

Selpercatinib (RET-Fusions-positive solide Tumoren)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-63

Version: 1.0

Stand: 31.07.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1835

DOI: 10.60584/A24-63

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Selpercatinib (RET-Fusions-positive solide Tumoren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.05.2024

Interne Projektnummer

A24-63

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-63>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-Fusions-positive solide Tumoren); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-63>.

Schlagwörter

Selpercatinib, Tumoren, Genfusion, Nutzenbewertung

Keywords

Selpercatinib, Neoplasms, Gene Fusion, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

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

- Michael Köhler
- Erika Baumbach
- Michaela Florina Kerekes
- Jona Lilienthal
- Katrin Nink
- Min Ripoll
- Dorothea Sow
- Kristina Schaubert

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.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	3
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 fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind.

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 15.05.2024 übermittelt.

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.

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 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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ 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 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 D, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 D, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). 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 Dokuments 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
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	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.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.11
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
I 6 Literatur	I.13
I Anhang A Suchstrategien.....	I.14
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.15

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib.....	I.5
Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib.....	I.8
Tabelle 5: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best Supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RET	Rearranged during Transfection
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

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 15.05.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Rearranged-during-Transfection (RET)-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren ^b , wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	Best Supportive Care ^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. NSCLC und Schilddrüsenkarzinome sind nicht von dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Für diese beiden Indikationen liegen separate Anwendungsgebiete für Selpercatinib vor. c. Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection</p>	

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte mit Beschluss des G-BA vom 28.05.2024. Der pU bezieht sich hingegen in seinem Dossier auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA im September 2022 und wählt abweichend als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und BSC unter Berücksichtigung der Histologie und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung

vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum direkten Vergleich von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Selpercatinib durch. Dabei identifiziert er die 1-armige Studie LIBRETTO-001. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Bei der vom pU eingeschlossenen Studie handelt es sich um eine nicht kontrollierte laufende, prospektive Basket-Studie zur Behandlung von Erwachsenen mit Selpercatinib. Diese ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie aufgrund des fehlenden Vergleichsarms keinen Vergleich von Selpercatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Nutzenbewertung von Selpercatinib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren ^b , wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	Best Supportive Care ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. NSCLC und Schilddrüsenkarzinome sind nicht von dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Für diese beiden Indikationen liegen separate Anwendungsgebiete für Selpercatinib vor. c. Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection</p>		

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 Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Rearranged-during-Transfection(RET)-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren ^b , wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	Best Supportive Care ^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. NSCLC und Schilddrüsenkarzinome sind nicht von dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Für diese beiden Indikationen liegen separate Anwendungsgebiete für Selpercatinib vor. c. Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection</p>	

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte mit Beschluss des G-BA vom 28.05.2024. Der pU bezieht sich hingegen in seinem Dossier auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA im September 2022 und wählt abweichend als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und BSC unter Berücksichtigung der Histologie und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums.

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen.

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 04.04.2024)
- bibliografische Recherche zu Selpercatinib (letzte Suche am 04.04.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Selpercatinib (letzte Suche am 04.04.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Selpercatinib (letzte Suche am 04.04.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Selpercatinib (letzte Suche am 31.05.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Direkter Vergleich

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit keine RCT zum direkten Vergleich von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Selpercatinib durch. Dabei identifiziert er die 1-armige Studie LIBRETTO-001 [2]. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Da der pU keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vornimmt, sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde daher verzichtet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU schließt in seine Nutzenbewertung die 1-armige Studie LIBRETTO-001 ein. Als Begründung gibt der pU an, die Studie stelle die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib bei fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren dar. Die Studie LIBRETTO-001 ist eine noch laufende nicht kontrollierte, prospektive Basket-Studie in 2 Phasen.

In die Studie LIBRETTO-001 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren eingeschlossen, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehender Standardtherapie hatten oder für die keine kurative Standardtherapie existierte, für die nach prüfärztlicher Einschätzung eine Standardtherapie nicht geeignet war oder die eine Standardtherapie ablehnten. In einigen Studienzentren (nicht so in Deutschland, Südkorea und Kanada) war nach Genehmigung auch der Einschluss von Patientinnen oder Patienten ab einem Alter von 12 Jahren möglich. Die Studie besteht aus 2 Phasen. In der 1., bereits abgeschlossenen Phase erfolgte eine Dosisescalation zur Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis von Selpercatinib. In der noch laufenden Phase 2 der Studie erfolgt die Anwendung der maximal tolerierbaren Dosis von Selpercatinib bei Patientinnen und Patienten mit einer Alteration im RET-Gen, darunter RET-Fusionen, in mehreren Kohorten. Der Einschluss in die unterschiedlichen Kohorten erfolgte dabei in Abhängigkeit vom vorliegenden Primärtumor, der Vorbehandlung, der möglichen Behandlung und dem RET-Status. Die Behandlung in Phase 2 der Studie erfolgte für alle Patientinnen und Patienten 2-mal täglich mit 160 mg Selpercatinib bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder bis zum Abbruch aus anderen Gründen. Eine gewichtsabhängige Dosierung gemäß Fachinformation [3] war nicht vorgesehen. Primärer Endpunkt der 2. Studienphase war die objektive Ansprechrate. In der Studie LIBRETTO-001 wurden fortlaufend Patientinnen und Patienten eingeschlossen und die Ergebnisse in mehreren Datenschnitten ausgewertet. Bis zum aktuellsten 6. Datenschnitt vom 13.01.2023 wurden insgesamt 968 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Erwachsene mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren relevant, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Der pU legt in Modul 4 D des Dossiers Auswertungen zum 5. Datenschnitt vom 24.09.2021 vor und zieht diese für seine Nutzenbewertung heran. Bis zu diesem Datenschnitt wurden 806 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen und erhielten mindestens 1 Selpercatinib-Dosis. Die Auswertungen des pU zu diesem Datenschnitt umfassen 45 Patientinnen und Patienten aus Phase 1 und Phase 2 der Studie, die mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert wurden, bei denen die Erkrankung unter oder nach vorheriger systemischer Therapie fortgeschritten ist und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung standen. Abweichend von der Fachinformation wurden 9 Patientinnen und Patienten (20 %) dieser Teilpopulation trotz eines Körpergewichts von unter 50 kg mit einer Startdosis von 160 mg behandelt.

Ergänzend legt der pU in Anhang 4-M von Modul 4 D Auswertungen zum aktuellsten 6. Datenschnitt vom 13.01.2023 für erwachsene Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen vor (N = 55).

Da in der Studie LIBRETTO-001 kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorliegt, ist die Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, liegen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren ^b , wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	Best Supportive Care ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. NSCLC und Schilddrüsenkarzinome sind nicht von dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Für diese beiden Indikationen liegen separate Anwendungsgebiete für Selpercatinib vor. c. Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Selpercatinib auf Basis der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Subbiah V, Wolf J, Konda B et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. Lancet Oncol 2022; 23(10): 1261-1273. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00541-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00541-1).
3. Lilly. Retsevmo [online]. 2024 [Zugriff: 14.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
selpercatinib OR LOXO-292 OR LY-3527723

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) OR LY-3527723 OR LY3527723 OR (LY 3527723)

I Anhang B 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.

„Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Selpercatinib beziehen sich auf das vorliegende Anwendungsgebiet.

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

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

Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Selpercatinib ist zur oralen Einnahme bestimmt. Die empfohlene, gewichtsabhängige Dosis von Selpercatinib ist:

- *weniger als 50 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. Die Spiegel der ALT und der AST sollten vor Beginn der Therapie mit Selpercatinib überprüft werden.

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

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

Spezielle Notfallmaßnahmen sind nicht vorgesehen.

Selpercatinib wird vorwiegend durch Cytochrom P450 (CYP) 3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer

verminderten Wirksamkeit von Selpercatinib vermieden werden. Eine parallele Verabreichung mit empfindlichen CYP2C8- und CYP3A4-Substraten sollte vermieden werden.

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

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

Selpercatinib inhibiert den renalen Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1-Transporter (MATE1). In vivo können Selpercatinib-Interaktionen mit klinisch relevanten MATE1-Substraten auftreten.

Die Auswirkungen von Mahlzeiten auf die Resorption von Selpercatinib werden als nicht klinisch relevant erachtet.

Selpercatinib sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht verwendet werden. Es sind keine Daten zu Kindern oder Jugendlichen mit RET-Fusions-positiven Tumoren, mit Ausnahme des RETFusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms, verfügbar.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Selpercatinib bei Schwangeren vor. Der Einsatz von Selpercatinib in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne Anwendung eines Verhütungsmittels wird nicht empfohlen. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Selpercatinib und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis eingestellt werden.“

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 D, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3) ...	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.16
II 3 Literatur.....	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in
der GKV-Zielpopulation II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AACR	American Association for Cancer Research
ALK	anaplastische Lymphom-Kinase
BSC	Best supportive Care
CRISP	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (Non-)Small cell lung carcinoma Patients
CTD	Common Technical Document
CUP	Cancer of unknown Primary
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GENIE	Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version, Deutsche Modifikation)
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RET	Rearranged during Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
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 D, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Entität der soliden Tumore nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU gemäß der Fachinformation von Selpercatinib [1]. Demnach wird Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie [1] angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen Rearranged during Transfection (RET)-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) weist darauf hin, dass das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) und Schilddrüsenkarzinome nicht von dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Für diese beiden Indikationen liegen separate Anwendungsgebiete für Selpercatinib vor. Diese Einschränkung entspricht dem Vorgehen des pU (siehe Angaben zur Ausgangsbasis in Abschnitt II 1.3.1).

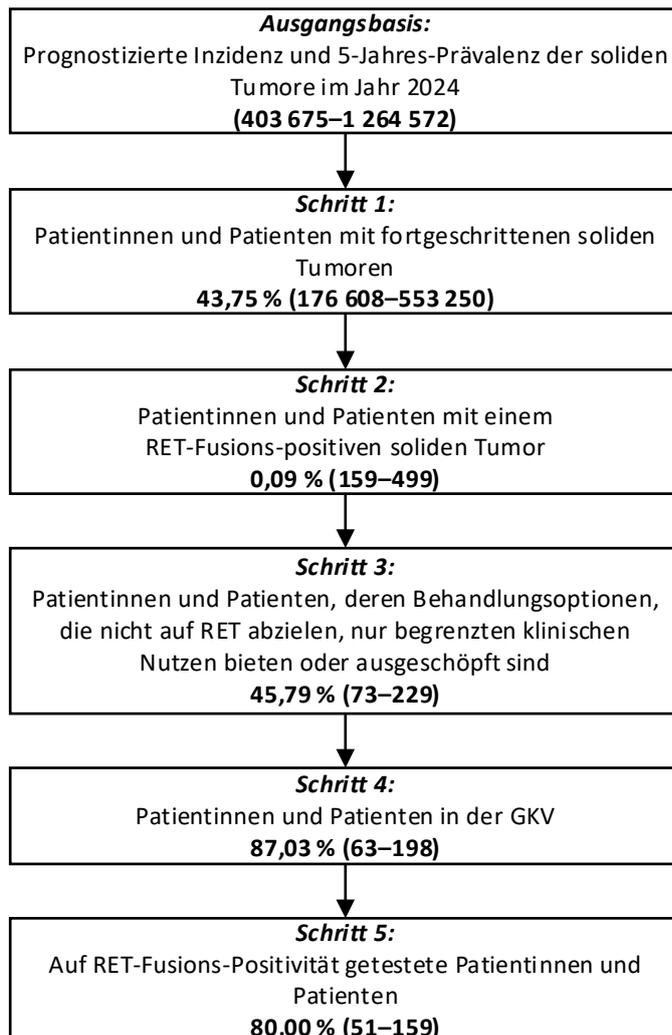
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht eine medizinische Notwendigkeit, die Therapieoptionen von Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren zu erweitern und das Fortschreiten der Erkrankungen durch neue und gezielte Behandlungsansätze so lange wie möglich 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.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection

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

Ausgangsbasis: Prognostizierte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der soliden Tumore im Jahr 2024

Für die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz der soliden Tumore zieht der pU Angaben auf Basis einer Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) (Datenstand 13.09.2022) heran. Die Gesamtheit an Krebserkrankungen (Diagnosecodes C00 bis C97 ohne C44 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version, Deutsche Modifikation [ICD-10-GM]) wurde zur Ermittlung der rohen Raten pro 100 000 weibliche bzw. männliche Personen in den Jahren 2015 bis 2019 bereinigt um die Diagnosecodes für NSCLC (Mittelwert in Höhe von 81,65 % der Lungenkarzinome [C33 bis C34] [2,3]), Schilddrüsenkarzinom (C73), Morbus

Hodgkin (C81), Non-Hodgkin-Lymphom (C82 bis C88), multiples Myelom (C90), Leukämie (C91 bis 95) und – ausschließlich bei der Inzidenz – sonstigen bzw. nicht näher bezeichneten bösartigen Neubildungen des lymphatischen/blutbildenden Gewebes (C96). Hieraus berechnet er eine lineare Regressionsfunktion für die Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz bei weiblichen Personen sowie 5-Jahres-Prävalenz bei männlichen Personen und extrapoliert die rohe Rate auf das Jahr 2024. Für männliche Personen veranschlagt der pU für die Inzidenz einen Mittelwert aus dem Zeitraum der Jahre 2010 bis 2019. Durch die Multiplikation mit dem prognostizierten geschlechtsspezifischen Bevölkerungsstand aus der 15. Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021) in der Variante 10 (Bevölkerungsminimum: G1-L1-W1) des Statistischen Bundesamtes [4] ermittelt der pU eine Unter- (Inzidenz) und Obergrenze (5-Jahres-Prävalenz) von 403 675 bis 1 264 572 Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren, indem er die Angaben für weibliche und männliche Personen summiert.

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit fortgeschrittenen soliden Tumoren als Patientinnen und Patienten im Stadium III oder IV im Klassifikationsschema der Union for International Cancer Control (UICC). Demnach setzt er einen Anteil von 43,75 % mit fortgeschrittenen soliden Tumoren an. Dieser Mittelwert speist sich aus der gemeinsamen Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. („Krebs in Deutschland für 2019/2020“ [5]) und umfasst die folgenden Entitäten: Mundhöhle und Rachen (C00 bis C14), Speiseröhre (C15), Magen (C16), Darm (C18 bis C20), Leber (C22), Gallenblase und -wege (C23 bis C24), Bauchspeicheldrüse (C25), Kehlkopf (C32), malignes Melanom der Haut (C43), Mesotheliom (C45), Brustdrüse (C50), Vulva (C51), Gebärmutter (C53), Gebärmutterkörper (C54 bis C55), Eierstöcke (C56), Prostata (C61), Hoden (C62), Niere (C64) und Harnblase (C67). Hierbei wurden die geschlechtsspezifischen Anteile in den UICC-Stadien III und IV ermittelt, aufsummiert und der ungewichtete Mittelwert pro Tumorentität gebildet. Für die restlichen Tumorentitäten, für die keine Daten in der Publikation [5] vorliegen (Analkarzinom [C21], bösartige Neubildungen sonstigen Bindegewebes und anderer Weichteile [C49] und Tumore des Zentralen Nervensystems [C70 bis C72]), erfolgte eine Suche in den Jahresberichten der länderspezifischen Krebsregister [6-8]. Bei Tumoren des Zentralen Nervensystems lagen keine Angaben in UICC-Stadien vor, sodass hier ein anderes Klassifikationsschema der Weltgesundheitsorganisation [9] (Berücksichtigung von Grad 3 und 4) angewendet wurde. Über alle Tumorentitäten hinweg wurde der oben genannte Mittelwert in Höhe von 43,75 % ermittelt.

Bei Übertragung dieses Anteils (43,75 %) auf die prognostizierte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der soliden Tumore in der Ausgangsbasis ergeben sich 176 608 bis 553 250 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einem RET-Fusions-positiven soliden Tumor

Der pU entnimmt dem Common Technical Document (CTD) Anteilswerte für einen RET-Fusions-positiven soliden Tumor bei verschiedenen Tumorerkrankungen (Kolorektalkarzinom, Ösophaguskarzinom, Cancer of unknown Primary [CUP], Mammakarzinom, Gliom, Hepatobiliäres Karzinom, Weichteilsarkom, Knochenkarzinom, verschiedene Hirntumore, Nervenscheidentumore, Pankreaskarzinom, Prostatakarzinom, Nierenkarzinom, Speicheldrüsenkarzinom, Kleinzelliges Lungenkarzinom) [10]. Dem pU zufolge stammen diese Daten aus der internationalen Datenbank des „Genomics,- Evidence,- Neoplasia,- Information,- Exchange“ (GENIE)-Projekts der American Association for Cancer Research (AACR). Die jeweiligen Anteilswerte gewichtet er mit einem Faktor, der sich aus der dazugehörigen Stichprobengröße ergibt, und erhält so einen Anteilswert von 0,09 %. Übertragen auf die Spanne in Schritt 1 ermittelt der pU eine Anzahl von 159 bis 499 Patientinnen und Patienten mit einem RET-Fusions-positiven soliden Tumor.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten, deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Der pU geht davon aus, dass erst nach erfolgloser Erstlinientherapie festgestellt werden kann, ob Behandlungsoptionen ausgeschöpft sind. Vor diesem Hintergrund berücksichtigt er im Folgenden nur Patientinnen und Patienten ab der Zweitlinientherapie. Für vom pU ausgewählte Tumorentitäten (Kolorektalkarzinom, Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, Nierenzellkarzinom, Endometriumkarzinom im Stadium IV, metastasierendes Pankreaskarzinom, metastasierendes Prostatakarzinom, lokal fortgeschrittener oder metastasierender Brustkrebs) zieht er bestehende Dossiers [11-16], EU-weite Erhebungen [17,18] und Sekundärliteratur [19] heran. Er bildet einen Mittelwert (45,79 %) über die ausgewählten Entitäten und überträgt diesen auf die in Schritt 2 ermittelte Spanne. Daraus ergeben sich 73 bis 229 Patientinnen und Patienten, bei denen – dem pU zufolge – Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils von 87,03 % [20,21] unter den Betroffenen ergibt sich eine Anzahl von 63 bis 198 Patientinnen und Patienten in der GKV.

Schritt 5: Auf RET-Fusions-positiven soliden Tumor getestete Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt auf Basis der Zwischenergebnisse der Studie Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (Non-)Small cell lung carcinoma Patients (CRISP) an, dass ein Anteil von 80,00 % mit einem RET-Fusions-positiven soliden Tumor auf RET-Fusions-Positivität getestet wurde. Im Rahmen der CRISP-Studie war dies die Obergrenze der NSCLC-Patientinnen und -Patienten, die auf die etablierten Biomarker für die zielgerichtete Therapie Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)- bzw. Anaplastische-Lymphom-

Kinase(ALK)-Alteration getestet wurden [22]. Unter Veranschlagung eines Anteils von 80,00 % mit Testung auf einen RET-Fusions-positiven soliden Tumor ergeben sich 51 bis 159 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist jedoch unsicher, da es sowohl unter- als auch überschätzende sowie mit Unsicherheit behaftete Faktoren gibt. Im Folgenden werden kritische Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert.

Zur Ausgangsbasis: Prognostizierte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der soliden Tumore

Für die Untergrenze zieht der pU die Inzidenz und für die Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz heran. Dadurch, dass Selpercatinib nicht ausschließlich für neu erkrankte Patientinnen und Patienten zugelassen ist, führt ein inzidenzbasiertes Vorgehen in der Untergrenze zu einer Unterschätzung in diesem Schritt. Es ist unklar, inwieweit Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen sind, die vor mehr als 5 Jahren erkrankt sind.

Zu Schritt 1: fortgeschrittene solide Tumore

Der Anteilswert ist, wie der pU selbst angibt, unsicher. Dies resultiert aus mehreren Gründen. Der pU bildet einen ungewichteten Mittelwert über alle Tumorentitäten hinweg. Eine Gewichtung wäre sachgerecht gewesen, um eine genauere Schätzung zu erzielen. Dabei berücksichtigt der pU auch nicht, dass einige Entitäten nur weibliche Personen (z. B. Mammakarzinom) bzw. nur männliche Personen (z. B. Prostatakarzinom) betreffen und die für das betroffene Geschlecht angegebenen Mittelwerte entsprechend nicht für beide Geschlechter zu veranschlagen sind. Zudem ist fraglich, inwieweit sich die Stadienverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auch auf die prävalente Population übertragen lässt. Ferner wurde bei der Bauchspeicheldrüse ein falscher Wert bei den Männern zugrunde gelegt (73 % gemäß [5] vs. pU: 58 %). Auch schließt der pU für die Berechnung der Anteilswerte auf Basis der länderspezifischen Krebsregister Patientinnen und Patienten in die Grundgesamtheit ein, für die keine Angaben zum UICC-Stadium verfügbar sind. Auf Basis der Publikation „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ [5] schließt der pU Fälle ohne Angaben zum UICC-Stadium bei der Berechnung des Anteilswerts aus. Der pU gibt darüber hinaus an, dass die Operationalisierung über die UICC-Stadien III und IV nicht bei allen Tumorentitäten der Definition von „fortgeschritten“ entspricht.

Zu Schritt 2: RET-Fusions-positive solide Tumore

Der pU legt für einige der relevanten Tumorentitäten Anteilswerte für RET-Fusions-positive solide Tumore vor. Es ist nicht auszuschließen, dass der Anteilswert bei Berücksichtigung aller relevanten Tumorentitäten von dem vom pU veranschlagten Anteilswert abweicht. Zudem ist

unklar, ob die zur Gewichtung herangezogene Stichprobengröße repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext ist. Schließlich ist die Eignung des Anteilswerts für das fortgeschrittene Stadium nicht einschätzbar, da hierzu Informationen zur Studienpopulation fehlen.

Zu Schritt 3: Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Es liegt keine nähere Definition von Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, vor. Durch die vom pU vorgenommene Operationalisierung über das Vorliegen von mindestens einer Zweitlinientherapie bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, bei denen bereits die Erstlinientherapie keine zufriedenstellende Therapieoption darstellt. Außerdem bleibt, wie der pU selbst kurz adressiert, die Übertragbarkeit der Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-Positivität fraglich, da der Anteilswert unabhängig von der RET-Fusions-Positivität erhoben wurde. Auch beziehen sich die Anteilswerte teilweise auf eine prävalente, teilweise auf eine inzidente Population, sodass die Übertragbarkeit auf die jeweils andere Population möglicherweise nicht gegeben ist. Überdies beziehen sich die Anteilswerte teilweise nicht auf Patientinnen und Patienten in Deutschland. Zudem bezieht sich der Anteilswert in der Mehrheit der Fälle auf das metastasierende Stadium, sodass sich die Frage der Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten stellt, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium befinden, jedoch noch keine Metastasen haben und ebenfalls in das Anwendungsgebiet fallen würden. Dazu kommt, dass der pU gegenüber Schritt 2 noch weniger Tumorentitäten berücksichtigt. Daher kann der Anteilswert abweichen, wenn alle relevanten Tumorentitäten berücksichtigt werden. Ferner wurde ein ungewichteter Mittelwert gebildet. Hinzu kommt, dass bei einigen Tumorentitäten der Anteilswert anhand der Literatur [16,18,19] nicht nachvollziehbar ist, da der pU nicht die Herleitung des jeweiligen Anteilswerts beschreibt (Pankreaskarzinom, Prostatakarzinom, Mammakarzinom).

Zu Schritt 5: Testrate

Es ist zu beachten, dass der pU im letzten Schritt eine Testrate veranschlagt. Diese Einschränkung ist nicht vorzunehmen, da die GKV-Zielpopulation auch Patientinnen und Patienten umfasst, deren vorhandene RET-Fusions-Positivität bisher noch nicht nachgewiesen wurde.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU wendet die in Abschnitt II 1.3.1 (siehe Ausgangsbasis) beschriebene lineare Regressionsfunktion bei weiblichen Personen bzw. den Mittelwert bei männlichen Personen bis zum Jahr 2029 an und gibt somit dafür eine Anzahl von neu erkrankten 182 894 Patientinnen und 213 841 Patienten mit soliden Tumoren an.

Unter Anwendung einer Regressionsfunktion sowohl bei männlichen als auch weiblichen Personen und dem eben beschriebenen Vorgehen ermittelt der pU aus den Daten des ZfKD [23] eine 5-Jahres-Prävalenz von 600 361 weiblichen und 585 624 männlichen Personen mit soliden Tumoren für das Jahr 2029.

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 fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren ^b , wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	51–159	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Dies liegt insbesondere an <ul style="list-style-type: none"> ▪ der Operationalisierung von Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind über das Vorliegen von mindestens einer Zweitlinientherapie sowie ▪ mehreren Aspekten einer unklaren Übertragbarkeit der damit verbundenen errechneten Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit einem RET-Fusions-positiven soliden Tumor.
<p>a. Angabe des pU b. NSCLC und Schilddrüsenkarzinome sind nicht von dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Für diese beiden Indikationen liegen separate Anwendungsgebiete für Selpercatinib vor.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection</p>			

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Best supportive Care (BSC)

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung war BSC noch nicht als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Der pU macht ausschließlich quantitative Angaben für eine Palliativpauschale.

Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Selpercatinib entsprechen der Fachinformation [1]. Gemäß Fachinformation [1] wird Selpercatinib 2-mal täglich verabreicht und die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden. 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 von Selpercatinib entsprechen der Fachinformation [1].

Der Verbrauch von Selpercatinib richtet sich nach dem Körpergewicht [1]. Der pU legt die Dosierungsangaben gemäß Fachinformation [1] für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg zugrunde. Dies entspricht dem Verbrauch unter Zugrundelegung des durchschnittlichen Körpergewichts von Erwachsenen (77,7 kg) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [24].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Selpercatinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Selpercatinib keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Jedoch sollte gemäß Fachinformation z. B. die Schilddrüsenfunktion während der Behandlung mit Selpercatinib in regelmäßigen Abständen überprüft werden [1].

Für einen Teil der Patientinnen und Patienten können Kosten für die Testung auf RET-Fusions-Positivität anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Selpercatinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 46 715,70 €, welche ausschließlich aus Arzneimittelkosten bestehen, die plausibel sind. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Selpercatinib ^a	Erwachsene mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	46 715,70 ^b	0 ^b	0 ^b	46 715,70 ^b	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Best supportive Care ^c	Erwachsene mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	keine Angabe				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Bei einem Vergleich von Selpercatinib gegenüber Best supportive Care allein sind Kosten von Best supportive Care auch für Selpercatinib zusätzlich zu berücksichtigen.</p> <p>b. Angabe des pU</p> <p>c. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass zu erwartende Versorgungsanteile von Selpercatinib nicht zuverlässig abzuschätzen seien. Zudem macht er Angaben zu Kontraindikationen und Therapieabbrüchen und erwartet, dass die Patientinnen und Patienten sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich behandelt werden.

II 3 Literatur

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

1. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO). Stand: April. 2024.
2. Blum T, van Tol KK. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom [online]. 2020 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf.
3. Tumorregister München. ICD-10 C34: Lungentumor Survival [online]. 2022 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34_G-ICD-10-C34-Lungentumor-Survival.pdf.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2070 in Deutschland - Variante 10 (G1-L1-W1): Bevölkerungsminimum [online]. 2022 [Zugriff: 20.01.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=ergebnistabelleUmfang&levelindex=1&levelid=1674221187645&downloadname=12421-0002#abreadcrumb>.
5. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2023 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
6. Tumorregister München. ICD-10 C21: Analkarzinom - Survival [online]. 2022 [Zugriff: 20.01.2023]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC21_G-ICD-10-C21-Analkarzinom-Survival.pdf.
7. Krebsregister Schleswig-Holstein. UICC-Stadien in Schleswig-Holstein 2022 - Weichteilgewebe (ICD-10 C49) [online]. 2021 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>.
8. Krebsregister Hamburg. Histopathologisches Grading (ohne DCO-Fälle) in Hamburg 2021 - Zentrales Nervensystem (ICD-10 C70 - C72) [online]. 2022 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/diagnoses/tumordata/grading>.
9. Deutsche Krebsgesellschaft. Primäre Tumoren von Gehirn und Rückenmark [online]. 2017 [Zugriff: 23.01.2023]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hirntumor/definition-und-haeufigkeit.html>.
10. Eli Lilly. CTD Section 2.7.3 - Summary of Clinical Efficacy. 2022.
11. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA). Modul 3A - Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen: Nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom [online]. 2022 [Zugriff: 05.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5984/2022_07_18_Modul3A_Pembrolizumab.pdf.

12. Pierre Fabre Pharma. Encorafenib (Braftovi). Modul 3A - Encorafenib ist in Kombination mit Cetuximab angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben [online]. 2020 [Zugriff: 05.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3820/2020-06-30_Modul3A_Encorafenib.pdf.
13. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO). Modul 3O - Metastasiertes Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie [online]. 2021 [Zugriff: 05.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4994/2021_07_21_Modul3O_Nivolumab.pdf.
14. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO). Modul 3L - Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie [online]. 2020 [Zugriff: 05.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4371/2020-12-16_Modul3L_Nivolumab.pdf.
15. Pfizer Pharma. Axitinib (Inlyta). Modul 3A - Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin [online]. 2017 [Zugriff: 05.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1831/2017-03-17_Modul3A_Axitinib.pdf.
16. Lilly Deutschland. Abemaciclib (Verzenios). Modul 3A - Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2- negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie [online]. 2018 [Zugriff: 05.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2700/2018-10-26_Modul3A_Abemaciclib.pdf.
17. Cerner Enviza. CancerMPactTreatment Architecture Endometrial, EU5. 2022.
18. Cerner Enviza. CancerMPact Treatment Architecture Pancreatic Cancer, EU5. 2022.
19. Leith A, Kim J, Ribbands A et al. Real-World Treatment Patterns in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Across Europe (France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom) and Japan. Adv Ther 2022; 39(5): 2236-2255. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02073-w>.
20. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2023 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf.

21. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=9A820E43F160EDF8E670F2F85ACC07F4.live722#651186>.
22. A. I. O. Studien, iOmedico, Lilly Deutschland. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP) - Interim analysis 2021. 2021.
23. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage für solide Tumoren. Letzte Aktualisierung: 13.09.2022 [online]. 2024 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
24. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.