der pU definiert die Patientengruppe mit fortgeschrittenem NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder höher gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [3].

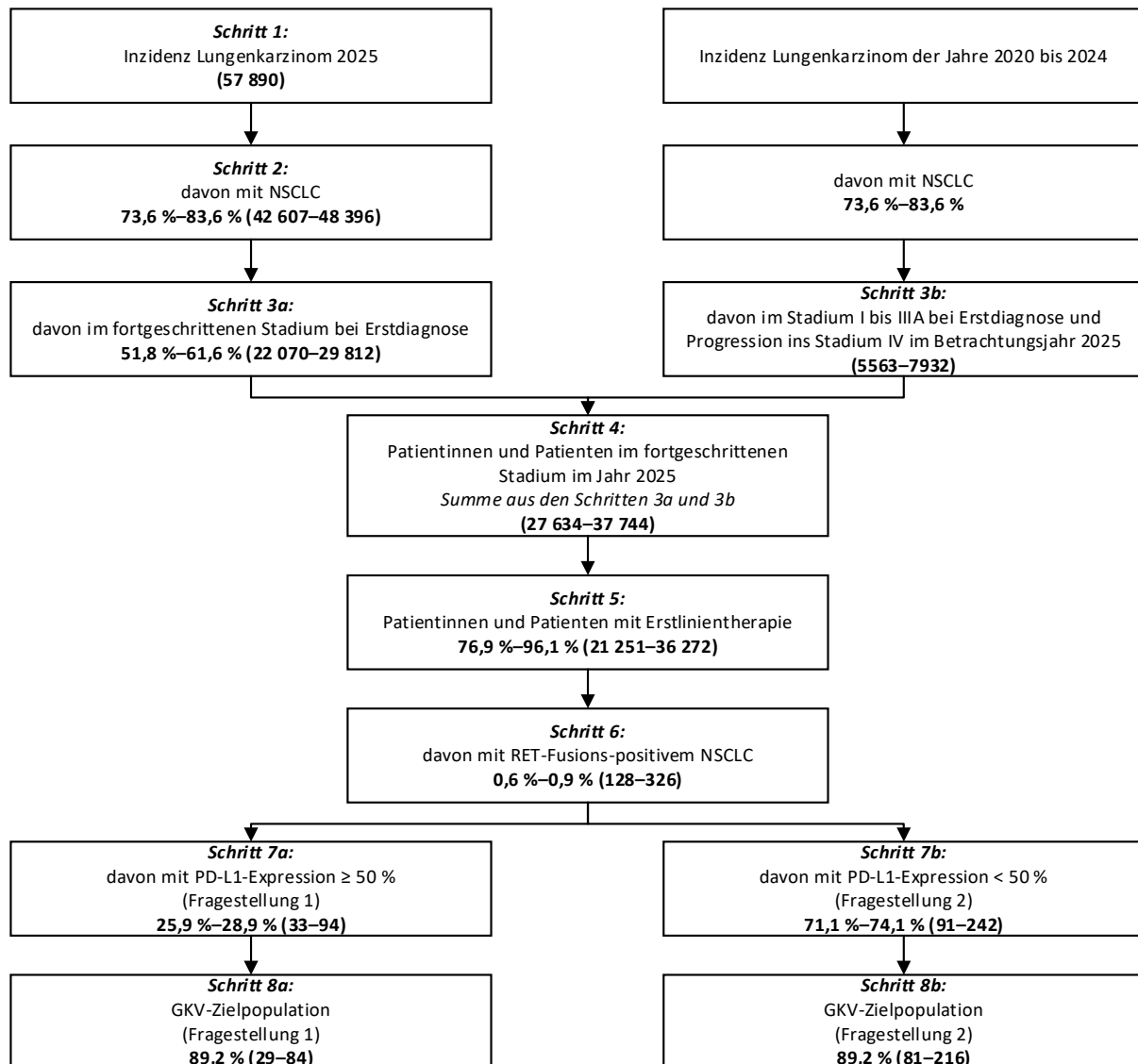
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass Selpercatinib derzeit die einzige zugelassene zielgerichtete Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer RET-Fusion sei. Es bestehe weiterhin eine große medizinische Notwendigkeit die Therapieoptionen zu erweitern und das Fortschreiten der Erkrankung durch zielgerichtete Behandlungsansätze möglichst lang zu verzögern.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Sein Vorgehen entspricht methodisch überwiegend seinem Vorgehen im Dossier aus dem Jahr 2022 zu Selpercatinib im vorangegangenen Verfahren im selben Anwendungsgebiet [4].



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern (ggf. rundungsbedingte Abweichungen)

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2025

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2025 klassifiziert mit dem Diagnosecode C34.- (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Hierfür entnimmt der pU zunächst die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner für die Jahre 2015 bis 2022 einer Datenbankabfrage (Datenstand: 05.09.2024) des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) [5]. Die rohen Inzidenzraten

extrapoliert er nachfolgend mittels linearer Regression bis zum Jahr 2025. Die für das Jahr 2025 ermittelten Inzidenzraten für Frauen und Männer überträgt er anschließend auf die vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2025 durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 (Auswirkung niedriger Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) vorausgerechneten geschlechtsspezifischen Bevölkerungszahlen [6]. Auf diese Weise prognostiziert der pU eine Anzahl von 57 890 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2025 neu am Lungenkarzinom erkranken.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit NSCLC zieht der pU 3 Quellen [7-9] heran und ermittelt daraus eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 %. Sowohl die Untergrenze als auch die Obergrenze entnimmt der pU dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [8]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet er somit eine Anzahl von 42 607 bis 48 396 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (ab Stadium IIIB) bei Erstdiagnose

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder höher an denjenigen mit NSCLC zieht der pU 4 Quellen [8,10-12] heran. Für die Untergrenze leitet er anhand der monozentrischen Kohortenstudie von Boch et al. [11] einen Anteil in Höhe von 51,8 % der Patientinnen und Patienten mit Stadium IIIB oder IV (gemäß UICC, 7. Auflage) ab. Dieser basiert auf Angaben zu insgesamt 732 Patientinnen und Patienten, bei denen zwischen Oktober 2009 und Dezember 2010 ein NSCLC neu diagnostiziert wurde. Für die Obergrenze verweist der pU auf die deutsche Kohorte der 2009 und 2010 durchgeführten EPICLIN-Lung-Studie [12]. Von insgesamt 513 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit NSCLC befanden sich 61,6 % im Stadium IIIB oder IV (gemäß UICC, 6. Auflage).

Die Spanne (51,8 % bis 61,6 %) überträgt der pU auf das Ergebnis aus dem vorherigen Schritt und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 22 070 bis 29 812 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose.

Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien I bis IIIA bei Erstdiagnose und mit Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr

Zusätzlich zu den Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC (ab Stadium IIIB) bei Erstdiagnose berücksichtigt der pU die Patientinnen und Patienten mit einer Erstdiagnose in den Stadien I bis IIIA und anschließender Progression in das metastasierte Stadium IV. Dabei geht er wie folgt vor:

Zunächst berechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die jeweils in den Jahren 2020 bis 2024 neu an einem NSCLC in einem früheren Stadium (I bis IIIA) erkrankt sind. Hierzu entnimmt er den Angaben des ZfKD [5] die Anzahl an Neuerkrankungen am Lungenkarzinom der Jahre 2020 bis 2022 und prognostiziert analog zu Schritt 1 die inzidenten Fälle für die Jahre 2023 und 2024 [13]. Auf diese Angaben überträgt der pU sowohl den Anteil für das NSCLC in Höhe von 73,6 % bis 83,6 % (siehe Schritt 2) sowie den Anteil für eine Erstdiagnose in einem früheren Stadium (I bis IIIA) in Höhe von 38,4 % bis 48,2 % (Umkehrschluss zur Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium laut Schritt 3a).

Zusätzlich verweist der pU auf eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zur Zeit bis zum 1. Progressionsereignis für 22 645 Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die in den Jahren 1998 bis 2020 die Diagnose eines NSCLC erhalten haben und die bei Erstdiagnose keine Fernmetastasen aufwiesen [14]. Daraus entnimmt er den Anteilswert der Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung eine Metastasierung erleiden. Aus der in der TRM-Auswertung angegebenen kumulativen Inzidenz berechnet der pU jährliche Ereignisraten für eine Metastasierung für die Jahre 1 bis 5 nach Erstdiagnose (19,9 %, 8,2 %, 3,1 %, 1,8 % und 1,2 %). Diese überträgt er jeweils auf die entsprechende Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in den Jahren 2020 bis 2024 neu an einem NSCLC in einem früheren Stadium erkrankt sind.

In der Summe berechnet der pU somit eine Anzahl von 5563 bis 7932 Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung in den Jahren 2020 bis 2024 in einem früheren Stadium erstdiagnostiziert wurde und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progrediert.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium im Jahr 2025

Der pU bildet die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 3a und 3b und gibt eine Anzahl von 27 634 bis 37 744 Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium für das Betrachtungsjahr 2025 an.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie

Für diejenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 4, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten, setzt der pU auf Basis von 3 Quellen [12,15,16] eine Anteilsspanne von 76,9 % bis 96,1 % an. Der untere Anteilswert basiert erneut auf der deutschen Kohorte der EPICLIN-Lung-Studie [12]. Von insgesamt 212 im Stadium IV neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit NSCLC erhielten 163 (76,9 %) eine systemische Erstlinientherapie.

Für die Obergrenze verweist der pU auf eine GKV-Routinedatenanalyse von Hardstock et al. [16]. Dabei handelt es sich um eine Auswertung von Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) PLUS aus Sachsen und Thüringen, die Angaben zu ca. 3,2 Millionen Versicherten für den Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2016 enthält. Gemäß einer Auswertung zu 1009

identifizierten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die im Anschluss an ihre 1. dokumentierte Diagnose im fortgeschrittenen Stadium über 36 Monate in den Daten beobachtet werden konnten, erhielten dem pU zufolge 96,1 % eine systemische Therapie. Im Beobachtungszeitraum verstorbene Patientinnen und Patienten wurden dabei ebenfalls mit ausgewertet [16].

Der pU überträgt die Spanne (76,9 % bis 96,1 %) auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 und gibt eine Anzahl von 21 251 bis 36 272 Patientinnen und Patienten an, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC

Der pU gibt für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem RET-Fusions-positiven NSCLC eine Spanne von 0,6 % bis 0,9 % an. Diese entnimmt er den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zum vorangegangenen Verfahren zu Selpercatinib im selben Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2022 [2]. Durch Übertragung der Spanne auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 5 ermittelt der pU eine Anzahl von 128 bis 326 Patientinnen und Patienten mit einem RET-Fusions-positiven NSCLC.

Schritte 7a und 7b: Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach Tumorzell-PD-L1-Expression

Der pU unterteilt die Patientinnen und Patienten aus dem vorherigen Schritt entsprechend der vom G-BA benannten Fragestellungen (siehe Abschnitt II 1.1) in die folgenden Patientengruppen:

- Erwachsene mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (Fragestellung 1) oder
- Erwachsene mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen (Fragestellung 2).

Zur Bestimmung der Anteilswerte zieht der pU erneut die Tragenden Gründe zum Beschluss des vorangegangenen Verfahrens zu Selpercatinib [2] heran. Für die Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (Fragestellung 1) entnimmt er den Tragenden Gründen eine Spanne von 25,9 % bis 28,9 %. Für die Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen (Fragestellung 2) entnimmt er den Tragenden Gründen eine Spanne von 71,1 % bis 74,1 %.

Der pU wendet diese Spannen auf das Ergebnis aus Schritt 6 an und ermittelt Anzahlen von

- 33 bis 94 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (Fragestellung 1) und
- 91 bis 242 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen (Fragestellung 2).

Schritte 8a und 8b: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,2 % [17,18] ermittelt der pU insgesamt eine Anzahl von 110 bis 300 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon

- 29 bis 84 Erwachsene mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (Fragestellung 1) und
- 81 bis 216 Erwachsene mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen (Fragestellung 2).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung von Unsicherheitsaspekten, in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Die maßgeblichen Unsicherheitsaspekte, die dabei zu beachten sind, werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2025

Es ist darauf hinzuweisen, dass neue Daten des ZfKD in der Datenbankabfrage bis zum Jahr 2023 vorliegen. Mit Bezug auf die Zahlen für das Jahr 2023 gibt das ZfKD allerdings an, dass diese noch als vorläufig anzusehen sind und für das betreffende Jahr noch mit einem Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [19]. Die prognostizierte Inzidenz des pU für das Jahr 2023 liegt jedoch nur unwesentlich unter der aktuellsten Schätzung des ZfKD für das Jahr 2023.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose in einem früheren Stadium und Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr

Das Vorgehen des pU, sowohl Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose, als auch Patientinnen und Patienten mit Progression ins Stadium IV im Krankheitsverlauf zu berücksichtigen, ist nachvollziehbar.

Der pU weist korrekt darauf hin, dass durch sein Vorgehen zum einen keine Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die aus einem früheren Stadium in das Stadium IIIB oder IIIC progredieren (nach UICC, 8. Auflage) und zum anderen bei den Metastasierungen innerhalb von 5 Jahren auch Progressionsereignisse von den Stadien IIIB und IIIC in das Stadium IV erfasst werden. Dies führt zu leicht gegenläufigen Abweichungen in diesem Schritt, wie der pU ebenfalls anmerkt.

Des Weiteren wird in der Publikation des TRM [14] darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann. Zudem sind Patientinnen und Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert werden und nach mehr als 5 Jahren eine Metastasierung erleiden, nicht vom Vorgehen des pU berücksichtigt.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, für die eine systemische Erstlinientherapie angezeigt ist

Es ist anzumerken, dass als Obergrenze im Sinne eines Maximalansatzes grundsätzlich für alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 eine Erstlinientherapie infrage kommt.

Zudem ist zu beachten, dass der Anteilswert der unteren Grenze (76,9 %) aus der EPICLIN-Lung-Studie [12] ausschließlich auf Basis von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV gewonnen wurde. Zudem stammen die zugrunde liegenden Daten aus den Jahren 2009 und 2010, sodass sie aufgrund der seitdem neu zugelassenen Behandlungsoptionen nur bedingt auf den aktuellen Versorgungskontext anwendbar sind.

Zu den Schritten 6 und 7: Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC bzw. Aufteilung nach PD-L1-Expression

Die Spanne aus Schritt 6, die der pU für die Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC zugrunde legt, ist, wie auch in der Dossierbewertung des vorangegangenen Verfahrens zu Selpercatinib aus dem Jahr 2022 beschrieben, mit Unsicherheit behaftet [20]. Auch zu den Anteilswerten aus Schritt 7 ist darauf hinzuweisen, dass diese mit Unsicherheit behaftet sind. So wurden diese bereits in unterschiedlichen Anwendungsgebieten in der Indikation des NSCLC angesetzt [21,22], wobei fraglich ist, inwieweit die Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit einem RET-Fusions-positivem NSCLC übertragbar sind.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Das methodische Vorgehen des pU im vorliegenden Verfahren entspricht größtenteils dem Vorgehen des vorangegangenen Verfahrens aus dem Jahr 2022 zu Selpercatinib im selben Anwendungsgebiet [4]. Davon abweichend setzt der pU im vorliegenden Verfahren unter Verweis auf die zugehörigen Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zum vorangegangenen Verfahren [2] eine geringfügig höhere Obergrenze (0,9 %) für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem RET-Fusions-positiven NSCLC an. Dementsprechend liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer vergleichbaren Größenordnung wie die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, die im Beschluss des G-BA ausgewiesen wurde [2,23].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU schätzt die zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Basis der Entwicklung der Inzidenz des Lungenkarzinoms. Anhand des in Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Vorgehens (siehe dort Schritt 1) prognostiziert er für das Jahr 2030 eine Anzahl von 56 456 neu am Lungenkarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten. Er prognostiziert insgesamt einen leichten Rückgang der Inzidenz und schätzt für das Jahr 2030 – unter Beibehaltung der weiteren Berechnungsschritte – eine GKV-Zielpopulation von 108 bis 294 Patientinnen und Patienten, davon

- 29 bis 82 mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (Fragestellung 1) und
- 79 bis 212 mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen (Fragestellung 2).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Selpercatinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden, davon	110–300	Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.
	mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 1)	29–84	
	mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2)	81–216	

a. Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Selpercatinib die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 1):
 - 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 Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status [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)

- Erwachsene mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2):

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 ≥ 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.

Die vom pU dargestellten Kombinationspartner der platinbasierten Chemotherapie der in Tabelle 2 aufgelisteten Kombinationstherapien entsprechen jeweils den Kombinationspartnern, die den Zulassungsstudien [24-29] zu entnehmen sind. Hierbei ist zu beachten, dass der pU solche Kombinationspartner ausschließt, die explizit nur bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind (betrifft die Kombinationstherapien Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie).

Tabelle 2: Vom pU dargestellte platinbasierte Chemotherapien

Kombinationstherapie	Platinbasierte Chemotherapie
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin und Pemetrexed ▫ Carboplatin und Pemetrexed
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin und Pemetrexed ▫ Cisplatin und Paclitaxel ▫ Carboplatin und Pemetrexed ▫ Carboplatin und Paclitaxel
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin und Pemetrexed ▫ Carboplatin und Pemetrexed ▫ Carboplatin und nab-Paclitaxel
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin ▫ Carboplatin
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [1,24-39].

Gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [40] ist für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC

eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen. Der pU legt für die Kombinationstherapien mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde und verweist dabei auf die Tragenden Gründe zum Beschluss von Binimetinib/Encorafenib [41]. Für die Drittgenerationszytostatika Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed geht der pU in der Kombination mit Carboplatin implizit von den gleichen Angaben hinsichtlich der Anzahl an Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer bzw. der Dosierung aus wie bei einer Kombination der Wirkstoffe mit Cisplatin. Dies ist nachvollziehbar.

Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin sowie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie als auch für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie beziehen sich die Angaben des pU auf das 1. Behandlungsjahr. Im 2. Behandlungsjahr fallen für Teile der Kombinationspartner von Atezolizumab (Carboplatin und Paclitaxel bzw. nab-Paclitaxel), von Nivolumab und Ipilimumab (platinbasierte Chemotherapie) sowie von Durvalumab (Tremelimumab und platinbasierte Chemotherapie mit Ausnahme von Pemetrexed) keine Kosten mehr an, sodass sich insgesamt im 2. Behandlungsjahr geringere Kosten ergeben. Gemäß den Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab [26,27] ist die maximale Behandlungsdauer auf 24 Monate begrenzt. Somit ist darauf hinzuweisen, dass im 2. Behandlungsjahr bei Berücksichtigung einer begrenzten Behandlungsdauer (maximal 24 Monate) und einer Rundung auf abgeschlossene Zyklen eine geringere Zyklusanzahl zu berücksichtigen ist.

In den Fachinformationen der weiteren Wirkstoffe [1,24,25,28-39] und in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [40] ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,24-39].

Der Verbrauch der Wirkstoffe Ipilimumab, Cisplatin, Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed und Bevacizumab richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) bzw. dem Körpergewicht. Die KOF von $1,91 \text{ m}^2$ berechnet der pU mittels der DuBois-Formel [42] unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von $77,7 \text{ kg}$ und einer durchschnittlichen Körpergröße von $172,5 \text{ cm}$ gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2021 [43].

Für Selpercatinib macht der pU sowohl Angaben zum Verbrauch für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg als auch für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg. Nachfolgend werden lediglich die Angaben für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg dargestellt und bewertet, da diese für eine Person mit durchschnittlichem Körpergewicht (77,7 kg) maßgeblich sind.

Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [40] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m² KOF bzw. mit einer Ziel-Area-under-the-Curve (AUC) 6 mg/ml pro Minute pro Gabe angegeben. Der pU setzt für Carboplatin mit Bezug auf die Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [40] sowie unter Verweis auf die Tragenden Gründe zum Beschluss von Binimetinib/Encorafenib [41] eine Dosierung von 500 mg/m² KOF an. Zusätzlich wird gemäß der Fachinformation von nab-Paclitaxel [36] für Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel eine Dosierung empfohlen, die einer AUC von 6 mg/ml pro Minute entspricht.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Selpercatinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2025 wieder¹. Dabei ist jedoch folgendes zu beachten:

- Für Cisplatin verwendet der pU Präparate verschiedener Hersteller. Es entstehen etwas höhere Arzneimittelkosten, wenn ausschließlich Präparate desselben Herstellers kombiniert werden.
- Auch für Paclitaxel verwendet der pU Präparate verschiedener Hersteller. Es entstehen etwas höhere Arzneimittelkosten, wenn ausschließlich Präparate desselben Herstellers kombiniert werden. Losgelöst davon ist für Paclitaxel zu beachten, dass mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen eines anderen Herstellers (1-mal 150 mg, 1-mal 100 mg und 3-mal 30 mg) eine wirtschaftlichere Stückelung mit geringerem Verwurf zur Verfügung steht als vom pU veranschlagt.
- Für Carboplatin (betrifft ausschließlich die Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) zieht der pU Präparate eines Herstellers heran, der der Verwendung seiner Präparate für den Off-Label-Use nicht zugestimmt hat (gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [40]). Bei Heranziehen von Präparaten eines anderen Herstellers, die Off-Label eingesetzt werden dürfen, entstehen geringfügig höhere Kosten.

¹ Für die Wirkstoffe Gemcitabin, Vinorelbin und Docetaxel macht der pU packungsbezogene Kostenangaben ausschließlich in seiner mitgelieferten Tabellenkalkulation [44].

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung (0,9 % Natriumchloridlösung) sowie für die forcierte Diurese. Für Pemetrexed berücksichtigt der pU Prämedikationskosten für Folsäure, Vitamin B12 und Dexamethason. Für Paclitaxel berücksichtigt der pU Prämedikationskosten für Dexamethason, Dimetinden und Cimetidin. Die Berücksichtigung dieser Leistungen ist jeweils nachvollziehbar.

Für alle Therapieregime – mit Ausnahme von Selpercatinib – setzt der pU Kosten für die Infusionstherapie an. Hierfür veranschlagt er die Gebührenordnungspositionen (GOP) 02100 (Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten) bzw. 02101 (Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten) gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [45]. Des Weiteren setzt der pU für Cisplatin Kosten für eine praxisklinische Beobachtung und Betreuung gemäß den GOP 01511 (Dauer mehr als 4 Stunden) bzw. 01512 (Dauer mehr als 6 Stunden) und für Paclitaxel Kosten für eine praxisklinische Beobachtung und Betreuung gemäß der GOP 01510 (Dauer mehr als 2 Stunden) an. Insgesamt ist zu beachten, dass bei Kombinationstherapien die Gesamtdauer der Behandlung betrachtet werden muss und die verschiedenen GOP nicht nebeneinander berechnungsfähig sind, wodurch abweichende Infusionskosten entstehen.

Darüber hinaus können für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Selpercatinib, Pembrolizumab, Paclitaxel und Bevacizumab – weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, beispielsweise für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die sich aus den Fachinformationen [24-27,29-32,35-39,46] ergeben und die der pU nicht berücksichtigt.

Der pU macht Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 [47] plausibel.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Selpercatinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 46 718,70 € (für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg). Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU macht vereinzelt abweichende Angaben zwischen seiner Darstellung in Modul 3 A und einer von ihm mitgelieferten Tabellenkalkulation [44], die nachfolgend kommentiert werden.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen. Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowie für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie beziehen sich dabei auf die Kosten für das 1. Behandlungsjahr (siehe Abschnitt II 2.1). Die Kosten je Folgejahr können davon abweichen.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind – mit 1 Ausnahme – (in der Größenordnung) plausibel. Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin setzt der pU bei der Ermittlung der Arzneimittelkosten pro Jahr (im Gegensatz zur Darstellung in Modul 3 A, dort Abschnitt 3.3.2) einen zu hohen Verbrauch für Paclitaxel an [44] und überschätzt die Arzneimittelkosten hierdurch. Ähnlich dazu setzt der pU für die Kombinationstherapie bestehend aus Cemiplimab + Cisplatin + Paclitaxel bei der Ermittlung der Arzneimittelkosten nur die Dosierung von 80 mg/m² KOF für Cisplatin an (Obergrenze). Bei Ansetzung der Untergrenze der Dosierung von 75 mg/m² KOF für Cisplatin entstehen niedrigere Arzneimittelkosten für die betreffende Kombinationstherapie.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können bei allen Kombinationstherapien insbesondere aufgrund der vom pU verwendeten EBM-Ziffern für die Infusionstherapie abweichen. Für die Monotherapien Atezolizumab und Cemiplimab können zudem (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe plausibel (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Selpercatinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden	46 718,70 ^b	0	0	46 718,70 ^b	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden und mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (Fragestellung 1)	81 438,79	72,21 ^c – 144,42 ^d	870,00 ^c – 1740,00 ^d	82 381,00 ^c – 83 323,21 ^d	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden und mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (Fragestellung 1)	67 771,78 ^e – 71 597,78 ^f	0 ^e –228,78 ^f	0 ^e –2610,00 ^f	67 771,78 ^e – 74 436,56 ^f	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Cemiplimab		70 925,18	144,42	1740,00	72 809,60	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie ^{g, h}		135 505,49 ⁱ – 136 266,41 ^j	280,23 ⁱ – 513,51 ⁱ	3010,00 ^{i, j}	139 029,00 ⁱ – 139 556,64 ^j	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^g	siehe oben	102 070,66 ⁱ – 108 689,27 ^j	596,32 ⁱ – 2547,06 ⁱ	4350,00 ⁱ – 5220,00 ^j	108 967,72 ⁱ – 114 505,60 ^j	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel (in Kombination mit Cisplatin) bzw. plausibel (in Kombination mit Carboplatin). Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin ^{g, h}		90 891,12 ^e – 114 169,95 ^f	500,51 ^e – 899,46 ^f	2540,00 ^e – 5550,00 ^f	93 931,63 ^e – 120 619,44 ^f	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin ^{g, h}		79 541,46 ^e – 89 252,30 ^f	132,80 ^e – 427,98 ^f	1600,00 ^e – 5010,00 ^f	81 274,26 ^e – 94 690,28 ^f	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie ^g		89 834,98 ^k – 98 175,67 ^j	596,32 ⁱ – 3579,72 ^k	5220,00 ^{j, k}	98 634,71 ^k – 103 991,99 ^j	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel (in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin) bzw. plausibel (in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin), wobei der pU ausschließlich eine Angabe der Arzneimittelkosten pro Jahr für eine Dosis von 80 mg/m ² KOF für Cisplatin macht. Die Kosten mit einer Dosis von 75 mg/m ² KOF für Cisplatin fallen niedriger aus. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie ^{g, h}	siehe oben	120 399,14 ^l – 125 595,94 ^m	521,35 ^l – 685,66 ^m	3500,00 ^l – 3700,00 ^m	124 420,49 ^l – 129 981,60 ^m	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Individualisierte Therapie unter Auswahl von:						
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden und mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen (Fragestellung 2)	102 070,66 ⁱ – 108 689,27 ^j	596,32 ^j – 2547,06 ⁱ	4350,00 ⁱ – 5220,00 ^j	108 967,72 ⁱ – 114 505,60 ^j	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel (in Kombination mit Cisplatin) bzw. plausibel (in Kombination mit Carboplatin). Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Atezolizumab ⁿ		67 771,78 ^e – 71 597,78 ^f	0 ^e –228,78 ^f	0 ^e –2610,00 ^f	67 771,78 ^e – 74 436,56 ^f	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin ^h		90 891,12 ^e – 114 169,95 ^f	500,51 ^e – 899,46 ^f	2540,00 ^e – 5550,00 ^f	93 931,63 ^e – 120 619,44 ^f	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin ^h		79 541,46 ^e – 89 252,30 ^f	132,80 ^e – 427,98 ^f	1600,00 ^e – 5010,00 ^f	81 274,26 ^e – 94 690,28 ^f	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie ^h	siehe oben	135 505,49 ⁱ – 136 266,41 ^j	280,23 ^j – 513,51 ⁱ	3010,00 ^{i, j}	139 029,00 ⁱ – 139 556,64 ^j	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie		89 834,98 ^k – 98 175,67 ^j	596,32 ^j – 3579,72 ^k	5220,00 ^{j, k}	98 634,71 ^k – 103 991,99 ^j	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel (in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin) bzw. plausibel (in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin), wobei der pU ausschließlich eine Angabe der Arzneimittelkosten pro Jahr für eine Dosis von 80 mg/m ² KOF für Cisplatin macht. Die Kosten mit einer Dosis von 75 mg/m ² KOF für Cisplatin fallen niedriger aus. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie ^h		120 399,14 ^l – 125 595,94 ^m	521,35 ^l – 685,66 ^m	3500,00 ^l – 3700,00 ^m	124 420,49 ^l – 129 981,60 ^m	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar	
Carboplatin	siehe oben	–					Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
+ Vinorelbin		13 645,78– 14 892,31	433,26	5220,00	19 299,04– 20 545,57		
+ Gemcitabin		16 717,22	433,26	5220,00	22 370,48		
+ Docetaxel		17 156,23	288,84	3480,00	20 925,07		
+ Paclitaxel		25 259,41	1370,74	3480,00	30 110,15		
+ Pemetrexed		27 250,49	410,29– 451,90	3480,00	31 140,78– 31 182,39		
Carboplatin + nab-Paclitaxel		51 198,11	577,68	6960,00	58 735,79		

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Angabe für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg c. basierend auf dem Behandlungsschema: 400 mg alle 6 Wochen d. basierend auf dem Behandlungsschema: 200 mg alle 3 Wochen e. basierend auf dem Behandlungsschema: 1875 mg alle 3 Wochen (Atezolizumab s. c.) f. basierend auf dem Behandlungsschema: 840 mg alle 2 Wochen (Atezolizumab i. v.) g. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 h. Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr. Die Kosten je Folgejahr weichen ab. i. mit Pemetrexed und Cisplatin als platinbasierte Chemotherapie j. mit Pemetrexed und Carboplatin als platinbasierte Chemotherapie k. mit Paclitaxel und Cisplatin als platinbasierte Chemotherapie l. mit nab-Paclitaxel und Carboplatin als platinbasierte Chemotherapie und Durvalumab als Erhaltungstherapie (inkl. 1-maliger Gabe von Tremelimumab) m. mit Pemetrexed und Carboplatin als platinbasierte Chemotherapie und Durvalumab und Pemetrexed als Erhaltungstherapie (inkl. 1-maliger Gabe von Tremelimumab) n. kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; s. c.: subkutan</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass die zu erwartenden Marktanteile von Selpercatinib nicht zuverlässig abzuschätzen sind und er macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen. Er erwartet eine Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Selpercatinib sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO). Stand: April. 04.2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2022 [Zugriff: 31.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf.
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J 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. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
4. Lilly Deutschland. Selpercatinib (Retsevmo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/846/#dossier>.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfragen mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten [online]. 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsvorausrechnungen bis 2070 - BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2) Stand: 23.10.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 23.10.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausrechnung/Bevoelkerungsvorausrechnung.html>.
7. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom - Krebsregisterdaten zeigen Versorgung - Torsten Blum, Kees Kleihues van Tol - 21.02.2020 [online]. 2020. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation; Arbeitspapier [online]. 2019 [Zugriff: 04.12.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf.
9. Tumorregister München. Tumorregister München. ICD-10 C34: Lungentumor [online]. 2022 [Zugriff: 31.10.2025]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34_G-ICD-10-C34-Lungentumor-Survival.pdf.
10. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 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 [online]. 2024 [Zugriff: 31.10.2025]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Bundesweite_Qualitaetskonferenzen/2006-2024/10_BOQK_2024/thumbID.php?id=vK%2FLARkNSovpDay%2Fo0%2Bj6kdBs7f2XO7ne0ltnarDy%2BKZBGsvwdZx5Df7gmPZ3uGJTKm2%2Fy7V6G5ISWLKfFmukHvxWQY8CvegGYffkKdsAvzyFadW%2F0rktAduSu3aHU2x.
11. Boch C, Kollmeier J, Roth A 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.
12. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(3): 447-461.
13. Lilly Deutschland. Herleitungsschritte der Angaben im Abschnitt 3.2 des Moduls 3A im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib. 2025.
14. Tumorregister München. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht kleinzell. BC [online]. 2022 [Zugriff: 31.10.2025]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
15. Boehringer Ingelheim Pharma. 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 [online]. 2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf.

16. Hardtstock F, Myers D, Li 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.
17. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2025 [Zugriff: 23.02.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2025.html>.
18. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024 [online]. 2025 [Zugriff: 27.07.2025]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
19. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. 2025 [Zugriff: 11.03.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-Fusions-positives NSCLC, Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-65_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie) [online]. 2021 [Zugriff: 12.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7571/2021-06-03_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-629_TrG.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, PD-L1-Expression = 1 %, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) [online]. 2023 [Zugriff: 12.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9885/2023-10-19_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-935_TrG.pdf.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2022 [Zugriff: 02.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5770/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_BAnz.pdf.
24. AstraZeneca. Fachinformation Durvalumab (IMFINZI) 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli. 07.2025.
25. AstraZeneca. Fachinformation Tremelimumab (IMJUDO) 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: August. 08.2025.
26. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Nivolumab (OPDIVO) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Mai. 05.2025.
27. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Ipilimumab (YERVOY) 5mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Februar. 02.2025.
28. Merck Sharp Dohme. Fachinformation Pembrolizumab (KEYTRUDA) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Oktober. 10.2025.
29. Regeneron. Fachinformation Cemiplimab (LIBTAYO) 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Juli. 07.2025.
30. Accord Healthcare. Fachinformation Vinorelbin Accord 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Juni. 06.2023.
31. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: April. 04.2023.
32. AqVida. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Januar. 01.2025.
33. Biosimilar Collaborations Ireland. Fachinformation Bevacizumab (ABEVMY) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: September. 09.2024.
34. Fresenius Kabi. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: August. 08.2022.
35. Fresenius Kabi. Fachinformation Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Dezember. 12.2024.
36. Ratiopharm. Fachinformation nab-Paclitaxel Pazenir 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion - Stand: Juni. 06.2025.
37. Roche Pharma. Fachinformation Atezolizumab (TECENTRIQ) 840 mg/1200 mg - Stand: Juni. 07.2025.

38. Roche Pharma. Fachinformation Atezolizumab (TECENTRIQ) SC 1875 mg - Stand: Oktober. 10.2025.
39. Zentiva Pharma. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Oktober. 10.2023.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1009/AM-RL-VI-Off-label-2025-05-07.pdf>.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2025 [Zugriff: 30.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11315/2025-03-20_AM-RL-XII-XIIa_Binimetinib_D-1113_TrG.pdf.
42. 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): 303-311; discussion 312-303.
43. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
44. Lilly Deutschland. Herleitungsschritte der Angaben im Abschnitt 3.3 des Moduls 3A im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib. 2025.
45. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 4. Quartal 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 31.10.2025]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-4-ebm.pdf>.
46. Hikma Pharma. Fachinformation Carboplatin Hikma 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Januar. 01.2023.
47. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.