

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pralsetinib (GAVRETO®)

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation).....	14
Tabelle 1-8: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate bewertet durch das BICR in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation).....	14
Tabelle 1-9: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch das BICR (nach EMA-Zensierungsregeln) in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation).....	15
Tabelle 1-10: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch das BICR (nach EMA-Zensierungsregeln) in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation).....	15
Tabelle 1-11: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit (Ereignis „Krankheitsprogression“ ausgeschlossen) in der ARROW-Studie (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 6. November 2020)	16
Tabelle 1-12: Ergebnisse für die Endpunkte der spezifischen Verträglichkeit in der ARROW-Studie (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 6. November 2020).....	17
Tabelle 1-13: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der ARROW-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	19
Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-19: Empfohlene Dosisanpassungen für Gavreto bei Nebenwirkungen	28
Tabelle 1-20: Empfohlene Dosisanpassungen für Gavreto bei gleichzeitiger Verabreichung mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder kombinierten P gp- und starken CYP3A4-Inhibitoren	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
BICR	Verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium (Blinded Independent Central Review)
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase
ClCr	Kreatinin-Clearance
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial lung disease)
KI	Konfidenzintervall
MKI	Multikinase-Inhibitor
NGS	Next Generation Sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	Korrigiertes QT-Intervall
RET	Rearranged-during-Transfection
ROS1	C-Ros Oncogene 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (Upper limit of normal)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration GmbH
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pralsetinib
Handelsname:	GAVRETO®
ATC-Code:	L01EX23
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	43933
Pharmazentralnummer (PZN)	17195137 (60 Hartkapsel) 17195166 (120 Hartkapseln)
ICD-10-GM-Code	C34.-
Alpha-ID	I102593, I102594, I102595, I104492, I104855, I104907, I105741, I105742, I105743, I105744, I105745, I105746, I105747, I106680, I109558, I110813, I111139, I111154, I111155, I116362, I116363, I116392, I116421, I116422, I116690, I116691, I116692, I116693, I127385, I16099, I16100, I16101, I16103, I17811, I1781, I17813, I22628, I22630, I24288, I24593, I24594, I24595, I25479, I25480, I30009, I30010, I30011, I30012, I30013, I30014, I30015, I30019, I30020, I30021, I30022, I30023, I30024, I30025, I67012, I67014, I74251, I74254, I74342, I81923, I84703, I84952

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Gavreto wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Rearranged-during-Transfection (RET)-Fusionspositivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.	18. November 2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.	<p>Nicht vorbehandelte Patienten</p> <p><u>Tumor Proportion Score (TPS) \geq 50 % (PD-L1-Expression)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab <p><u>TPS < 50 % (PD-L1-Expression)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		<p>Vorbehandelte Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pemetrexed (bei PD-L1 negativen Tumoren) oder - Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (bei PD-L1 negativen Tumoren) oder - Pembrolizumab (bei TPS \geq 1 % (PD-L1-Expression)) oder - Nivolumab oder - Atezolizumab
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 09.01.2020 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum geplanten Anwendungsgebiet „Erstlinientherapie für Patienten mit RET-Fusions-positivem metastasiertem NSCLC“ statt (2019-B-234). Des Weiteren fand am 09.01.2020 ein Beratungsgespräch zum geplanten Anwendungsgebiet „Pralsetinib ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem NSCLC mit RET-Fusionen, die zuvor mit einer platinhaltigen Chemotherapie behandelt wurden“ statt (2019-B-233).

Nach Anpassung des Anwendungsgebietes im Rahmen des Zulassungsverfahrens zu „Gavreto wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden“ gab es keine erneute Beratung.

Aufgrund des angepassten Anwendungsgebietes bedarf es einer Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) in diesem Verfahren.

Gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet steht eine lokale oder nicht-medikamentöse Behandlung als ZVT nicht zur Verfügung. Außerdem kommt eine molekular-stratifizierte Therapie gegen EGFR-, ALK-, BRAF-, ROS1- oder NTRK-Alterationen nicht in Betracht. Da die bisher einzige zugelassene zielgerichtete Therapieoption für vorbehandelte Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC (Selpercatinib) zu diesem Zeitpunkt nicht als Standard

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

angesehen werden kann, wird die ZVT aus jenen zugelassenen Therapieoptionen bestimmt, die außerhalb der molekular-stratifizierten Therapieoptionen infrage kommen. Bei der Definition der ZVT werden sowohl die Zweckmäßigkeit der Therapie nach medizinischen Erkenntnissen als auch ein vom G-BA festgestellter patientenrelevanter Nutzen, sowie andere G-BA Beschlüsse zur ZVT im NSCLC berücksichtigt (siehe Tabelle 1-6).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pralsetinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Die Fragestellung zum Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wird basierend auf den Daten der ARROW-Zulassungsstudie beantwortet. ARROW ist eine multizentrische, internationale, einarmige und offene Phase I/II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Pralsetinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, medullärem Schilddrüsenkarzinom und anderen soliden Tumoren mit RET-Alteration. Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte entsprechend den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit, erhoben in der ARROW-Studie.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen gemäß dem zugelassenen, Therapielinien-unabhängigen Anwendungsgebiet für die Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten der ARROW-Studie dargestellt. Ergänzend dazu werden aus Gründen der Transparenz in Modul 4 für die Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität die Ergebnisse zusätzlich separat für behandlungs-naive und vorbehandelte Patienten präsentiert.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS) liegen darüber hinaus zu der ZVT Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin geeignete Daten aus einer klinischen Phase III-Studie (IMpower 132) für einen Vergleich in der Gruppe behandlungs-naiver Patienten vor. Da es sich bei der ARROW-Studie um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist es jedoch nicht möglich, einen adjustierten indirekten Vergleich unter Verwendung eines Brückenkomparsators durchzuführen. Daher wurde ein Propensity-Score Matching für die ZVT Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin mit einer nicht nach Treiber-Alterationen selektionierten Patientenkohorte aus der Studie IMpower 132 durchgeführt und als ergänzende Evidenz zu den Ergebnissen der ARROW-Studie berichtet. Diesem Vergleich liegt die Literatur-gestützte Annahme zugrunde, dass es sich bei der RET-Fusion um keinen starken prognostischen Marker handelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation)

ARROW-Studie			
Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n (%)	medianes OS in Monaten [95 %-KI]
06. November 2020	233	57 (24,5)	n.e. [n.e.; n.e.]

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n.e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben (Overall survival) Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson

Das mediane Gesamtüberleben in der gesamten Studienkohorte ist noch nicht erreicht. Die mediane Beobachtungsdauer betrug zum Datenschnitt 6. November 2020 17,1 Monate. Zu diesem Datenschnitt lag die Überlebensrate nach 6 Monaten bei 87,6 % (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [83,0; 92,0]) und nach 12 Monaten bei 76,0 %. (95 %-KI: [69,9; 82,0]).

Im Propensity Score-adjustierten Vergleich zeigte Pralsetinib gegenüber einer Therapie mit Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin (IMpower 132) bei behandlungs-naiven Patienten eine Reduktion des Sterberisikos um 52 % (Hazard Ratio [HR]: 0,48; 95 %-KI: [0,23; 0,99]).

Tabelle 1-8: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates bewertet durch das BICR in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation)

ARROW-Studie				
Datenschnitt	Ansprechrates	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n	ORR (BICR) % [95 %-KI]
18. November 2019	ORR	132	75	56,8 [48,3; 65,0]
06. November 2020	ORR	233	150	64,4 [58,0; 70,2]
	CR	233	11	4,7 [2,7; 8,3]
	PR	233	139	59,7 [53,3; 65,7]
	SD	233	61	26,2 [21,0; 32,2]
	PD	233	13	5,6 [3,3; 9,3]
	NE	233	9	3,9 [2,0; 7,2]

BICR: Blinded Independent Central Review, CR: Vollständiges Ansprechen (complete response), KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Studie, NE: Nicht auswertbar (not evaluable); ORR: Objektive Ansprechrates (objective response rate), PD: Progression (progressive disease), PR: Partielles Ansprechen (partial response), SD: Stabile Erkrankung (stable disease)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Objektive Ansprechrate (ORR) lag zum Datenschnitt vom 6. November 2020 in der Effektivitätspopulation bei 64,4 % (95 %-KI: [58,0; 70,2]) nach der Blinded Independent Central Review (BICR)-Bewertung. Die Mehrzahl der Patienten (59,7 %) erreichte dabei eine partielle, 4,7 % eine vollständige Remission. Die prüfartzbasierten Auswertungen bestätigen diese Ergebnisse mit einer Objektiven Ansprechrate von 62,2 % (95 %-KI: [55,9; 68,2]).

Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen lag in der Effektivitätspopulation bewertet nach BICR bei 1,8 Monaten (95 %-KI [1,8; 1,9]).

Tabelle 1-9: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch das BICR (nach EMA-Zensierungsregeln) in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation)

ARROW-Studie			
Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n (%)	mediane DOR (BICR) in Monaten [95 %-KI]
06. November 2020	150	49 (32,7)	22,3 [14,7; n.e.]
BICR: Blinded Independent Central Review; DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response), KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n.e.: nicht erreicht			

Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) in der Effektivitätspopulation betrug unter Pralsetinib 22,3 Monate (95 %-KI: [14,7; n.e.]).

Tabelle 1-10: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch das BICR (nach EMA-Zensierungsregeln) in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation)

ARROW-Studie			
Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n (%)	medianes PFS (BICR) in Monaten [95 %-KI]
06. November 2020	233	102 (43,8)	16,4 [11,0; 24,1]
BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n.e.: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson			

Für Patienten, die mit Pralsetinib behandelt wurden, betrug das mediane PFS, bewertet durch BICR, 16,4 Monate (95 %-KI: [11,0; 24,1]).

Im Propensity Score-adjustierten Vergleich zeigte Pralsetinib gegenüber einer Therapie mit Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin (IMpower 132) basierend auf der Prüfarzt-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bewertung eine Reduktion des Risikos für Progress oder Tod um 60 % (HR: 0,40; 95 %-KI: [0,27; 0,61]) in der Gruppe behandlungs-naiver Patienten.

Tabelle 1-11: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit (Ereignis „Krankheitsprogression“ ausgeschlossen) in der ARROW-Studie (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 6. November 2020)

ARROW-Studie			
Domäne	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n	Ereignisrate % [95 %-KI]
Patienten mit UE	281	279	99,3 [97,4; 99,8]
Patienten mit UE Grad 1/2	281	69	24,6 [19,9; 29,9]
Patienten mit UE Grad 1	281	11	3,9 [2,2; 6,9]
Patienten mit UE Grad 2	281	58	20,6 [16,3; 25,8]
Patienten mit UE Grad ≥ 3	281	210	74,7 [69,3; 79,5]
Patienten mit UE Grad 3	281	155	55,2 [49,3; 60,9]
Patienten mit UE Grad 4	281	34	12,1 [8,8; 16,4]
Patienten mit UE Grad 5	281	21	7,5 [4,9; 11,2]
Patienten mit SUE	281	159	56,6 [50,7; 62,3]
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	281	45	16,0 [12,2; 20,8]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Ergebnisse für die Endpunkte der spezifischen Verträglichkeit in der ARROW-Studie (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 6. November 2020)

ARROW-Studie			
Domäne	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n	Ereignisrate % [95 %-KI]
Erhöhte Transaminasewerte	281	138	49,1 [43,3; 54,9]
UE Grad 1/2	281	121	43,1 [37,4; 48,9]
UE Grad ≥ 3	281	17	6,0 [3,8; 9,5]
SUE	281	3	1,1 [0,4; 3,1]
Hämorrhagische Ereignisse	281	55	19,6 [15,4; 24,6]
UE Grad 1/2	281	46	16,4 [12,5; 21,1]
UE Grad ≥ 3	281	9	3,2 [1,7; 6,0]
SUE	281	10	3,6 [1,9; 6,4]
Hypertonie	281	97	34,5 [29,2; 40,3]
UE Grad 1/2	281	52	18,5 [14,4; 23,5]
UE Grad ≥ 3	281	45	16,0 [12,2; 20,8]
SUE	281	4	1,4 [0,6; 3,6]
Pneumonitis/ILD	281	36	12,8 [9,4; 17,2]
UE Grad 1/2	281	30	10,7 [7,6; 14,8]
UE Grad ≥ 3	281	6	2,1 [1,0; 4,6]
SUE	281	15	5,3 [3,3; 8,6]
QT-Verlängerung	281	15	5,3 [3,3; 8,6]
UE Grad 1/2	281	14	5,0 [3,0; 8,2]
UE Grad ≥ 3	281	1	0,4 [0,1; 2,0]
SUE	281	2	0,7 [0,2; 2,6]

ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;

Hypertonien, Infektionen und Zytopenien waren unerwünschte Ereignisse (UE), die häufig und auch als UE höherer Grade auftraten. Der Großteil der Patienten konnte die Therapie mit Pralsetinib bei Auftreten eines UE fortsetzen und brach diese im Verlauf der Studie nicht ab (83,9 %). Aufgetretene UE von besonderem Interesse (AESI) waren zum größten Teil von milder Ausprägung und entsprechende Hinweise zur Dosisanpassungen bei Auftreten dieser UE werden in der Fachinformation beschrieben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt zeigt sich unter Pralsetinib ein erwartbares und gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil bei Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-13: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Pralsetinib stellt als neuer, hochselektiver, oral verfügbarer RET-Inhibitor eine systemisch wirksame, potente und gut verträgliche Therapieoption dar, die das verfügbare Therapiespektrum für Patienten mit fortgeschrittenem, RET-Fusions-positivem NSCLC grundlegend erweitert und zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beiträgt. Dabei ist Pralsetinib sowohl für behandlungs-naive als auch vorbehandelte Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC eine relevante Therapieoption. Für die Versorgung von Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC in der Erstlinie handelt es sich bei Pralsetinib derzeit um die einzige zugelassene zielgerichtete Therapieoption.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der ARROW-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Pralsetinib
Mortalität	
Gesamtüberleben	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
Morbidität	
Tumoransprechen	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Symptomatik	Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Kein Zusatznutzen
Verträglichkeit	
Generelle und spezifische Verträglichkeit	Kein Zusatznutzen
Gesamtaussage zum Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire	

Basierend auf den positiven Effekten bei den Morbiditätsendpunkten ORR und PFS sowie dem Mortalitätsendpunkt OS ergibt sich in Kombination mit dem Verträglichkeitsprofil **in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.**

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Pralsetinib (Gavreto) als Monotherapie wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit einem RET-Inhibitor erhalten haben. Laut Fachinformation ist ein validierter Test für die Auswahl der Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC erforderlich. Beispiele hierfür sind Next Generation Sequencing (NGS) oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). Gemäß Anwendungsgebiet bezieht sich das vorliegende Dossier auf NSCLC-Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden und bei denen keine Indikation zur kurativen Resektion, Bestrahlung oder Radiochemotherapie besteht. Zudem schließt es Patienten, die mit einem zielgerichteten RET-Inhibitor vorbehandelt wurden, aus.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die aktuell in den deutschen Leitlinien empfohlenen zugelassenen Therapieoptionen für behandlungs-naive Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC beschränken sich bislang auf Chemotherapien und/oder Immuntherapien. Zudem wurden Multikinase-Inhibitoren (MKI) zur Behandlung von Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC untersucht. Zusammenfassend weisen die derzeitig von den nationalen Leitlinien empfohlenen nicht molekular-stratifizierten Standardtherapien sowie die experimentellen Therapieansätze mit MKI in der Behandlung von Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC eine geringe Effektivität auf. Dementsprechend besteht ein hoher medizinischer Bedarf für die zielgerichtete effektive Behandlung von Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC ab der Erstlinie. Erst vor Kurzem wurde eine zielgerichtete Therapie zur Behandlung von Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC zugelassen, die bislang jedoch nur nach einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorbehandlung mit Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie zur Verfügung steht. Der Ansatz einer zielgerichteten Therapie des NSCLC führt auch bei anderen zielgerichtet behandelbaren onkogenen Treiberalterationen zu deutlich verbesserten Ergebnissen im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie. Durch zielgerichtete Therapien ist ein molekular-stratifizierter und patientenindividueller Behandlungsansatz möglich, von dem Patienten mit Treiberalterationen profitieren.

Pralsetinib stellt als neuer, hochselektiver, oral verfügbarer RET-Inhibitor eine systemisch wirksame, potente und gut verträgliche Behandlungsoption dar, die das verfügbare Therapiespektrum für Patienten mit fortgeschrittenem, RET-Fusions-positivem NSCLC grundlegend erweitert und zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beiträgt. Für Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC stellt Pralsetinib die einzige zugelassene zielgerichtete Therapieoption in der Erstlinie dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-15 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.	135 – 290

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-16 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Pralsetinib (Gavreto)	Erwachsene Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen	135 – 290
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Pralsetinib (Gavreto)	115.976,93€

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Nicht vorbehandelte Patienten, TPS ≥ 50 %				
A	Unbehandeltes, metastasiertes NSCLC	Pembrolizumab	Monotherapie zur Erstlinien-behandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen	101.071,21 €
Nicht vorbehandelte Patienten, TPS < 50%				
<i>Kombinationstherapie Cisplatin mit Vinorelbin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed</i>				
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC	Cisplatin 152,0 mg	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie (TPS < 50 %)	5.936,53 – 6.028,58 €
		+ Vinorelbin		Kombination: 13.756,79 – 15.085,97 €
		+ Paclitaxel		Kombination: 25.444,19 – 25.536,24 €
		Cisplatin 142,5 mg		5.672,22 – 5.764,26€
		+ Docotexal		Kombination: 26.559,71 – 26.651,75 €
		+ Pemetrexed		Kombination: 27.234,45 – 27.414,10 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Kombinationstherapie Carboplatin mit Vinorelbin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder nab-Paclitaxel</i>				
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC	Carboplatin	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie (TPS < 50%)	9.600,80 €
		+ Vinorelbin		Kombination: 17.421,05 – 18.658,19 €
		+ Docetaxel		Kombination: 30.488,28 €
		+ Paclitaxel		Kombination: 29.108,46 €
		+ Pemetrexed		Kombination: 31.163,02 – 31.250,62 €
		+ nab-Paclitaxel		Kombination: 53.222,57 €
<i>Kombinationstherapie Pembrolizumab mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin</i>				
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC	Pembrolizumab	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie (TPS < 50%)	101.071,21 €
		+ Pemetrexed		Pembrolizumab plus Pemetrexed 122.633,43 – 122.721,03 €
		+ Cisplatin		Kombination: 128.305,66 – 128.485,30 €
		+ Carboplatin		Kombination: 132.234,23 – 132.321,83 €
Vorbehandelte Patienten				
A	Vorbehandeltes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC	Pemetrexed	Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie	21.562,22 – 21.649,82 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Kombinationstherapie Docetaxel mit Nintedanib</i>				
A	Vorbehandeltes lokal fortgeschrittenes, metastasiertes oder lokal rezidiertes, NSCLC	Docetaxel	Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie	20.887,48 €
		+ Nintedanib		Kombination: 52.894,90 €
	Vorbehandeltes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC	Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	101.071,21 €
	Vorbehandeltes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC	Nivolumab	Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen	80.978,90 €
Vorbehandeltes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC	Atezolizumab	Erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie	69.131,94 €	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphomkinase , EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor), GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer), PD-L1: Programmed Death-Ligand 1, TPS: Tumor Proportion Score</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Gavreto ist von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt einzuleiten.

Diagnostik

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg Pralsetinib einmal täglich auf leeren Magen.

Dauer der Behandlung

Es wird empfohlen, Patienten bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität mit Gavreto zu behandeln.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn die Einnahme einer geplanten Dosis Pralsetinib versäumt wurde, sollte der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich am selben Tag nachholen. Am nächsten Tag sollte das gewohnte tägliche Dosierschema für Pralsetinib wieder aufgenommen werden.

Wenn es nach der Einnahme einer Dosis von Pralsetinib zu Erbrechen kommt, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern die Behandlung mit der nächsten vorgesehenen Dosis fortsetzen.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Beim Auftreten von Nebenwirkungen kann in Abhängigkeit des Schweregrades und des klinischen Allgemeinzustands des Patienten eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Dosis kann in Schritten von 100 mg bis auf eine Minimaldosis von 100 mg einmal täglich reduziert werden. Bei Patienten, die 100 mg oral einmal täglich nicht tolerieren, ist Gavreto dauerhaft abzusetzen.

Tabelle 1-19: Empfohlene Dosisanpassungen für Gavreto bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad^a	Dosisanpassung
Pneumonitis/ILD	Grad 1 oder 2	Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto bis zum Abklingen. Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis. Bei wiederkehrender Pneumonitis/ILD Behandlung mit Gavreto dauerhaft abbrechen.
	Grad 3 oder 4	Bei Pneumonitis/ILD Behandlung dauerhaft abbrechen.
Hypertonie	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto bei Hypertonie von Grad 3, die trotz optimaler antihypertensiver Behandlung anhält. Wenn die Hypertonie unter Kontrolle gebracht wurde, Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis.
	Grad 4	Behandlung mit Gavreto dauerhaft abbrechen.
Erhöhte Transaminasewerte	Grad 3 oder 4	Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto und Überwachung der Aspartat-Aminotransferase (AST) und der Alanin-Aminotransferase (ALT) einmal wöchentlich bis zum Abklingen auf Grad 1 oder zum Ausgangswert. Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis. Bei wiederkehrenden erhöhten Transaminasewerten von Grad 3 oder höher, Behandlung mit Gavreto dauerhaft abbrechen.
Hämorrhagische Ereignisse	Grad 3 oder 4	Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto bis zum Abklingen auf Grad 1. Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis. Bei lebensbedrohlichen oder wiederkehrenden schweren hämorrhagischen Ereignissen Behandlung mit Gavreto dauerhaft abbrechen.
QT-Verlängerung	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto bei QTc-Intervallen > 500 ms, bis das QTc-Intervall wieder < 470 ms beträgt. Wiederaufnahme der Behandlung bei gleicher Dosis, wenn die Risikofaktoren, die die QT-Verlängerung verursachen, identifiziert und korrigiert wurden. Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis, falls andere Risikofaktoren, die die QT-Verlängerung verursachen, nicht identifiziert werden konnten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
	Grad 4	Behandlung mit Gavreto dauerhaft abbrechen, wenn der Patient/die Patientin lebensbedrohliche Arrhythmien hat.
Sonstige klinisch signifikante Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	Grad 3 oder 4	Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto bis zur Besserung auf Grad ≤ 2 . Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis. Bei wiederkehrenden Nebenwirkungen von Grad 4 Behandlung dauerhaft abbrechen.
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; QTc: korrigiertes QT; ^a : Nebenwirkungen eingestuft laut National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.03		

Dosisanpassungen bei bestimmten Arzneimittelwechselwirkungen

Dosisanpassung bei Anwendung mit starken Cytochrom-P-450 (CYP)3A4-Inhibitoren oder kombinierten P Glykoprotein (P gp)-Inhibitoren und starken CYP3A4-Inhibitoren oder CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib mit bekannten starken CYP3A4-Inhibitoren oder kombinierten P gp- und starken CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Wenn die gleichzeitige Verabreichung mit einem starken CYP3A4-Inhibitor oder einem kombinierten P gp- und starken CYP3A4-Inhibitor nicht vermieden werden kann, ist die aktuelle Dosis von Pralsetinib gemäß den Empfehlungen in Tabelle 1-20 zu reduzieren. Nachdem der starke CYP3A4-Inhibitor oder der kombinierte P gp- und starke CYP3A4-Inhibitor für 3 bis 5 Eliminationshalbwertszeiten abgesetzt wurde, ist die Dosis von Pralsetinib wieder aufzunehmen, die vor der Anwendung des Inhibitors angewendet wurde.

Tabelle 1-20: Empfohlene Dosisanpassungen für Gavreto bei gleichzeitiger Verabreichung mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder kombinierten P gp- und starken CYP3A4-Inhibitoren

Aktuelle Dosis Gavreto	Empfohlene Dosis Gavreto
400 mg oral einmal täglich	200 mg oral einmal täglich
300 mg oral einmal täglich	200 mg oral einmal täglich
200 mg oral einmal täglich	100 mg oral einmal täglich

Dosisanpassung bei Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib mit starken CYP3A4-Induktoren ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Wenn die gleichzeitige

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendung mit einem starken CYP3A4-Induktor nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von Pralsetinib ab Tag 7 der gleichzeitigen Verabreichung von Pralsetinib mit dem starken CYP3A4-Induktor auf das Doppelte der aktuellen Pralsetinib-Dosis zu erhöhen. Nach Absetzen des starken CYP3A4-Induktors für mindestens 14 Tage, ist die Dosis von Pralsetinib, die vor der Anwendung des Induktors eingenommen wurde, wieder aufzunehmen.

Besondere Patientengruppen*Nierenfunktionsstörung*

Für Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (Kreatinin-Clearance [ClCr] 30 bis 89 ml/min, berechnet nach Cockcroft-Gault). Die Anwendung von Pralsetinib wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (ClCr 15 bis 29 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz (ClCr < 15 ml/min) nicht untersucht. Da die renale Elimination von Pralsetinib vernachlässigbar ist, ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (Gesamtbilirubin \leq obere Grenze des Normalwerts [ULN] und Aspartat-Aminotransferase [AST] > ULN oder Gesamtbilirubin > 1 bis 1,5 x ULN und jede AST). Die Anwendung von Pralsetinib wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht, sodass die Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen wird (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Ältere Patienten

Für Patienten über 65 Jahren werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pralsetinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Gavreto ist zum Einnehmen bestimmt. Die Hartkapseln sind im Ganzen mit einem Glas Wasser auf leeren Magen zu schlucken. Die Patienten sollten mindestens zwei Stunden vor und mindestens eine Stunde nach der Einnahme von Pralsetinib nichts essen (siehe Abschnitt 5.2).

Gegenanzeigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Pneumonitis/Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)**

Bei Patienten, die in klinischen Studien Pralsetinib erhielten, wurden schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Fälle von Pneumonitis/ILD beschrieben (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten, die eine klinisch symptomatische Pneumonitis oder ILD aufwiesen, wurden von klinischen Studien ausgeschlossen.

Die Patienten sind darüber aufzuklären, sich umgehend an ihren Arzt zu wenden, um ihn über neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome zu informieren.

Patienten, bei denen akute oder sich verschlechternde Atemwegssymptome auftreten, die auf eine Pneumonitis/ILD hindeuten (z. B. Dyspnoe, Husten und Fieber), sollten untersucht werden, um andere mögliche Ursachen auszuschließen. Wenn eine Pneumonitis/ILD mit der Gabe von Pralsetinib in Zusammenhang stehen könnte, sollte abhängig vom Schweregrad der bestätigten Pneumonitis/ILD die Behandlung mit Gavreto unterbrochen, die Dosis reduziert oder dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hypertonie

Bei Patienten, die Pralsetinib in klinischen Studien erhielten, wurde Hypertonie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine behandlungsbedingte Hypertonie wurde in den meisten Fällen mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln behandelt.

Eine Behandlung mit Gavreto ist bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie nicht einzuleiten. Eine vorbestehende Hypertonie ist vor Beginn der Behandlung mit Gavreto ausreichend unter Kontrolle zu bringen. Eine Überwachung des Blutdrucks wird nach 1 Woche und danach mindestens monatlich sowie falls klinisch angezeigt empfohlen. Eine antihypertensive Behandlung ist entsprechend einzuleiten oder anzupassen. Abhängig vom Schweregrad der während der Behandlung mit Gavreto beobachteten Hypertonie ist die Behandlung zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung dauerhaft abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Erhöhte Transaminasewerte

Bei Patienten, die Pralsetinib in klinischen Studien erhielten, wurden schwere Fälle von erhöhten Transaminasewerten berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Alanin-Aminotransferase (ALT) und AST sind vor Beginn der Behandlung mit Gavreto zu überprüfen, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Behandlung und danach monatlich sowie falls klinisch indiziert. Abhängig vom Schweregrad der während der Behandlung mit Gavreto beobachteten erhöhten Transaminasewerte ist die Behandlung mit Gavreto zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung dauerhaft abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im DossierHämorrhagische Ereignisse

Schwere, einschließlich tödliche, hämorrhagische Ereignisse können unter der Behandlung mit Gavreto auftreten. Bei Patienten mit lebensbedrohlichen oder wiederkehrenden schweren Blutungen ist die Behandlung mit Gavreto dauerhaft abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

QT-Verlängerung

Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei Patienten beobachtet, die Gavreto in klinischen Studien erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Daher sollten die Patienten vor Beginn der Behandlung mit Gavreto ein korrigiertes QT (QTc)-Intervall ≤ 470 ms und Serum-Elektrolyte im Normalbereich aufweisen. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie sollten sowohl vor als auch während der Behandlung mit Gavreto korrigiert werden. Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten am Ende der ersten Woche und des ersten Monats der Behandlung mit Gavreto kontrolliert werden und danach regelmäßig, wie klinisch indiziert, auch in Abhängigkeit vom Vorhandensein anderer Risikofaktoren (z. B. interkurrente Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Begleitmedikationen).

Pralsetinib sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen oder QT-Intervall-Verlängerung in der Anamnese sowie bei Patienten, die starke CYP3A4-Inhibitoren oder Arzneimittel, die bekanntermaßen mit QT/QTc-Verlängerung assoziiert sind, einnehmen.

Es kann erforderlich sein die Behandlung mit Gavreto zu unterbrechen, die Dosis anzupassen oder die Behandlung dauerhaft abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Gavreto mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder kombinierten P gp- und starken CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden, da diese die Plasmakonzentration von Pralsetinib erhöhen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von Gavreto mit starken CYP3A4-Induktoren ist zu vermeiden, da diese die Plasmakonzentration von Pralsetinib erniedrigen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Fertilität und Schwangerschaft

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis von Gavreto eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, während der Anwendung von Gavreto eine Schwangerschaft zu vermeiden. Bei Patientinnen ist während der Behandlung mit Pralsetinib eine hochwirksame, nicht-hormonelle Verhütungsmethode erforderlich, da unter Pralsetinib hormonelle Kontrazeptiva unwirksam sein können. Wenn eine hormonelle Verhütungsmethode unvermeidbar ist, sind Kondome in Kombination mit der hormonellen Verhütungsmethode zu verwenden. Eine zuverlässige Verhütungsmethode muss für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenPharmakokinetische Wechselwirkungen

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Pralsetinib hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert und durch P gp transportiert wird. Daher können Induktoren und Inhibitoren von CYP3A4 und P gp die Plasmakonzentrationen von Pralsetinib verändern.

Wirkstoffe, die einen Einfluss auf Pralsetinib haben können*Starke CYP3A4-Inhibitoren oder kombinierte P gp- und starke CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder kombinierten P gp- und starken CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentration von Pralsetinib erhöhen, wodurch Inzidenz und Schweregrad der Nebenwirkungen von Pralsetinib zunehmen können. Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Pralsetinib einmal täglich mit Itraconazol 200 mg einmal täglich (einem starken CYP3A4- und P gp-Inhibitor) erhöhte die C_{max} von Pralsetinib um 84 % und die Fläche unter der Kurve (area under the curve [AUC]) 0-∞ um 251 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Pralsetinib.

Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder kombinierten P gp- und starken CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Nefazodon, Grapefruit oder Sevilla-Orangen) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Wenn die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder mit kombinierten P gp- und starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die aktuelle Dosis von Pralsetinib zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Pralsetinib mit starken CYP3A4-Induktoren kann die Plasmakonzentrationen von Pralsetinib senken, was die Wirksamkeit von Pralsetinib verringern kann. Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Pralsetinib als Einzeldosis mit Rifampicin 600 mg einmal täglich (einem starken CYP3A4-Induktor) senkte die C_{max} von Pralsetinib um 30 % und die AUC 0-∞ um 68 %. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse verminderten schwache CYP3A4-Induktoren die Pralsetinib-Exposition, was aber bei Patienten mit NSCLC klinisch nicht bedeutsam war.

Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib mit starken CYP3A4-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fachinformation). Wenn eine gleichzeitige Anwendung unumgänglich ist, ist die Dosis von Pralsetinib zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sensitive CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, P gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1-, MATE1- und MATE2-K-Substrate mit enger therapeutischer Breite

Die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib kann die Exposition mit sensitiven Substraten von CYP-Enzymen (CYP3A4, CYP2C9 und CYP2C8) und Transportern (P gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 und MATE2-K) verändern. Die Anwendung von Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die Substrate dieser CYP-Enzyme und Transporter sind (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Ciclosporin, Paclitaxel und Warfarin), ist zu vermeiden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen und Männern

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, dass Pralsetinib den Fetus schädigen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Vor Einleitung einer Behandlung mit Gavreto sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus festgestellt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis von Gavreto eine hochwirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis von Gavreto eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Patientinnen müssen angewiesen werden, umgehend ihren Arzt zu informieren, wenn sie während der Einnahme von Gavreto schwanger werden oder eine Schwangerschaft vermutet wird.

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Pralsetinib bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Basierend auf seinem Wirkmechanismus und Ergebnissen aus Tierstudien, kann Pralsetinib bei Anwendung bei Schwangeren den Fetus schädigen.

Gavreto sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pralsetinib.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pralsetinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Gavreto und für 1 Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Pralsetinib auf die Fertilität vor.

Basierend auf nicht-klinischen Sicherheitsbefunden kann die Fertilität während der Behandlung mit Pralsetinib beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Männer und Frauen sollten sich bezüglich des effektiven Erhalts der Fertilität vor der Behandlung Rat einholen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Gavreto hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vorsicht ist beim Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen von Maschinen geboten, da bei den Patienten während der Anwendung von Gavreto Ermüdung (Fatigue) auftreten kann (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überdosierung

Symptome

Es liegen keine Berichte von Überdosierung mit Pralsetinib in klinischen Studien vor. Die maximale Dosis von Pralsetinib, die klinisch untersucht wurde, betrug 600 mg oral einmal täglich. Die bei dieser Dosis beobachteten Nebenwirkungen stimmten mit dem Sicherheitsprofil von 400 mg einmal täglich überein (siehe Abschnitt 4.8 der Patienteninformation).

Behandlung

Für eine Überdosierung von Gavreto gibt es kein bekanntes Antidot. Bei Verdacht auf eine Überdosierung sollte die Behandlung mit Gavreto unterbrochen und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Pralsetinib und der starken Proteinbindung ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Elimination von Pralsetinib führt.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.