

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pralsetinib (GAVRETO®)

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	7
Tabelle 2-3: Mittlere inhibitorische Konzentration von Pralsetinib gegenüber der Kinaseaktivität des RET-Wildtyps, RET-Varianten sowie VEGFR2.....	8
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Strukturformel von Pralsetinib (1).....	7
Abbildung 2-2: Aktivierung des RET-Signalwegs im physiologischen Zustand (modifiziert nach (7)).....	9
Abbildung 2-3: Aktivierende RET-Fusionen (modifiziert nach (22))	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Proteinkinase B
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAKUT	Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract
CCDC6	Coiled-Coil Domain Containing 6
DD	Dimerisierungsdomäne
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
GFR α	GDNF Family Receptor alpha
GDNF	Glial cell-line derived neurotrophic factor
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
JAK	Januskinase
KIF5B	Kinesin Family Member 5B
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MKI	Multikinase-Inhibitor
NCOA4	Nuclear Receptor Coactivator 4
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
P	Phosphorylierung
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Rat sarcoma
RET	Rearranged during Transfection
RET M918T	Mutation, die zu einem Austausch von Methionin zu Threonin an der Position 918 des RET-Wildtyp-Proteins führt
RET V804M	Mutation, die zu einem Austausch von Valin zu Methionin an der Position 804 des RET-Wildtyp-Proteins führt
RET V804L	Mutation, die zu einem Austausch von Valin zu Leucin an der Position 804 des RET-Wildtyp-Proteins führt
RTK	Rezeptortyrosin-Kinase
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

TKD	Tyrosinkinasedomäne
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGFR2	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Vascular endothelial growth factor receptor 2)
ZNS	Zentralnervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pralsetinib
Handelsname:	GAVRETO®
ATC-Code:	L01EX23

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17195137	EU/1/21/1555/001	100 mg	60 Hartkapseln
Nicht vermarktet in Deutschland	EU/1/21/1555/002	100 mg	90 Hartkapseln
17195166	EU/1/21/1555/003	100 mg	120 Hartkapseln

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Pralsetinib (BLU-667) ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer, hochpotenter und selektiver Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) des Rearranged during Transfection (RET)-Rezeptors sowie dessen onkogener Varianten, die durch Fusionen oder Mutationen entstehen können.

Die Summenformel von Pralsetinib lautet $C_{27}H_{32}FN_9O_2$. Die Strukturformel ist in Abbildung 2-1 dargestellt. Das Molekulargewicht beträgt 533,61 g/mol. Gemäß IUPAC-Nomenklatur wird Pralsetinib als (cis)-N-((S)-1-(6-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)ethyl)-1-methoxy-4-(4-methyl-6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrimidin-2yl)cyclohexancarboxamid bezeichnet (1).

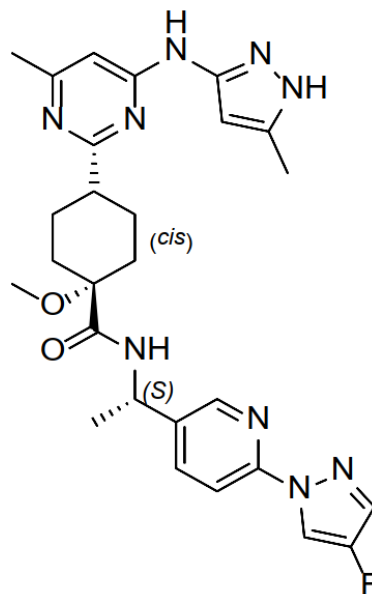


Abbildung 2-1: Strukturformel von Pralsetinib (1)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pralsetinib inhibiert die Kinaseaktivität des RET-Wildtyps sowie verschiedener onkogener RET-Varianten im subnanomolaren Bereich mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC₅₀) kleiner als 0,5 nM (siehe Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: Mittlere inhibitorische Konzentration von Pralsetinib gegenüber der Kinaseaktivität des RET-Wildtyps, RET-Varianten sowie VEGFR2

	Durchschnittliche IC ₅₀ (nM)
RET-Wildtyp	0,4
RET V804L	0,3
RET V804M	0,4
RET M918T	0,4
CCDC6-RET	0,4
VEGFR2	35
Quelle: (2) Abkürzungen: IC ₅₀ : mittlere inhibitorische Konzentration, RET: Rearranged during Transfection, CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6, VEGFR2: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor 2	

RET

Das RET-Gen kartiert auf Chromosom 10q11.2 (3). Es kodiert für die transmembranäre Rezeptortyrosin-Kinase (RTK) RET. Die Expression von RET ist während der Embryogenese am höchsten und spielt eine wichtige Rolle für die Nierenentwicklung und Histogenese des enterischen Nervensystems (4–6). Keimbahnmutationen, die zu einem Funktionsverlust von RET führen, verursachen unter anderem kongenitale Anomalien wie Morbus Hirschsprung (Veränderung der neuronalen Strukturen des Darmwandplexus) oder angeborene Fehlbildungen der Niere und der ableitenden Harnwege (CAKUT, Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract) (7). Über die physiologische Funktion von RET im erwachsenen Organismus ist bisher wenig bekannt. Eine mögliche Rolle des RET-Signalwegs für das Überleben dopaminerger Neuronen wird diskutiert (8).

Im physiologischen Zustand erfolgt die Aktivierung des RET-Signalwegs durch die Bindung eines Komplexes, der aus einem Liganden der GDNF-Familie und einem Co-Rezeptor (GFR α) besteht, an den RET-Rezeptor. Durch nachfolgende Dimerisierung und Autophosphorylierung des RET-Rezeptors kommt es zur Aktivierung der nachgeschalteten Signalwege JAK/STAT, RAS/MAPK und PI3K/AKT, die die Proliferation, das Überleben, die Differenzierung und die Migration von Zellen beeinflussen (siehe Abbildung 2-2) (7, 9).

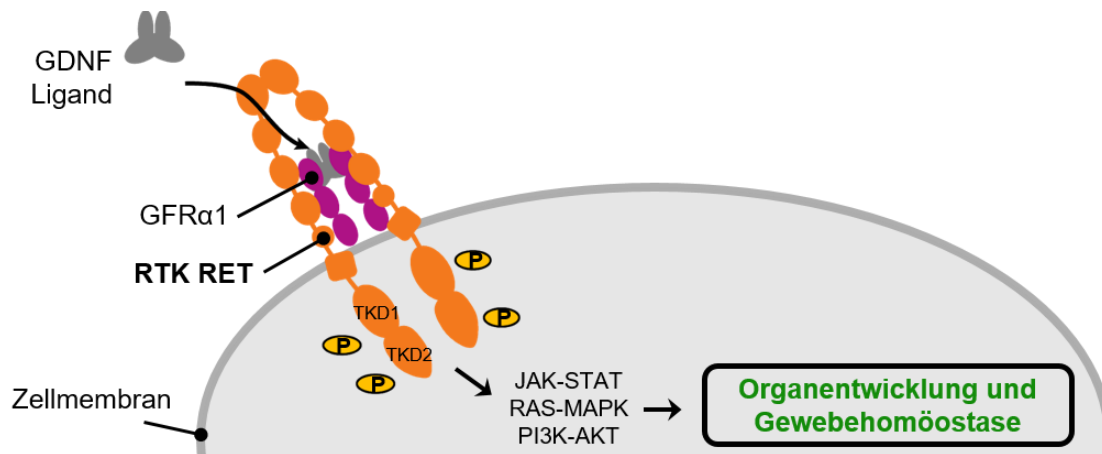


Abbildung 2-2: Aktivierung des RET-Signalwegs im physiologischen Zustand (modifiziert nach (7))

Alterationen des RET-Protoonkogens können zu einer konstitutiven Aktivierung der RET-RTK und der nachgeschalteten Signalkaskaden führen, die die Tumorpherlieration und das Überleben des Tumors fördern (7, 10, 11). Bislang bekannte Alterationen umfassen Mutationen und Fusionen (7, 9, 12). Eine dysregulierte RET-Signaltransduktion wurde als bedeutsamer Treiber bei verschiedenen soliden Tumorentitäten wie beispielsweise dem NSCLC, medullären Schilddrüsenkarzinom, Brustkrebs, Urothelkarzinom und kolorektalen Karzinom beschrieben (7, 9, 12).

Beim NSCLC liegen typischerweise Fusionen vor (12–15). Die Fusionsereignisse treten zwischen Gensequenzen der C-terminalen RET-Kinasedomäne (TKD, Tyrosinkinasedomäne) und Genen wie KIF5B, CCDC6 oder NCOA4 auf und führen zur Bildung eines onkogenen Fusionsproteins mit konstitutiv aktiver Tyrosinkinase (13, 14, 16). KIF5B ist der häufigste Fusionspartner bei Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC (13, 17). Sogenannte Dimerisierungsdomänen (DD) des RET-Fusionspartners bedingen hierbei eine ligandenunabhängige Dimerisierung, Autophosphorylierung und Aktivierung von RET (siehe Abbildung 2-3) (15).

Laut drei Analysen, die überwiegend an deutschen Zentren durchgeführt wurden, treten RET-Fusionen bei 0,6 – 0,9 % der Patienten mit NSCLC auf (18–20). Die in der internationalen Literatur angegebene Häufigkeit liegt mit 1 – 2 % etwas höher (10, 11). RET-Fusionen treten fast ausschließlich bei Patienten mit Adenokarzinom-Histologie auf (17, 20, 21). Es gibt Hinweise darauf, dass RET ein unabhängiger onkogener Treiber ist, der nur selten mit anderen genetischen Alterationen wie EGFR, KRAS oder ALK zu finden ist (15).

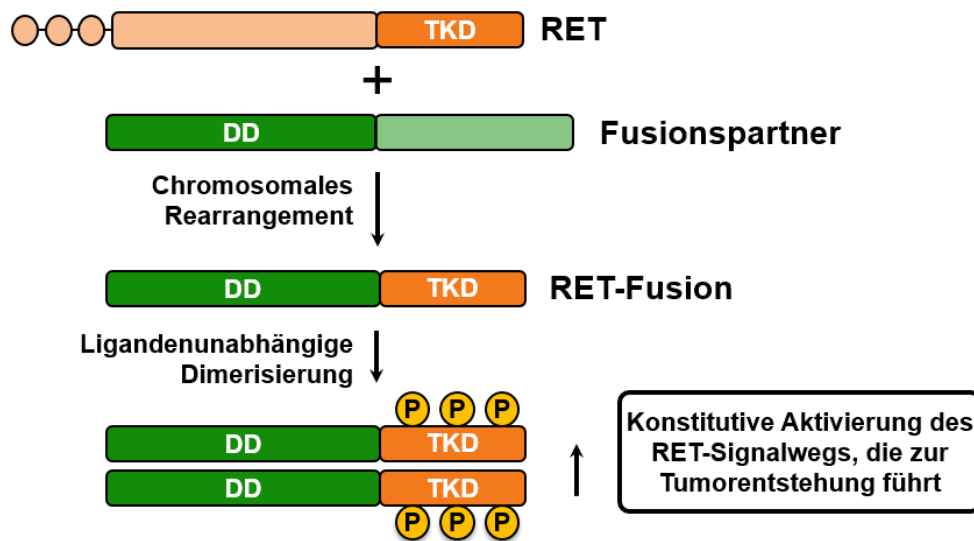


Abbildung 2-3: Aktivierende RET-Fusionen (modifiziert nach (22))

Der in diesem Dossier diskutierte RET-Inhibitor Pralsetinib bindet an die Kinasedomäne von RET und unterbricht die konstitutiv aktivierte Signalübertragung durch die onkogenen RET-Varianten. Als Folge wird die unkontrollierte Proliferation der Tumorzellen inhibiert (2).

Selektivität von Pralsetinib

Im Gegensatz zu MKI (wie Cabozantinib oder Vandetanib) weist Pralsetinib eine hohe Selektivität gegenüber der RET-Wildtyp-Kinase und den onkogenen RET-Varianten auf. In vitro inhibiert Pralsetinib bei klinisch relevanten Konzentrationen onkogene RET-Varianten um ein Vielfaches potenter als Off-Target-Kinasen (z. B. über 80-fach höhere Selektivität im Vergleich zu VEGFR2) (siehe Tabelle 2-3) (2, 23).

Präklinische Daten

Bei präklinischen Experimenten in RET-abhängigen Krebszelllinien inhibierte Pralsetinib die Kinaseaktivität von onkogenen RET-Varianten mit einer mindestens 10-fach höheren Potenz als MKI. Pralsetinib zeigte zudem eine starke anti-proliferative Wirkung (2).

Die Ergebnisse konnten in vivo bestätigt werden. Die Behandlung mit Pralsetinib verhinderte das Tumorwachstum und führte sogar zur Tumorregression in diversen murinen Krebsmodellen mit verschiedenen RET-Mutationen oder -Fusionen. Es wurden unterschiedliche Dosierungen getestet und eine dosisabhängige anti-tumorale Wirkung beobachtet. Die Daten aus präklinischen Tumormodellen verdeutlichen, dass die selektive RET-Inhibition zu einer Anti-Tumor-Aktivität führt (2).

ZNS-Aktivität von Pralsetinib

Hirnmetastasen treten beim RET-Fusions-positiven Lungenkarzinom häufig auf (24). Pralsetinib hat neben der systemischen Wirksamkeit auch eine nachgewiesene Aktivität im ZNS. Im Mausmodell wurde gezeigt, dass Pralsetinib die Blut-Hirn-Schranke passiert und eine

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anti-Tumor-Aktivität gegen intrakraniell implantierte Tumoren mit KIF5B-RET-Fusionen und CCDC6-RET-Fusionen hat (25). Eine intrakranielle Anti-Tumor-Aktivität von Pralsetinib wurde auch im Rahmen der klinischen Prüfung beim Menschen nachgewiesen (26–28).

Die überzeugende systemische Wirksamkeit, die hohe Selektivität und Potenz sowie die gute Verträglichkeit stellen die Grundlage für die klinisch bedeutsame Anti-Tumor-Wirkung von Pralsetinib beim fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC dar (siehe Modul 4) (2, 26, 28).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Pralsetinib (Gavreto) entnommen (23).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Tabelle 2-5: 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.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Pralsetinib wurde auf die Fachinformation sowie auf Sekundärliteratur (siehe Literaturverweise) zurückgegriffen. Die zitierte Sekundärliteratur wurde über eine orientierende Recherche in MEDLINE mittels PubMed identifiziert. Der ATC-Code wurde ebenfalls der Fachinformation entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Blueprint Medicines. Prescribing Information GAVRETO: Stand der Information: September 2020; 2020.
2. Subbiah V, Gainor JF, Rahal R, Brubaker JD, Kim JL, Maynard M et al. Precision Targeted Therapy with BLU-667 for RET-Driven Cancers. *Cancer Discov*; 8(7):836–49, 2018. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0338.
3. Ishizaka Y, Itoh F, Tahira T, Ikeda I, Sugimura T, Tucker J et al. Human ret proto-oncogene mapped to chromosome 10q11.2. *Oncogene*; 4(12):1519–21, 1989.
4. Pachnis V, Mankoo B, Costantini F. Expression of the c-ret proto-oncogene during mouse embryogenesis. *Development*; 119(4):1005–17, 1993.
5. Taraviras S, Marcos-Gutierrez CV, Durbec P, Jani H, Grigoriou M, Sukumaran M et al. Signalling by the RET receptor tyrosine kinase and its role in the development of the mammalian enteric nervous system. *Development*; 126(12):2785–97, 1999.
6. Graaff E de, Srinivas S, Kilkenny C, D'Agati V, Mankoo BS, Costantini F et al. Differential activities of the RET tyrosine kinase receptor isoforms during mammalian embryogenesis. *Genes Dev*; 15(18):2433–44, 2001. doi: 10.1101/gad.205001.
7. Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*; 14(3):173–86, 2014. doi: 10.1038/nrc3680.
8. Ibáñez CF. Structure and physiology of the RET receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harb Perspect Biol*; 5(2), 2013. doi: 10.1101/cshperspect.a009134.
9. Mulligan LM. GDNF and the RET Receptor in Cancer: New Insights and Therapeutic Potential. *Front Physiol*; 9:1873, 2019. doi: 10.3389/fphys.2018.01873.
10. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, Otto G, Parker A, Jarosz M et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med*; 18(3):382–4, 2012. doi: 10.1038/nm.2673.
11. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med*; 18(3):375–7, 2012. doi: 10.1038/nm.2644.
12. Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. *Clin Cancer Res*; 23(8):1988–97, 2017. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1679.
13. O'Leary C, Xu W, Pavlakis N, Richard D, O'Byrne K. Rearranged During Transfection Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*; 11(5), 2019. doi: 10.3390/cancers11050620.
14. Ju YS, Lee W-C, Shin J-Y, Lee S, Bleazard T, Won J-K et al. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome Res*; 22(3):436–45, 2012. doi: 10.1101/gr.133645.111.
15. Gainor JF, Shaw AT. Novel Targets in Non-Small Cell Lung Cancer: ROS1 and RET Fusions. *Oncologist*; 18(7):865–75, 2013. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0095.
16. Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A, Cravero P, Delmonte A, Crinò L. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer (Auckl)*; 10:27–36, 2019. doi: 10.2147/LCTT.S192830.

17. Lin C, Wang S, Xie W, Chang J, Gan Y. The RET fusion gene and its correlation with demographic and clinicopathological features of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Biol Ther*; 16(7):1019–28, 2015. doi: 10.1080/15384047.2015.1046649.
18. Michels S, Scheel AH, Scheffler M, Schultheis AM, Gautschi O, Aebbersold F et al. Clinicopathological Characteristics of RET Rearranged Lung Cancer in European Patients. *J Thorac Oncol*; 11(1):122–7, 2016. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.016.
19. Volckmar A-L, Leichsenring J, Kirchner M, Christopoulos P, Neumann O, Budczies J et al. Combined targeted DNA and RNA sequencing of advanced NSCLC in routine molecular diagnostics: Analysis of the first 3,000 Heidelberg cases. *Int J Cancer*; 145(3):649–61, 2019. doi: 10.1002/ijc.32133.
20. iOMEDICO AG. Patients with locally advanced or metastatic NSCLC and RET alteration in the German CRISP registry: Special Analysis for Roche (SAW-Roche-2021-RET alteration, V2.0 RET alteration / RET fusion), Data base: CRISP Interim analysis 2020, Database cut: 30.06.2020; 2020.
21. Gautschi O, Milia J, Filleron T, Wolf J, Carbone DP, Owen D et al. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *JCO*; 35(13):1403–10, 2017. doi: 10.1200/JCO.2016.70.9352.
22. Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 13(1):27–45, 2018. doi: 10.1016/j.jtho.2017.10.021.
23. Roche Registration GmbH. Fachinformation: GAVRETO, Stand November 2021.
24. Drilon A, Lin JJ, Filleron T, Ni A, Milia J, Bergagnini I et al. Frequency of Brain Metastases and Multikinase Inhibitor Outcomes in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers. *J Thorac Oncol*; 13(10):1595–601, 2018. doi: 10.1016/j.jtho.2018.07.004.
25. Evans E, Hu W, Cao F, Hoeflich K, Dorsch M. P2.03-44 BLU-667 Demonstrates Robust Activity in RET Fusion-Driven Intracranial Tumor Models. *Journal of Thoracic Oncology*; 14(10):S701, 2019. doi: 10.1016/j.jtho.2019.08.1491.
26. Gainor JF, Lee DH, Curigliano G, Doebele RC, Kim D-W, Baik CS et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *JCO*; 37(15_suppl):9008, 2019. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9008.
27. Tan AC, Itchins M, Khasraw M. Brain Metastases in Lung Cancers with Emerging Targetable Fusion Drivers. *Int J Mol Sci*; 21(4), 2020. doi: 10.3390/ijms21041416.
28. Gainor JF, Curigliano G, Kim D-W, Lee DH, Besse B, Baik CS et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *The Lancet Oncology*; 22(7):959–69, 2021. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00247-3.