

# Mündliche Anhörung

gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Pralsetinib (D-757)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 25. April 2022  
von 10:00 Uhr bis 10:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Holzer

Frau Dr. Kellershohn

Frau Dr. Janke

Herr Dr. Obermeier

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Flossmann

Herr Bartsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland:**

Frau Grün

Frau Rämsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Engelking

Frau Dr. Mehlig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Dr. Lendemans

Herr Mehlig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Oeser

Frau Zehaczek

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Krebsgesellschaft (DKG):**

Herr Prof. Dr. Huber

Angemeldeter Teilnehmender des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Bussilliat



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben wieder Montag und damit mit Anhörungstag. Wir beginnen heute mit Pralsetinib, Markteinführung zur Behandlung bei RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. März dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG, als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, also die AIO, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, DGP, und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO, in einer gemeinsamen Stellungnahme, als weitere pharmazeutische Unternehmer Amgen GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Eisai GmbH, Lilly Deutschland GmbH, Novartis Pharma GmbH und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, vfa.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma müssten zugeschaltet sein Frau Dr. Holzer, Frau Dr. Kellershohn, Frau Dr. Janke und Herr Dr. Obermeier, Herr Professor Wörmann und Herr PD Dr. Eberhardt für die DGHO, Herr Professor Huber für die Deutsche Krebsgesellschaft, Frau Dr. Flossmann und Herr Bartsch für Amgen, Frau Grün und Frau Rämisch für Lilly, Frau Dr. Engelking und Frau Dr. Mehlig für Boehringer, Herr Dr. Lendemans und Herr Mehlig für Eisai, Frau Dr. Oeser und Frau Zehaczek für Novartis und Herr Bussilliat für den vfa. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pU die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und des Dossiers einzugehen, und danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pU? – Frau Holzer, bitte.

**Frau Dr. Holzer (Roche Pharma):** Guten Morgen! – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns sehr, eingangs unsere zentralen Punkte darlegen zu dürfen. Bevor ich damit beginne, würde ich gerne meinen Kolleginnen und meinem Kollegen die Gelegenheit geben, sich persönlich bei Ihnen vorzustellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Frau Dr. Kellershohn (Roche Pharma):** Mein Name ist Kerstin Kellershohn, ich bin HTA-Manager und für die Zusammenstellung des Pralsetinib-Nutzendossiers zuständig.

**Frau Dr. Janke (Roche Pharma):** Guten Morgen! Mein Name ist Hanna Janke, ich werde die medizinischen Fragen zu dem Dossier beantworten.

**Herr Dr. Obermeier (Roche Pharma):** Guten Morgen! Mein Name ist Michael Obermeier, ich bin Statistiker und für die methodischen Aspekte des Dossiers verantwortlich.

**Frau Dr. Holzer (Roche Pharma):** Mein Name ist Britta Holzer, ich bin HTA-Managerin und in dieser Rolle für die Erstellung von Nutzendossiers verantwortlich. – Heute sprechen wir über Pralsetinib, das vor kurzem als erste und bisher einzige zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom ab der Erstlinie zugelassen wurde. Warum ist diese Zulassung relevant? Die Einteilung des NSCLC anhand von Biomarkern gewinnt zunehmend an Bedeutung. Dabei sind vor allem genetische Veränderungen von Interesse, die als direktes therapeutisches Ziel dienen können. Beispiele hierfür sind krebsfördernde Aberrationen von ALK oder ROS1. Molekular stratifizierte Therapien erweisen sich gegenüber den nicht zielgerichteten Standardtherapien als deutlich überlegen und stellen somit einen entscheidenden Fortschritt für die Behandlung

der meist kleinen Patientenpopulationen dar. Aus diesem Grund werden sie gemäß den Empfehlungen der Leitlinien bevorzugt in frühen Therapielinien eingesetzt.

Mit der Entdeckung der RET-Fusionen wurde eine weitere, sehr kleine, durch einen onkogenen Treiber charakterisierte Patientenpopulation beim NSCLC charakterisiert. Patienten, mit RET-Fusions-positivem NSCLC sind, wie auch Patienten mit ALK- und ROS1-Alterationen häufiger jüngeren Alters, weiblichen Geschlechts sowie Nicht- bzw. Leichtraucher. Ihre Tumore weisen fast ausschließlich eine Adenokarzinomhistologie auf. Darüber hinaus zeigen Patienten mit onkogenen Treiberalterationen höhere Raten an Hirnmetastasen, die für den Krankheitsverlauf eine erhebliche Last darstellen. Somit unterscheiden sich Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC von der Gruppe der NSCLC-Patienten ohne Treiberalteration.

Welche Therapieoptionen gab es bisher für diese Patienten? Bis vor kurzem erfolgte die Behandlung der betroffenen Patienten aufgrund fehlender zielgerichteter Therapieoptionen gemäß den Empfehlungen für NSCLC ohne Treiberalteration. Dies änderte sich mit der Zulassung der spezifischen RET-Inhibitoren im letzten Jahr. Seitdem können Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC von einer hochselektiven, systemisch wirksamen und effektiven Behandlung profitieren, welche das Spektrum an molekular stratifizierten Therapien beim NSCLC entscheidend erweitert.

Was ist das Besondere an Pralsetinib? Pralsetinib hebt sich durch seine linienunabhängige Zulassung ab; denn damit ist es das erste und bislang noch einzige zugelassene Präzisionsarzneimittel für die zielgerichtete Behandlung von Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC in der Erstlinie. Grundlage für die Zulassung sind die Daten der Phase-I/II-Studie ARROW. Auf Basis der linienunabhängigen Zulassung und der Empfehlungen der Leitlinien haben wir das Anwendungsgebiet im Dossier in zwei Populationen aufgeteilt: therapienaive und vorbehandelte Patienten. Die Daten in beiden Populationen sind überzeugend gegenüber den Ergebnissen, die bisher mit nicht molekular stratifizierten Therapien erreicht werden konnten. Mit Pralsetinib sehen wir ein hohes und lang anhaltendes Ansprechen, ein langes progressionsfreies Überleben und hohe Überlebensraten nach 12 Monaten. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse sind gut kontrollierbar. Darüber hinaus zeigen Daten eine ZNS-Aktivität von Pralsetinib.

Als ergänzende Evidenz ermöglicht der dargestellte adjustierte Vergleich die aktuell bestmögliche Einordnung im Vergleich zu einer Standardtherapie. Der dort beobachtete vorteilhafte Effekt von Pralsetinib unterstreicht die Relevanz dieser neuen zielgerichteten Behandlung für Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC in der Erstlinie. Der adjustierte Vergleich bringt sicher gewisse Einschränkungen mit sich, die wir bereits adressiert haben und die in der Natur der Sache liegen. Aber die Richtung, in die es hier geht, wird sehr eindeutig demonstriert. Direkt vergleichende Daten werden zurzeit im Rahmen der Phase-III-Studie AccleRET erhoben. Den Studienbericht dazu erwarten wir Ende 2026.

Bevor ich abschließe, möchte ich ein Thema adressieren, mit dem wir bei der Evidenzgenerierung in kleinen Patientenpopulationen konfrontiert sind. Als eine sehr kleine, durch eine äußerst seltene Treiberalteration definierte Indikation bietet das RET-Fusions-positive NSCLC hier ein eindruckliches Beispiel; denn im Gegensatz zu anderen Alterationen von zum Beispiel ALK oder EGFR tritt die RET-Fusion als onkogener Treiber beim NSCLC nur bei etwa 1 Prozent der getesteten Patienten auf. Die Erhebung von Daten, vor allem von direkt vergleichender Evidenz, ist in solch kleinen Patientenpopulationen nur über einen längeren Zeitraum möglich. Eine weitere Unterteilung des schon sehr kleinen Anwendungsgebietes in Subpopulationen stellt uns bei der Durchführung klinischer Studien vor besondere Herausforderungen.

Die frühzeitige Möglichkeit, von einer vielversprechenden zielgerichteten Behandlung profitieren zu können, ist von hoher Relevanz für die Patienten. Dies wird ihnen durch die Zulassung von Pralsetinib ermöglicht; denn Pralsetinib ist der erste und bislang einzige zugelassene RET-Inhibitor, der Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC eine effektive, zielgerichte-

te Kontrolle der Krankheitsprogression ab der Erstlinie ermöglicht. Damit stellt Pralsetinib eine bedeutende Therapieoption für die betroffenen Patienten dar und trägt zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser sehr kleinen Patientenpopulation ab der Erstlinie bei. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Holzer, für diese Einleitung. Meine erste Frage geht an Herrn Wörmann, Herrn Eberhardt, Herrn Huber – vielleicht an alle drei, vielleicht auch einer; egal, wie Sie es möchten –: Sie kritisieren auch, wie es Frau Holzer jetzt mittelbar gemacht hat, die Aufteilung in fünf Subpopulationen, insbesondere ab der Zweitlinie. Vor diesem Hintergrund wäre für uns interessant, wenn Sie uns vielleicht einen Hinweis geben könnten, wo Sie im Therapiealgorithmus – wir gehen hier wirklich durch alle Therapielinien durch – den hauptsächlichsten und wertvollsten Stellenwert von Pralsetinib bei der im Augenblick wirklich noch relativ limitierten Evidenz sehen, die wir haben. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht kann ich anfangen und das darstellen, was wir in der Stellungnahme gemeinsam erarbeitet haben. Der erste Punkt ist: Ja, ich glaube, wir unterstützen das genauso. Es ist gut, dass wir jetzt für die RET-Fusions-positiven nicht kleinzelligen Lungenkarzinome eine Erstlinientherapie haben. Konkret haben wir zwei Präparate zur Verfügung, das Selpercatinib, das ist ab der Zweitlinie zugelassen. Da gab es eine Lücke in der Erstlinientherapie. Da ist die Diskussion: Bei wem setzen wir es ein? Das haben wir in der Stellungnahme versucht, deutlich zu machen. Bei Patienten, die gleichzeitig eine sehr hohe PD-L1-Expression haben und die besonders von Immunchemotherapie profitieren, gibt es eher einen Konsens, dass man die Immunchemotherapie einsetzt. Das ist eine kleine Gruppe, aber das sind die, die wir hier schon öfter diskutiert haben, bei denen wir entweder Monotherapie mit einem der zugelassenen Immuncheckpointinhibitoren einsetzen könnten oder diese Immunchemotherapie. Das ist in der Tat eine Alternative zu Pralsetinib.

Bei den anderen Patienten, die als Erstlinientherapie sonst Immunchemotherapie mit entsprechend mehr Nebenwirkungen bekommen würden, ist Pralsetinib eine deutliche Alternative, und dann ist das eine Patientengruppe. Der Punkt, den Sie aufmachen und den wir thematisiert haben, ist: In der Zweitlinientherapie ist jetzt durch die Subgruppen nach Vortherapie differenziert worden, also, ob man PD-L1 oder Chemotherapie vorher hatte. Wir denken, nach allen Daten, die wir haben, es ist egal. Es ist egal, die Mutation, die Treibermutation, ändert sich nicht, ob ich einen Checkpointinhibitor oder Chemo oder beides zusammen eingesetzt habe. Das ist eine Gruppe. Wenn wir einen Patienten oder eine Patientin haben – vor allem Patientinnen sind es, die sind hier in der Mehrheit –, die vortherapiert ist, egal, wie vortherapiert, und vorher keinen RET-Inhibitor hatte, dann ist egal wie in der Zweitlinientherapie der RET-Inhibitor indiziert. Das heißt, für uns sind es zwei Gruppen: Erstlinientherapie, und in der Erstlinientherapie sind es die Patienten, die keine sehr hohe PD-L1-Expression haben, und das ist eine Gruppe. Die zweite Gruppe ist die Gruppe, die ich gerade beschrieben habe, und alle in der Zweitlinientherapie unabhängig von dem, was sie vorher hatten. – Jetzt dürfen mir meine beiden Kollegen ganz offen widersprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann; warten wir einmal. – Herr Eberhardt, bitte.

**Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO):** Ich möchte auf keinen Fall widersprechen, im Gegenteil. Wir haben es alle gemeinsam formuliert. Ich will nur eine Sache ergänzen, was mir eben aufgefallen ist. Hier werden bei einem sehr kleinen Patientenkollektiv – – Ich meine, Sie haben im Gemeinsamen Bundesausschuss schon bei vielen Entitäten mittlerweile mitbekommen, dass wir es hier doch mit extrem kleinen Populationen zu tun haben. Ich kann nur sagen: Wir haben in Essen pro Jahr, wenn wir Glück haben, eins bis zwei, manchmal auch keinen Patienten mit einer RET-Alteration. Das ist schon eine ganz kleine Population. In so einer kleinen Population, wo in Deutschland vielleicht auch nur die Hälfte diagnostiziert wird – – Wir müssen immer noch davon ausgehen, dass an vielen Zentren nicht die nNGM-Analytik gemacht wird.

Viele Patienten erhalten von den Pathologien nur die wesentlichen Treiber analysiert und dargestellt. Da gibt es dann keine Berichte über RET. Insofern: Wir haben nur eine ganz kleine Zahl von Patienten, und man kann diese Patientenzahl dann nicht noch in fünf unterschiedliche Populationen gliedern und sagen, jetzt haben wir fünf Vergleichstherapien. Das ist meiner Ansicht nach wirklich unrealistisch. – Das wollte ich hier noch einmal ganz klar sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Huber, Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Huber (DKG):** Ich stimme meinen Vorrednern zu. Ich denke, es ist beim jetzigen Kenntnisstand nicht sinnvoll, weiter zu unterteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Huber. – Dann schaue ich in die Runde. Wer hat von den Bänken oder der PatV oder vom IQWiG Fragen? – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. – Ich habe nur eine kurze Frage zu der Studie AcceleRET, die noch läuft und auch weiterlaufen wird. Ich habe gelesen, dass es so ist, dass der primäre Endpunkt das progressionsfreie Überleben ist und nach Erreichen der Progression ein Wechsel vom Vergleichsarm in den Pralsetinibarm erlaubt ist. Ist das richtig? Vielleicht können Sie das klarstellen. Die Frage ist tatsächlich, dass es dann wahrscheinlich so sein wird, dass auf der Basis dieser Studie keine wirklich validen Aussagen zum Gesamtüberleben möglich sein werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. Wer macht das? – Frau Kellershohn.

**Frau Dr. Kellershohn (Roche Pharma):** Ja, das richtig, Herr Vervölgyi. Es ist so, dass die Patienten nach bestätigter Progression, die von einem unabhängigen Review Committee bestätigt werden muss, die Option erhalten, in den Pralsetinibarm überzuwechseln. Das ist richtig. Wir haben das so gemacht, damit die Patienten von dieser wichtigen Therapieoption profitieren können, auch diejenigen, die in die Standardtherapie randomisiert werden. Sie sprachen eben noch den Punkt an, wann wir Daten erwarten. Zum Gesamtüberleben erwarten wir das Ende 2025.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Kellershohn. – Herr Vervölgyi, haben Sie Nachfragen?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Nein, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich Herrn Jantschak, KBV.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften. Sie haben sich doch recht dezidiert zum Nebenwirkungsspektrum dieses RET-Inhibitors geäußert. Vielleicht können Sie dazu noch einmal ausführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. Wer möchte? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann anfangen. Es ist ein Thema, das uns die letzten Jahre durchgehend begleitet, dass wir sagen: Zielgerichtete Therapie ist nicht per se eine nebenwirkungsfreie Therapie. Wir sehen auch hier, dass über 70 Prozent der Patienten zumindest formal zum Teil Laborparameter, aber doch Nebenwirkung CTCAE Grad 3 und 4 haben. Das heißt, das ist wieder eine Gruppe von Patienten, die gerade am Anfang sorgfältig gemonitort werden muss, wo potenziell eine Dosisanpassung passieren muss. Parameter wie Anämie können überwacht werden. Die Anzahl der Abbrüche aufgrund schwerer Nebenwirkungen ist hier nicht hoch, aber es ist eben eine Therapie, die nicht einfach so läuft. Manche der gezielten Inhibitoren sind sehr niedrig, das haben Sie auch im Kopf, so um 30 Prozent schwere Nebenwirkungen. Das ist nicht in dieser Liga hier, sondern das ist deutlich mehr. Insofern sind randomisierte Studien nach meinem Empfinden genau das Richtige.

Vielleicht ein kleiner Nachtrag zu dem, was Herr Vervölgyi sagte: Ja, ich verstehe, dass das mit Cross over ein Problem ist, aber ein Präparat in der Hand zu haben, von dem zwei Präparate bei RET-Infusions-Inhibitoren zugelassen sind und 60 Prozent Ansprechrate kann man das auch in einer Studie Leuten in der Zweitlinientherapie nicht mehr vorenthalten. Deshalb glaube ich, dass das in das Studiendesign hinein muss, sonst wird man keine Patienten rekrutieren, zumindest in Deutschland nach der Zulassung und der Markteinführung nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Eberhardt, bitte.

**Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO):** Ich wollte das ergänzen. Das ist in der Tat ein Problem. Zum Beispiel fragt unsere Ethikkommission jetzt dezidiert schon häufig danach, ob so ein neues Drug, was mit einer hohen Effektivität praktisch schon Nachweise hat, überhaupt im Cross over von den entsprechenden Firmen gegeben wird, die die Studien machen. Das ist ein Diskussionspunkt, den wir an vielen Stellen haben. Wir sind auch als Kliniker der Meinung, dass man den Patienten, wie Herr Wörmann es geschildert hat, das nicht vorenthalten kann.

Ich wollte aber noch eine Ergänzung zu der Toxizität machen: Es ist so, wie Herr Wörmann sagte, dass wir mittlerweile bei vielen dieser Medikamente, die diese Toxizitäten lernen, die supportive Therapie ergänzen und diese Toxizitäten händeln können. Das ist ein Effekt, der vor allen Dingen an den Zentren durchgeführt wird. Auch die Therapie mit den RETs sollte, wenn es irgendwie geht, an den versierten Zentren hinterher durchgeführt werden.

Vielleicht noch die Ergänzung, dass die Abbruchrate – das hat Herr Wörmann gesagt – trotz alledem extrem gering ist, weil die Patienten insofern einen Benefit haben, als sich die Tumorkrankheit zurückbildet. Das sind auch bei RET immer dramatische Effekte. Also, wer solche Patienten erlebt hat, das ist vergleichbar so wie ALK und EGFR, da ist es durchaus mal der Fall, dass Patienten eine Lazarus-Response haben und praktisch danach, nachdem sie die Tabletten einnehmen, überhaupt keine Symptomatik mehr haben. Bei den Nebenwirkungen, die bei all diesen Drugs auftreten können, will ich noch mal darauf hinweisen, dass es extrem wichtig sein kann, mehrere Drugs zugelassen zu haben.

Ich weiß nicht, ob ich da vielleicht jetzt alleinstehende. Ich habe das hier, glaube ich, im G-BA schon einmal erwähnt. Ich hatte bei ALK das Problem, dass ich immer mit Patienten in der Erstlinientherapie Komplikationen hatte und dann das Drug wechseln musste. Das heißt, es ist bei diesen spezifischen Drugs sehr gut, wenn man mehrere Medikamente zugelassen hat, weil man, wenn einmal bei einem Patienten Nebenwirkungen auf das erste Drug auftreten, die Möglichkeit hat, mit einem anderen Medikament eine zweite Erstlinientherapie zu machen, das vielleicht ein etwas anderes Nebenwirkungsspektrum hat. Ich wollte das nur einmal sagen, weil es immer wieder die Diskussionen gibt: Sind das Me-to-Drugs? Müssen denn da so viele Drugs zugelassen werden? Ich will auch sagen: Als Kliniker ist es unwahrscheinlich wichtig, dass ich die Möglichkeit habe, solche Wechsel zu machen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Huber.

**Herr Prof. Dr. Huber (DKG):** Ich wollte wegen der Nachfrage zu den Nebenwirkungen noch sagen, dass wir bei diesen Substanzen auch mit anderen Nebenwirkungen rechnen müssen, wie zum Beispiel Pneumonitis, und dass sich hinter einer Pneumonie auch eine Pneumonitis verbergen kann. Das spricht nicht gegen die Substanz, sondern es spricht nur dafür, dass diese Patienten entsprechend von erfahrenen Kollegen gemonitort werden müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Huber. – Herr Sievers, GKV-SV. – Entschuldigung, Herr Jantschak, war Ihre Frage beantwortet? – Ja, okay. – Herr Sievers, bitte.

**Herr Sievers:** Ja, vielen Dank. Guten Morgen in die Runde. – Ich hätte noch eine Frage bezüglich Pembrolizumab plus Chemotherapie. Es wurde gerade ausgeführt, dass die in der Erstlinie eingesetzt wird, wenn eine hohe PD-L1-Expression vorliegt. Jetzt meine Frage dazu: Wel-

che Patienten erhalten diese Pembro-Chemo-Kombi, und welche Patienten erhalten eine Pembro-Monotherapie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sievers. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Hier kann ich vielleicht wieder anfangen, weil die Diskussion schon einige Male aufkam und wir die auch schon schriftlich geführt haben. Der kritische Punkt ist: Wenn Sie sich die Studien zu den Immuncheckpointinhibitoren in der Monotherapie anschauen, unter anderem verglichen mit Chemotherapie, dann verlieren wir in den ersten Wochen einige Patienten am rasch progredienten Lungenkarzinom. Das heißt, in den ersten ein bis drei Monaten ist die Sterblichkeit der Mono-Immuncheckpoint-inhibitortherapie höher als in der Kombi und vor allem in der Chemotherapie. Das ist kritisch, und das sind offensichtlich die Patienten, bei denen die Krankheit entweder schon sehr weit fortgeschritten war oder sehr rasch progredient ist. Die bekommen wir nicht schnell mit dem Immuncheckpointinhibitoren, weil der Effekt bis zu drei Monate braucht, um in der Sterblichkeit sichtbar zu sein. Konkret: Alle Patienten mit rasch progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand bekommen in den Zentren primär auch eine Chemotherapie, um diese Frühsterblichkeit unter den Immuncheckpointinhibitoren zu reduzieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Gibt es Ergänzungen dazu? – Herr Eberhardt, Herr Huber, oder kann man so stehenlassen?

**Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO):** Ich kann das von klinischer Seite nur absolut unterstützen. Ich bin bekannt als jemand, der als Cisplatinfan herumläuft. Aber es ist tatsächlich so, dass man versucht, in vielen Fällen, aber vielleicht auch vom Nebenwirkungsspektrum und von den Komorbiditäten der Patienten oder auch manchmal von der Alterssituation her, das so festzulegen, dass man den meisten Patienten eine Platinkombination plus Pembrolizumab gibt. Aber es gibt in der Tat auch Patienten, wo man eine Monotherapie macht. Bei mir sind es weniger; aber bei anderen sind es mehr, also andere geben mehr Monotherapie. Aber das Gros der Kollegen wird doch eine Kombination mit Chemo- und Immuntherapie bevorzugen, auch bei den höher exprimierenden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Huber.

**Herr Prof. Dr. Huber (DKG):** Ich möchte ergänzen, dass bei einigen Treibermutationen die Immunmonotherapie nicht so klar die Wirksamkeit belegt hat. Das scheint auch für RET so zuzutreffen. Wir haben wenige Zahlen, aber es sieht so aus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Huber. – Herr Sievers, ist die Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Herr Sievers:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Ich habe nur der Vollständigkeit halber noch eine Nachfrage, weil die Hauptkritik des IQWiG auf die Evidenz zielte, die vorgelegt wurde. Könnten Sie noch mal was zu der Art der Informationsbeschaffung fürs Dossier sagen, für die zVT, also, inwieweit Sie da aktiv nach weiteren Studien für die Vergleichstherapie gesucht haben und warum Sie die Propensity-Score-Analysen für den indirekten Vergleich nur für den Endpunkt Gesamtüberleben und PFS durchgeführt haben und nicht für die PROs und Nebenwirkungen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Wer macht das für den pU? – Frau Dr. Kellershohn. – Wir hören Sie nicht, Frau Kellershohn.

**Frau Dr. Kellershohn (Roche Pharma):** Entschuldigung. – Ich greife gern die Fragen von Frau Müller auf. Zur Literaturrecherche: Es war so, dass wir als ergänzende Evidenz einen bestmöglichen Vergleich zur Verfügung stellen wollten, um die Einordnung gegenüber der Standardchemotherapie vorzunehmen. Wir haben die Auswahl tatsächlich auf solche Studien eingegrenzt, für die Roche patientenindividuelle Daten vorlagen, da diese Daten über einen



wesentlich höheren Informationsgehalt verfügen als aggregierte Daten und wir damit feiner adjustieren konnten. Wir haben auch in die RETs-Fusions-positive Population hineingeschaut und gesehen, dass wir sehr kleine Patientenzahlen haben und eigentlich nur aggregierte Daten und verschiedene Therapielinien und Therapieregime zusammengenommen. Das hat uns dann bewogen, auf die Wildtyppopulation überzugehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Kellershohn. – Frau Müller, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Dr. Müller:** Na ja, teilweise. Es gibt zwei Schritte. Nach meiner Kenntnis macht man erst mal die Recherche, und dann kann man auf der Grundlage der Recherche in einem zweiten Schritt entscheiden mit den von Ihnen genannten Argumenten oder anderen, welche man de facto heranzieht. Wenn Sie vielleicht noch einmal etwas zu dem ersten Schritt sagen würden, und dann ist noch die Propensity-Score-Frage offen, warum Sie die selektiv nur für die Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Machen Sie das wieder, Frau Kellershohn?

**Frau Dr. Kellershohn (Roche Pharma):** Ja. – Um zunächst auf die Selektion der Endpunkte einzugehen: Wir haben uns auf die aus unserer Sicht wichtigsten Endpunkte fokussiert, progressionsfreies und das Gesamtüberleben. Weitere Endpunkte hätten sich aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen in den Studien deutlich schwieriger gestaltet. Wie eingangs erwähnt, wollten wir hier als Ergänzung etwas an die Hand geben, um eine Einordnung zu ermöglichen. Wir sehen schon, dass die Aussagekraft unseres dargestellten Vergleiches bei allen Einschränkungen, die man sicher diskutieren kann, über den rein deskriptiven naiven Vergleich hinausgeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, immer noch nicht alles.

**Frau Dr. Müller:** Mich wundert – Bei PROs weiß ich jetzt nicht, da bin ich nicht hineingestiegen, aber bei den Safety-SUEs und schweren UEs würde es mich etwas wundern, wenn die so grundsätzlich anders operationalisiert worden wären. Gut, das andere haben Sie bis jetzt immer noch nicht ausgeführt, was Sie im ersten Schritt der Informationsbeschaffung gemacht haben, bevor Sie entschieden haben, nach welchen Kriterien Sie bestimmte Studien heranziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holzer.

**Frau Dr. Holzer (Roche Pharma):** Ich möchte betonen, dass es wirklich eine ergänzende Evidenz ist, die wir dargestellt haben. Wir sind uns der Einschränkungen eines solchen Vergleichs bewusst, sind uns aber auch bewusst, dass wir die größtmögliche Information haben, wenn wir patientenindividuelle Daten anschauen. Dementsprechend kamen nur Roche-Studien infrage, und der Vergleich untermauert die Relevanz gegenüber einer Standardtherapie, ermöglicht uns zum jetzigen Zeitpunkt die bestmögliche Einordnung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holzer. – Frau Müller, lassen wir es? Okay. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, uns die wesentlichen Punkte aus seiner Sicht noch mal kurz darzustellen, und danach können wir die Anhörung schon beenden. Wer macht das? Sie wieder, Frau Holzer?

**Frau Dr. Holzer (Roche Pharma):** Ja, gerne. – Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Gern möchte ich die entscheidenden Aspekte aus unserer Sicht noch einmal betonen. Wir sprechen beim fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC von einer sehr kleinen Gruppe schwer erkrankter Patienten, bei denen das Tumorstadium maßgeblich durch eine äußerst seltene Alteration des RET-Gens bestimmt wird. Der therapeutische Bedarf für die zielgerichtete Behandlung dieser wenigen Patienten ist dementsprechend hoch und war bis zur Zulassung der spezifischen RET-Inhibitoren im letz-

ten Jahr ungedeckt. Diesen Bedarf und das gut kontrollierbare Verträglichkeitsprofil haben uns heute die medizinischen Experten noch einmal sehr anschaulich bestätigt.

Die Ergebnisse der ARROW-Studie in dieser Patientenpopulation sind so überzeugend, dass sie zur frühen linienunabhängigen Zulassung geführt haben. Die Relevanz von Pralsetinib für die Behandlung der betroffenen Patienten ab der Erstlinie wird im Dossier durch den ergänzend dargestellten adjustierten Vergleich untermauert. Er ermöglicht die zurzeit bestmögliche, aber wertvolle Einordnung gegenüber einem nicht molekular stratifizierten Therapieregime. Direkt vergleichende Daten erwarten wir 2026.

Die linienunabhängige Zulassung von Pralsetinib bedeutet einen entscheidenden Fortschritt für diese kleine Gruppe schwerkranker Patienten; denn es ist zurzeit die einzige zielgerichtete Therapieoption, die diesen Patienten ab der Erstlinie zur Verfügung steht und ihnen erstmals ermöglicht, früh von einer effektiven und auf ihre Erkrankung zugeschnittenen Behandlung zu profitieren. Hier kann Pralsetinib einen wesentlichen Unterschied für den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten machen. Damit trägt Pralsetinib zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser sehr kleinen Patientenpopulation bei und ist für die Versorgung der Patienten mit fortgeschrittenem (RET)-Fusions-positiven NSCLC ab der Erstlinie bedeutend. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Holzer, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an Sie alle, insbesondere Herrn Huber, Herrn Eberhardt und Herrn Wörmann, die uns als Kliniker zur Verfügung gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere weiteren Beratungen einbeziehen und können damit diese Anhörung beenden. Ich verabschiede mich von allen, die uns jetzt verlassen. Ich unterbreche die Sitzung bis 10:59 Uhr. Danke schön. Dann sage ich den Kameradinnen und Kameraden von Roche: Bis zum nächsten Mal! Wir sehen uns häufiger. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 10:35 Uhr