

# 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)

Pralsetinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+)

Vom 16. Juni 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pralsetinib (Gavreto) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	13
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	16
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	17
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>18</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>20</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>20</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>34</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>34</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Pralsetinib ist der 15. Dezember 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Dezember 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pralsetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7

VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Pralsetinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pralsetinib (Gavreto) gemäß Fachinformation**

Gavreto wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Rearranged-during-Transfection (RET)-Fusions-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.06.2022):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pralsetinib:

- Pembrolizumab als Monotherapie

- b) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression  $<$  50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pralsetinib:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))

*oder*

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

*oder*

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

*oder*

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und bei nicht-plattenepithelialer Histologie)

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

*oder*

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur bei plattenepithelialer Histologie)

*oder*

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)

c) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pralsetinib:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))

*oder*

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

*oder*

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

*oder*

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)

d) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pralsetinib:

- Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)

*oder*

- Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

*oder*

- Nivolumab

*oder*

- Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, PD-L1-Expression  $\geq 1$  % der Tumorzellen)

*oder*

- Atezolizumab

oder

- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)

e) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pralsetinib:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Afatinib
- Pemetrexed
- Erlotinib
- Docetaxel
- Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab
- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib
- Vinorelbin

unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin, die Proteinkinase-Inhibitoren Afatinib, Erlotinib, Nintedanib und Selpercatinib sowie die Antikörper Atezolizumab, Cemiplimab, Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab zur Verfügung.

Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC mit ALK-Translokationen und EGFR-, BRAF- oder ROS1-Mutationen wurden hierbei entsprechend des Anwendungsgebiets nicht berücksichtigt.

- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht.
- zu 3. Für das fortgeschrittene NSCLC liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Afatinib, Atezolizumab, Cemiplimab, Ipilimumab, Nintedanib, Nivolumab, Pembrolizumab, Ramucirumab und Selpercatinib vor.

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Aus der vorliegenden Evidenz ergeben sich keine Hinweise darauf, dass beim NSCLC mit RET-Fusion bestimmte Faktoren vorliegen, die eindeutig gegen eine Behandlung mit den bisherigen bzw. aktuellen Standardtherapien sprechen. Somit werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie jene Therapieoptionen in Betracht gezogen, die unabhängig von der RET-Fusion und somit für die diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten, die sich in der Erstlinie befinden und Patientinnen und Patienten deren Erkrankung nach Erhalt einer vorherigen Therapie weiter fortgeschritten ist. Somit werden in der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehrere Therapielinien adressiert.

### Erstlinientherapie

In der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC werden aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % differenziert.

#### a) *Erstlinientherapie PD-L1-Expression $\geq$ 50 %*

Aktuelle Leitlinien empfehlen für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression von  $\geq$  50 % unabhängig vom histologischen Status eine Pembrolizumab-Monotherapie. In der entsprechenden Nutzenbewertung ergab sich

ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Beschluss vom 3. August 2017).

Für das nicht-plattenepitheliale NSCLC wurde zudem Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie in der Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  nutzenbewertet (Beschluss vom 19. September 2019). Die Datengrundlage dieser Bewertung war ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie. Es zeigte sich ein Vorteil für das Gesamtüberleben mit jedoch relevanten Subgruppenunterschieden, weshalb sich das Ausmaß des Zusatznutzens in Bezug auf die gesamte Teilpopulation der Patienten mit PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  nicht quantifizieren lässt. Zudem war eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich. Im Ergebnis, wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund dieser Datenbasis wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und platinhaltiger Chemotherapie derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe erachtet.

Für das plattenepitheliale NSCLC ist die Kombination aus Pembrolizumab plus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für die Erstlinie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  auf den Tumorzellen bzw. einem TPS  $\geq 50\%$  wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 19. September 2019 kein Zusatznutzen gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Diese Kombinationstherapie wird für die vorliegende Patientenpopulation daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Mit den Kombinationstherapien aus Atezolizumab plus Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin sowie Atezolizumab plus nab-Paclitaxel und Carboplatin stehen für das nicht-plattenepitheliale NSCLC zwei weitere Behandlungsoptionen zur Verfügung. In den entsprechenden Nutzenbewertungen wurde für beide Kombinationstherapien für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (jeweils Pembrolizumab Monotherapie) festgestellt (Beschlüsse vom 2. April 2020). Vor dem Hintergrund der zuvor genannten alternativen Behandlungsoptionen, für die ein Zusatznutzen festgestellt werden konnte, werden die Atezolizumab-Kombinationstherapien unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenz derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen.

Weiterhin steht die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie als eine noch recht neue Behandlungsoption in der Versorgung zur Verfügung. In der Nutzenbewertung konnte für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  kein Zusatznutzen gegenüber der Pembrolizumab Monotherapie festgestellt werden (Beschlüsse vom 3. Juni 2021). Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie wird unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und der Ergebnisse der Nutzenbewertung in Relation zu den oben angegebenen Behandlungsoptionen derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

Des Weiteren stehen mit Atezolizumab als Monotherapie sowie Cemiplimab als Monotherapie zwei neue Behandlungsoptionen für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  zur Verfügung.

Für Atezolizumab als Monotherapie stellte der G-BA im Nutzenbewertungsverfahren für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs fest, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist

(Beschluss vom 19. November 2021). In der Nutzenbewertung von Cemiplimab als Monotherapie wurde mit Beschluss vom 20. Januar 2022 kein Zusatznutzen festgestellt; es lagen keine geeigneten Daten vor. Der therapeutische Stellenwert dieser beiden Optionen wird als noch nicht abschließend beurteilbar angesehen. Die Wirkstoffe werden derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Auf dieser Datenbasis bestimmt der G-BA Pembrolizumab als Monotherapie als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ .

b) *Erstlinientherapie, PD-L1-Expression < 50 %*

Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression < 50 % stellt laut der vorliegenden Evidenz eine platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cis- oder Carboplatin) mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) einen Therapiestandard dar. Aus der Evidenz lässt sich jedoch keine Präferenz für eine bestimmte Kombination ableiten. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patientinnen und Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die Auswahl der Platinkomponente am unterschiedlichen Toxizitätsprofil und an bestehenden Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten orientieren sollte.

Nab-Paclitaxel ist in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLC zugelassen. In den Leitlinien wird diese Kombination im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen, daher stuft der G-BA Nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin als eine weitere zweckmäßige Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % ein.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (Beschluss vom 19. September 2019) für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Pemetrexed in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie festgestellt. Für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird berücksichtigt, dass eine Meta-Analyse von zwei randomisierten kontrollierten Studien die Datenbasis für diese Teilpopulation bildet. Insgesamt sieht der G-BA auch diese Therapieoption als eine weitere zweckmäßige Therapieoption (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % an.

Für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel wurde für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % mit Beschluss vom 19. September 2019 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für das plattenepitheliale NSCLC ausgesprochen. Derzeit geht aus den in der Recherche und Synopse der Evidenz angeführten Leitlinien noch keine eindeutige Empfehlung für den Einsatz der genannten Kombinationstherapie hervor. Aus den Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften in kürzlich durchgeführten Nutzenbewertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde jedoch deutlich, dass diese Kombination in der Versorgung einen relevanten Stellenwert hat.

Für die Kombinationstherapien aus Atezolizumab plus Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin sowie Atezolizumab plus nab-Paclitaxel und Carboplatin beim nicht-plattenepithelialen NSCLC wurde in den jeweiligen Nutzenbewertungen für



Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % (TPS) kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt (Beschlüsse vom 2. April 2020). Vor dem Hintergrund der zuvor genannten alternativen Behandlungsoptionen, für die ein Zusatznutzen festgestellt werden konnte, werden die Atezolizumab-Kombinationstherapien unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenz derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen.

Für Atezolizumab als Monotherapie lagen dem Nutzenbewertungsverfahren für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % (TPS) keine Daten vor, so dass der Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 19. November 2021). Atezolizumab wird derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Weiterhin steht Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung. In der Nutzenbewertung konnte für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (platinbasierte Chemotherapie) festgestellt werden (Beschlüsse vom 3. Juni 2021). Es handelt sich bei dieser Kombination, wie bereits dargelegt, jedoch um eine in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. In Relation zu den Ergebnissen der Nutzenbewertung zu den oben angegebenen alternativen Behandlungsoptionen und unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenz wird die Kombination aus Nivolumab, Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenwärtig nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

In der Gesamtschau werden vom G-BA für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel, Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.

#### Nachfolgende Therapielinien

In weiteren Therapielinien wird in Abhängigkeit der Erstlinientherapie zwischen c) Patientinnen und Patienten mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Monotherapie-Vorbehandlung, d) Patientinnen und Patienten mit einer zytotoxischen Chemotherapie-Vorbehandlung und e) nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie als Vorbehandlung unterschieden.

##### *c) Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie*

In den Leitlinien, deren Empfehlungen die Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bereits umfassen, wird für diese Patientengruppe in der Zweitlinientherapie eine zytotoxische Chemotherapie empfohlen, wobei insgesamt der platinhaltigen Chemotherapie der höchste Stellenwert beigemessen wird, analog zur Erstlinientherapie. Diesbezüglich stellt die platinbasierte (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin,

Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) den bisherigen und aktuellen Therapiestandard dar. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass eine Kombination im therapeutischen Nutzen eindeutig unter- bzw. überlegen ist. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch im „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten orientieren sollte.

Die Carboplatin-Kombination mit nab-Paclitaxel ist für die Behandlung des NSCLC zugelassen und wird in den Leitlinien ebenfalls empfohlen.

Für Patientinnen und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist das Toxizitätsprofil einer platinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Alternativ kommt für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance Status 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der platinbasierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.

Hinsichtlich der zugelassenen Anwendungsgebiete von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel wird die Anwendung eines PD-1/ PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie in Bezug auf die Zulassung der Arzneimittel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.

Für Erwachsene mit einem fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC steht ebenfalls die noch recht neue Therapieoption Selpercatinib zur Verfügung. In der dazugehörigen Nutzenbewertung wurde kein Zusatznutzen belegt (Beschluss vom 2. September 2021). Da der therapeutische Stellenwert noch nicht abschließend beurteilt werden kann, wird Selpercatinib derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

In der Gesamtschau werden vom G-BA für diese Patientengruppe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.

#### *d) Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie*

Für Patientinnen und Patienten, bei denen nach einer Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz mit den zytotoxischen Chemotherapeutika Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib sowie den Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab, mehrere Therapieoptionen, teilweise nur unter bestimmten Voraussetzungen, zur Verfügung.

Mit Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, liegen zwei etablierte Chemotherapeutika für die Zweitlinien-Chemotherapie vor, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist. Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib, die bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt ist, wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015). In den Leitlinien wird Docetaxel in Kombination mit Nintedanib neben den anderen

Chemotherapie-Optionen empfohlen, jedoch gegenüber diesen nicht regelhaft präferiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz werden Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, sowie Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, vorbehaltlich der Tumorhistologie und des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils, als therapeutisch vergleichbar angesehen.

Für Nivolumab zur Behandlung von Patientinnen und Patienten nach vorheriger Chemotherapie und plattenepithelialer Tumorhistologie wurde in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 4. Februar 2016). Zur Behandlung von Patientinnen und Patienten nach vorheriger Chemotherapie und nicht-plattenepithelialer Tumorhistologie wurde für Nivolumab in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 20. Oktober 2016).

Für Pembrolizumab sowie Atezolizumab, eingesetzt nach vorheriger Chemotherapie, wurde in der Nutzenbewertung jeweils gegenüber Docetaxel ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2017, Atezolizumab: Beschluss vom 16. März 2018). Dabei ist Pembrolizumab laut Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  1 %) angezeigt.

Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab führen jeweils im Vergleich mit Docetaxel zu einer signifikanten Verlängerung im Gesamtüberleben und zudem zu einer bedeutsamen Verringerung von Nebenwirkungen. Dementsprechend werden in den Leitlinien die Immuncheckpoint-Inhibitoren gegenüber den zytotoxischen Chemotherapeutika regelhaft präferiert. Allerdings stellen PD-L1 negative Tumoren eine grundsätzliche Ausnahme dar. In diesen Fällen geht aus den Leitlinien überwiegend keine Empfehlung für eine regelhafte Präferenz der Immuncheckpoint-Inhibitoren gegenüber der zytotoxischen Chemotherapie hervor. Daher werden bei PD-L1 negativen Tumoren auch alternativ zytotoxische Chemotherapeutika als zweckmäßige Vergleichstherapie zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren bestimmt.

Für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016). Ebenfalls wurde in der Nutzenbewertung von Afatinib gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 20. Oktober 2016). Unter Berücksichtigung dessen, dass in der vorliegenden Indikation nutzenbewertete Arzneimitteltherapien mit einem Zusatznutzen vorhanden sind, werden die Behandlungsoptionen Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel sowie Afatinib, für die jeweils kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte, nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Für Erwachsene mit einem fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC steht ebenfalls die noch recht neue Therapieoption Selpercatinib zur Verfügung. In der dazugehörigen Nutzenbewertung wurde kein Zusatznutzen belegt (Beschluss vom 2. September 2021). Da der therapeutische Stellenwert noch nicht abschließend beurteilt werden kann, wird Selpercatinib derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

In der Gesamtschau werden vom G-BA für diese Patientengruppe Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.

*e) Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet können Patientinnen und Patienten umfasst sein, die entweder im Rahmen einer Erstlinientherapie bereits eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie erhalten haben oder eine platinhaltige Chemotherapie und eine PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie sequentiell in Erst- und Zweitlinie erhalten haben (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).

Bei der erstgenannten Behandlungssituation der platinhaltigen Chemotherapie in Kombination mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie handelt es sich um eine recht neue Therapieoption des fortgeschrittenen NSCLC. Sowohl für die Behandlungssituation nach platinhaltiger Chemotherapie in Kombination mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie als auch für die weitere Behandlung nach sequentieller Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie in Erst- und Zweitlinie liegt keine höherwertige Evidenz auf Basis klinischer Studien vor.

Für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt gemäß Leitlinien eine antineoplastische Folgetherapie infrage unter Berücksichtigung der Vortherapie und Tumorphistologie, wobei als Therapieoptionen Docetaxel, Pemetrexed, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab oder Nintedanib, Erlotinib und Afatinib genannt werden.

Die Empfehlung einer weiteren Therapie mit einem (anderen) PD-1/PD-L1-Antikörper geht aus der vorliegenden Evidenz dabei nicht hervor.

Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib, die bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt ist, wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015).

Für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016). Für Afatinib zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Plattenepithel-Histologie wurde in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 20. Oktober 2016). Hinsichtlich der vorgenannten Nutzenbewertungen ist allerdings zu beachten, dass diesen die Therapiesituation einer Zweitlinientherapie nach vorausgegangener platinhaltiger Chemotherapie und somit eine von der vorliegenden Therapiesituation in Bezug auf die Vortherapie abweichende Indikation zugrunde lag.

Für Erwachsene mit einem fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC steht ebenfalls die noch recht neue Therapieoption Selpercatinib zur Verfügung. In der dazugehörigen Nutzenbewertung wurde kein Zusatznutzen belegt (Beschluss vom 2. September 2021). Da der therapeutische Stellenwert noch nicht abschließend beurteilt werden kann, wird Selpercatinib derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Insgesamt wird vom G-BA in Anbetracht der für die vorliegende Therapiesituation limitierten Evidenz als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel und Nintedanib in Kombination mit Docetaxel sowie Vinorelbine bestimmt.

Die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine Auswahl verschiedener Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, die nach Zulassungsstatus der Arzneimittel und den Empfehlungen in den Leitlinien für das vorliegende Anwendungsgebiet in Betracht kommen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pralsetinib wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression  $<$  50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

e) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis

*Studie ARROW*

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pralsetinib zur Behandlung von Erwachsenen mit einem Rearranged-during-Transfection (RET)-Fusions-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie ARROW vorgelegt.

ARROW ist eine noch laufende, internationale, multizentrische, einarmige, offene Phase I/II-Studie.

In die Studie wurden Erwachsene mit einem RET-Fusions-positiven NSCLC, medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) oder anderen RET-alterierten soliden Tumoren eingeschlossen.

Abhängig von der Art der Vorbehandlung (keine, platinbasierte oder spezifische Vorbehandlung), Herkunft der Patientinnen und Patienten (China oder Rest der Welt) und Art des Tumors (NSCLC, MTC oder andere) gibt es in der Studie ARROW 9 Kohorten, von denen 3 Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC einschließen:

- Patientinnen und Patienten mit platinbasierter Vorbehandlung
- Patientinnen und Patienten ohne platinbasierter Vorbehandlung
- Patientinnen und Patienten aus China mit platinbasierter Vorbehandlung

In Phase I der Studie ARROW wurde die Dosis von Pralsetinib eskaliert, in Phase II erhielten die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer 400 mg Pralsetinib einmal täglich alle 4 Wochen.

Neben den ko-primären Endpunkten objektive Ansprechrates und Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

#### *Zu weiteren vorgelegten Vergleichen*

Bei der Studie ARROW handelt es sich um eine einarmige Studie. Somit umfasst diese Studie keine Vergleichsgruppe, mit der die Ergebnisse der Behandlung mit Pralsetinib verglichen werden könnten.

Für einen Vergleich von Pralsetinib gegenüber einer Vergleichstherapie wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen auf Basis von patientenindividuellen Daten aus der Studie IMpower132 vorgelegt. Eine Suche hinsichtlich weiterer Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht durchgeführt.

Die Studie IMpower132 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase III-Studie bei der erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV und ECOG PS 0 und 1, die zuvor keine vorangegangene Behandlung für ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben, eingeschlossen wurden. Es wurde nicht hinsichtlich einer RET-Fusion getestet. Die Patientinnen und Patienten erhielten nach Entscheidung der Prüfarzte 4 oder 6 Zyklen Carboplatin oder Cisplatin plus Pemetrexed im Kontroll-Arm oder in Kombination mit Atezolizumab im Verum-Arm.

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen indirekten Vergleich der Studie ARROW mit einer Kohorte (Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin) aus Studie IMpower132 unter Anwendung von Propensity Score Analysen vor. Die Analysen werden jedoch nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben durchgeführt und die Ergebnisse vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier lediglich ergänzend dargestellt. Ergebnisse für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden nur für die Studie ARROW vorgelegt. Des Weiteren, wurde die Methodik der Analyse nicht ausreichend vom pharmazeutischen Unternehmer dokumentiert.

- a) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie  
und
- b) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression  $<$  50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

## Bewertung

Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie ARROW allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pralsetinib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Der vorgelegte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet. So wurde die Methodik der angewendeten Propensity Score Analysen nicht ausreichend vom pharmazeutischen Unternehmer dokumentiert. Ferner legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse ausschließlich für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben aus den Studien ARROW und IMpower132 vor. Ergebnisse für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden nur für die Studie ARROW vorgelegt. Die für den Vergleich der Studien ARROW und IMpower132 vorgelegten Ergebnisse sind damit unvollständig. Eine Suche hinsichtlich weiterer Studien für die Vergleichstherapie wurde nicht durchgeführt. Somit ist der Studienpool aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie potenziell unvollständig. Des Weiteren sind die beobachteten Effekte für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator nicht in einer Größenordnung, als dass sie nicht allein aufgrund einer systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen könnten.

Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pralsetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Pralsetinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

c) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie

und

d) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie

und

e) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie

## Bewertung

Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet im Dossier die Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die eine platinbasierte Chemotherapie und / oder eine Behandlung mit Immuncheckpointinhibitoren in der ersten Therapielinie erhalten haben, gemeinsam. Abweichend hierzu hat der G-BA die Patientinnen und Patienten nach der Art ihrer Erstlinientherapie in 3 Patientengruppen differenziert: PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie vs. zytotoxische Chemotherapie vs. PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie.

Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie ARROW allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pralsetinib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Der vorgelegte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet. So wurde die Methodik der angewendeten Propensity Score Analysen nicht ausreichend vom pharmazeutischen Unternehmer dokumentiert. Ferner legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse ausschließlich für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben aus den Studien ARROW und IMpower132 vor. Ergebnisse für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden nur für die Studie ARROW vorgelegt. Die für den Vergleich der Studien ARROW und IMpower132 vorgelegten Ergebnisse sind damit unvollständig. Eine Suche hinsichtlich weiterer Studien für die Vergleichstherapie wurde nicht durchgeführt. Somit ist der Studienpool aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie potenziell unvollständig. Des Weiteren sind die beobachteten Effekte für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator nicht in einer Größenordnung, als dass sie nicht allein aufgrund einer systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen könnten.

Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pralsetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Pralsetinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Pralsetinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der EMA weitere klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Pralsetinib zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass die Ergebnisse der Studie AcceleRET-Lung (BLU-667-2303) vorgelegt werden, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Pralsetinib bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RET-Fusionspositivem, fortgeschrittenem NSCLC zu bestätigen. Der finale klinische Studienbericht wird für den 31. Dezember 2026 erwartet.

Die Patientenpopulation der Studie AcceleRET-Lung umfasst Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten NSCLC, die noch keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben (Erstlinientherapie). Somit werden klinische Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus der Studie AcceleRET-Lung erwartet, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels in der Erstlinie relevant sein können. Vor diesem Hintergrund ist es gerechtfertigt, den Beschluss für die Patientengruppen a und b zeitlich zu befristen, bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Pralsetinib vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der Studie AcceleRET-Lung in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 31. Dezember 2027 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:



Für die erneute Nutzenbewertung in den Patientengruppen a und b (Erstlinientherapie) nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse aus dem finalen klinischen Studienbericht zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie AcceleRET-Lung vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Pralsetinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Pralsetinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 Verfo). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Pralsetinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 Verfo) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Gavreto mit dem Wirkstoff Pralsetinib.

Dieses Arzneimittel wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Der Wirkstoff Pralsetinib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Rearranged-during-Transfection (RET)-Fusions-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 5 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt (gekürzte Fassung):

- a) Erwachsene mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  50 % der Tumorzellen in der Erstlinientherapie  
Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab bestimmt.
- b) Erwachsene mit einer PD-L1-Expression  $<$  50 % der Tumorzellen in der Erstlinientherapie  
Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine platinbasierte (Cisplatin/Carboplatin) Chemotherapie, die auch mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Pembrolizumab) kombiniert werden kann. Für Erwachsene mit einem ECOG-Performance-Status 2 kann alternativ auch eine Monochemotherapie in Betracht kommen.
- c) Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie  
Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine platinbasierte (Cisplatin/Carboplatin) Chemotherapie. Für Erwachsene mit einem ECOG-Performance-Status 2 kann alternativ auch eine Monochemotherapie in Betracht kommen.
- d) Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene Chemotherapien ohne Platin (Cisplatin/Carboplatin) sowie die Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie.

e) Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere Wirkstoffe als Monotherapie sowie in Kombinationstherapien, die für eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie zur Auswahl stehen.

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der Studie ARROW zur Behandlung mit Pralsetinib vorgelegt. Es handelt sich hierbei um eine nicht kontrollierte Studie, die keine Vergleichsgruppe umfasst und somit keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt.

Ferner legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich der Studie ARROW mit einer Kohorte (Pemetrexed plus Cis-/Carboplatin) aus der Studie IMpower132 vor. Diese Vergleichstherapie entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich für die Patientengruppe b. Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet. Der Vergleich wurde nur das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben durchgeführt und die Ergebnisse im Dossier lediglich ergänzend dargestellt. Die vorgelegten Ergebnisse sind damit unvollständig.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Pralsetinib nicht belegt ist.

Pralsetinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

Der Beschluss ist für die Patientengruppen a und b bis zum 31. Dezember 2027 befristet.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom wird die prognostizierte Inzidenz für 2021 (60 333 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 % (44 405 bis 50 439 Patientinnen und Patienten).
2. Davon befinden sich 51,8 % bis 61,6 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IV bei Erstdiagnose (23 002 bis 31 070 Patientinnen und Patienten). Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Stadium I und IIA, die im Jahr 2021 in Stadium IV progredient waren, beträgt 5 866 bis 8 364 Patientinnen und Patienten. In der Summe beträgt die Anzahl 28 868 bis 39 434 Patientinnen und Patienten im Tumorstadium IIIB und IV.

3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 % der Fälle durchgeführt (22 200 bis 37 896 Patientinnen und Patienten).

4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion liegt bei 0,6 % bis 0,9 % (133 bis 341 Patientinnen und Patienten).

5. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression  $\geq 50$  % der Tumorzellen beträgt 25,9 % bis 28,9 % (35 bis 99 Patientinnen und Patienten) und einer PD-L1-Expression  $< 50$  % der Tumorzellen 71,1 % bis 74,1 % (95 bis 253 Patientinnen und Patienten).

6. Bezogen auf Schritt 4 haben davon als Erstlinienbehandlung

6a. 11,0 % bis 16,9 % (15 bis 58 Patientinnen und Patienten) eine Monotherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper erhalten,

6b. 48,3 % bis 57,5 % (64 bis 194 Patientinnen und Patienten) eine Chemotherapie erhalten oder

6c. 31,5 % bis 33,4 % (42 bis 114 Patientinnen und Patienten) einen PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie.

In der Summe beträgt der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine der genannten Therapieoptionen in der Erstlinie erhalten haben 98,6 % bis 100 % (131 bis 341 Patientinnen und Patienten) bezogen auf Schritt Nummer 4. Davon haben

7. 38,7 % bis 45,9 % Patientinnen und Patienten eine Zweitlinienbehandlung erhalten (51 bis 157 Patientinnen und Patienten). Davon haben als Erstlinienbehandlung

7a. 6 bis 26 Patientinnen und Patienten eine Monotherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper erhalten (Patientenpopulation c),

7b. 25 bis 90 Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie erhalten (Patientenpopulation d) und

7c. 16 bis 52 Patientinnen und Patienten eine Monotherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten (Teilpopulation e1).

8. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten, beträgt 30,0 % bis 40,0 % (15 bis 63 Patientinnen und Patienten; Teilpopulation e2).

9. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 88,3 % ergeben sich aus Schritt 5 in der Erstlinientherapie

9a. 30 bis 87 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  % der Tumorzellen (Patientenpopulation a) und

9b. 84 bis 223 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $< 50$  % der Tumorzellen (Patientenpopulation b).

Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 88,3 % ergeben sich aus Schritt 7a-c und 8, 5 bis 138 Patientinnen und Patienten nach einer vorangegangenen Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und / oder einer Chemotherapie, davon

9c. 5 bis 23 Patientinnen und Patienten mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Erstlinienbehandlung (Patientenpopulation c),

9d. 22 bis 79 Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie als Erstlinienbehandlung (Patientenpopulation d) und

9e. 14 bis 46 Patientinnen und Patienten mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und platinhaltiger Chemotherapie als Erstlinienbehandlung (Teilpopulation e1) sowie 14 bis 55 Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation e2). In der Summe beträgt die Anzahl der Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-

Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie 28 bis 101 Patientinnen und Patienten (Patientenpopulation e).

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Gavreto (Wirkstoff: Pralsetinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. April 2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gavreto-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pralsetinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

#### RET Testung

Die Auswahl der Patientinnen und Patienten zur Behandlung des RET-Fusions-positiven, fortgeschrittenen NSCLC sollte auf einer validierten Testmethode basieren.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2022).

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pralsetinib	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<b>Patientenpopulation a)</b>				
<i>Pembrolizumab als Monotherapie</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
<b>Patientenpopulation b)</b>				
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie<sup>2</sup></i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

<sup>2</sup> nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und bei nicht-plattenepithelialer Histologie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel<sup>3</sup></i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>4</sup></i>				
Gemcitabin	an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	3	39
Vinorelbin	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
<b>Patientenpopulation c)</b>				
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8

<sup>3</sup> nur bei plattenepithelialer Histologie

<sup>4</sup> nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>4</sup></i>				
Gemcitabin	an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	3	39
Vinorelbin	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
<b>Patientenpopulation d)</b>				
<i>Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Pemetrexed<sup>5</sup></i>				
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Nivolumab</i>				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
<i>Pembrolizumab<sup>6</sup></i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
<i>Atezolizumab</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>7</sup></i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Nintedanib	2 x an Tag 2-21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	20	348
<b>Patientenpopulation e)</b>				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin				
<i>Afatinib</i>				

<sup>5</sup> nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie

<sup>6</sup> nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  der Tumorzellen

<sup>7</sup> nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Afatinib	1x täglich	365	1	365
<i>Pemetrexed</i>				
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Erlotinib</i>				
Erlotinib	1x täglich	365	1	365
<i>Docetaxel</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ramucirumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Nintedanib	2 x an Tag 2-21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	20	348
<i>Vinorelbin</i>				
Vinorelbin	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

#### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße:



1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>8</sup>

Cisplatin wird je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/m<sup>2</sup>, in Kombination mit Docetaxel, Pemetrexed und Pembrolizumab 75 mg/m<sup>2</sup> und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>.

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m<sup>2</sup> bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 abgestellt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pralsetinib	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	365	1 460 x 100 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Patientenpopulation a)</b>					
<i>Pembrolizumab als Monotherapie</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg -	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
<b>Patientenpopulation b)</b>					
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</i>					
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
	80 mg/m <sup>2</sup> = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg - 30	47,5 mg - 57 mg	1 x 50 mg - 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg - 34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg

<sup>8</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	mg/m <sup>2</sup> = 57 mg				
Gemcitabin	1 250 mg/m <sup>2</sup> = 2 375 mg	2 375 mg	1 x 2 000 mg + 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2 000 mg + 69,6 x 200 mg
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 1000 mg	17,4	17,4 x 1000 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</i>					
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 450 mg + 1 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 17,4 x 50 mg
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg - 30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	47,5 mg - 57 mg	1 x 50 mg - 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg - 34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m <sup>2</sup> = 2 375 mg	2375 mg	1 x 2000 mg + 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2000 mg + 69,6 x 200 mg
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 1000 mg	17,4	17,4 x 1000 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 450 mg + 1 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 17,4 x 50 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie<sup>2</sup></i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 450 mg + 1 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 17,4 x 50 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 1000 mg	17,4	17,4 x 1000 mg
<b>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel<sup>3</sup></b>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 450 mg + 1 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 17,4 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
nab- Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<b>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>4</sup></b>					
Gemcitabin	1 000 mg/ m <sup>2</sup> = 1 900 mg	1 900 mg	1 x 2 000 mg	39	39 x 2 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg – 30 mg/mg <sup>2</sup> = 57 mg	47,5 mg – 57 mg	1 x 50 mg - 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg - 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg
<b>Patientenpopulation c)</b>					
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</i>					
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
	80 mg/m <sup>2</sup> = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m <sup>2</sup> = 2375 mg	2 375 mg	1 x 2 000 mg x 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2 000 mg + 69,6 x 200 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 + 1 x 150 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 1000 mg	17,4	17,4 x 1000 mg
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg - 30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	47,5 mg - 57 mg	1 x 50 mg - 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg - 34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</i>					
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 450 mg + 1 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 17,4 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m <sup>2</sup> = 2375 mg	2 375 mg	1 x 2 000 mg + 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2 000 mg + 69,6 x 200 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 + 1 x 150 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 1000 mg	17,4	17,4 x 1000 mg
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg - 30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	47,5 mg - 57 mg	1 x 50 mg - 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg - 34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 450 mg + 1 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 17,4 x 50 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>4</sup></i>					
Gemcitabin	1 000 mg/ m <sup>2</sup> = 1 900 mg	1 900 mg	1 x 2 000 mg	39	39 x 2 000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Vinorelbin <sup>4</sup>	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg - 30 mg/mg <sup>2</sup> = 57 mg	47,5 mg – 57 mg	1 x 50 mg - 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg - 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg
<b>Patientenpopulation d)</b>					
<i>Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)</i>					
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
<i>Pemetrexed<sup>5</sup></i>					
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 1000 mg	17,4	17,4 x 1000 mg
<i>Nivolumab</i>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
<i>Pembrolizumab<sup>6</sup></i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
<i>Atezolizumab</i>					
Atezolizumab	1 200 mg	1 200 mg	1 x 1 200 mg	17,4	17,4 x 1 200 mg
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>7</sup></i>					
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Nintedanib	200 mg	400 mg	4 x 100 mg	348	1 392 x 100 mg
<b>Patientenpopulation e)</b>					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin					
<i>Afatinib</i>					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365	365 x 40 mg
<i>Pemetrexed</i>					
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 1000 mg	17,4	17,4 x 1000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Erlotinib</i>					
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
<i>Docetaxel</i>					
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
<i>Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab,</i>					
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Ramucirumab	10 mg/kg = 770 mg	770 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	17,4	17,4 x 500 mg + 52,2 x 100 mg
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib</i>					
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Nintedanib	200 mg	400 mg	4 x 100 mg	348	1392 x 100 mg
<i>Vinorelbin</i>					
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg - 30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	47,5 mg - 57 mg	1 x 50 mg - 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg - 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pralsetinib 100 mg	120 HKP	10 108,36 €	1,77 €	574,00 €	9 532,59 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 1200 mg	1 IFK	4 151,65 €	1,77 €	233,81 €	3 916,07 €
Afatinib 40 mg	28 FTA	2 515,23 €	1,77 €	140,35 €	2 373,11 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,21 €	1,77 €	10,29 €	216,15 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,63 €	1,77 €	1,11 €	31,75 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,67 €	1,77 €	1,73 €	44,17 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,49 €	1,77 €	0,30 €	15,42 €
Docetaxel 80 mg	1 IFK	415,86 €	1,77 €	19,20 €	394,89 €
Erlotinib 150 mg <sup>9</sup>	30 FTA	880,24 €	1,77 €	68,73 €	809,74 €
Gemcitabin 200 mg	1 IFK	28,81 €	1,77 €	0,83 €	26,21 €
Gemcitabin 2000 mg	1 IFK	194,20 €	1,77 €	8,68 €	183,75 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,33 €	1,77 €	52,91 €	374,65 €
Nintedanib 100 mg	120 WKA	2 761,26 €	1,77 €	0,00 €	2 759,49 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,93 €	1,77 €	85,05 €	1 460,11 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	304,03 €	1,77 €	13,89 €	288,37 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	450,83 €	1,77 €	20,86 €	428,20 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 037,30 €	1,77 €	170,17 €	2 865,36 €
Pemetrexed 1000 mg	1 IFK	2 239,34 €	1,77 €	106,80 €	2 130,77 €
Ramucirumab 500 mg	1 IFK	2 141,31 €	1,77 €	119,00 €	2 020,54 €
Ramucirumab 100 mg	1 IFK	441,14 €	1,77 €	23,80 €	415,57 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	38,87 €	1,77 €	1,31 €	35,79 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	152,61 €	1,77 €	6,71 €	144,13 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat, PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2022

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

<sup>9</sup> Festbetrag

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

Art der Leistung	Kosten/ Packun- g (Apo- theken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Ab- zug ge- setzlich vorge- schriebe- ner Rabatte	Kosten/ Leis- tung	Be- hand- lungs- tage/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel Pralsetinib							
Nicht zutreffend							
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
<i>Cisplatin</i>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag, 10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	9,11 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag, 10 x 500 ml INF/ 10 x 1 000 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €	15,12 €	17,4	263,11 €
	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	9,77 €	17,4	170,07 €
<i>Paclitaxel</i>							
Dexamethason 20 mg <sup>9</sup> , 50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €	2,34 €	17,4	40,74 €
Dimetinden i.v. 1 ml/ 10 kg, 5 x 4 mg ILO	18,86 €	1,77 €	1,90 €	15,19 €	6,08 €	17,4	105,72 €
Cimetidin	19,77 €	1,77 €	0,00 €	18,00 €	3,60 €	17,4	62,64 €



Art der Leistung	Kosten/ Packun- g (Apo- theken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Ab- zug ge- setzlich vorge- schriebe- ner Rabatte	Kosten/ Leis- tung	Be- hand- lungs- tage/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
300 mg i.v., 10 IFK x 200 mg <sup>6</sup>							
Pemetrexed							
Dexamethason <sup>10</sup> 2 x 4 mg, 100 TAB	79,50 €	1,77 €	5,40 €	72,33 €	1,45 €	52,2	75,51 €
Folsäure 350 – 1 000 µg/Tag, 100 TAB	16,70 €	0,84 €	2,58 €	13,28 €	0,13 € - 0,27 €	365	48,47 € - 96,94 €
Vitamin B12 <sup>6</sup> 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen, 10 ILO	7,40 €	0,37 €	0,33 €	6,70 €	0,67 €	5,8	3,89 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektions-lösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten							

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

<sup>10</sup> Zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen muss am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Januar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 14. Dezember 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pralsetinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Dezember 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pralsetinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 25. April 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Juni 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	21. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Mai 2022 18. Mai 2022 1. Juni 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juni 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken