

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pralsetinib (GAVRETO®)

Roche Pharma AG

Modul 3

*RET-Fusions-positives, fortgeschrittenes nicht-
kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 15.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	18
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	18
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	22
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	22
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	45
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	77
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	94
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	98
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	99
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	100
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	103
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	103
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	112
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	112
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	113
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	118
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	118
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	118
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	119
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	120

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Histologie des RET-Fusions-positiven NSCLC.....	14
Tabelle 3-2: Vorliegende G-BA Beschlüsse in anderen Nutzenbewertungsverfahren	16
Tabelle 3-3: Ergebnisse nicht molekular-stratifizierter Therapien des fortgeschrittenen Nicht-Plattenepithel NSCLC unabhängig vom PD-L1 Status in der Erstlinie	27
Tabelle 3-4: Ergebnisse molekular-stratifizierter Therapien des fortgeschrittenen ALK- oder ROS1-Fusions-positiven NSCLC.....	28
Tabelle 3-5: Effektivität von Chemotherapie, MKI und ICI bei fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC	32
Tabelle 3-6: Geschlechts- und Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz bei ICD-10 C33 – 34 für die Jahre 2015 – 2017 (116).....	35
Tabelle 3-7: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen* für das Lungenkarzinom (C33-C34), Deutschland, 2016 bzw. 2017	36
Tabelle 3-8: Einfluss verwendeter Annahmen / Parameter auf die errechnete Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Pralsetinib-Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Jahre 2022 – 2027.....	44
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	46
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Pralsetinib infrage kommen, Prognose für 2022	47
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	48
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	78
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	85
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	88
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	94
Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisanpassungen für Gavreto bei Nebenwirkungen	104

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen für Gavreto bei gleichzeitiger Verabreichung mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder kombinierten P gp- und starken CYP3A4-Inhibitoren	105
Tabelle 3-23: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken	113
Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	119

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase
CCDC6	Coiled-Coil Domain Containing 6
CGDB	Clinico-Genomic Database
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CICr	Kreatinin-Clearance
CRISP	Clinical Research Platform into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of response)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
PAR	European Public Assessment Report
EPAR-PI	European Public Assessment Report – Product Information
EU	Europäische Union
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)

IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	International Classification of Diseases
ICI	Immunecheckpoint-Inhibitor
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
Inf.-Lsg.	Infusionslösung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
KIF5B	Kinesin Family Member 5B
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
MET	Mesenchymal epithelial transition factor
MKI	Multikinase-Inhibitor
MRT	Magnetresonanztomographie
nab	Nanoparticle albumin bound
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCOA4	Nuclear Receptor Coactivator 4
NGS	Next Generation Sequencing
NIS	Nicht-interventionelle Studie
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
NTRK	Neurotrophe Rezeptortyrosinkinasen
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)

PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PS	Performance-Status
PSUR	Periodic Safety Update Report
RET	Rearranged during Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-Ros Oncogene 1
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small cell lung cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM-Klassifikation	Klassifikationssystem (Tumorgröße, Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, Vorhandensein von (Fern-)Metastasen)
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale contre le Cancer)
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (Upper limit of normal)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet von Pralsetinib lautet: 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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) von Pralsetinib im oben genannten Anwendungsgebiet ist:

1. bei nicht vorbehandelten Patienten

a) Tumor Proportion Score (TPS) \geq 50 % (PD-L1-Expression)

- Pembrolizumab

b) TPS < 50 % (PD-L1-Expression)

- 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

2. bei vorbehandelten Patienten

- 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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 09.01.2020 hat ein Beratungsgespräch nach § 8 der AM-NutzenV zum geplanten Anwendungsgebiet „Erstlinientherapie für Patienten mit RET-Fusions-positivem metastasiertem NSCLC“ stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-234) (1).

Vom G-BA wurde die ZVT auf Basis des genannten Anwendungsgebiets wie folgt bestimmt:

- a) Patienten mit RET-Fusions-positivem metastasierten NSCLC mit einem TPS von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie
 - Pembrolizumab als Monotherapie
- b) Patienten mit RET-Fusions-positivem metastasierten NSCLC mit einem TPS $< 50\%$ (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))
oder
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie
oder
 - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
oder
 - Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)
oder

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

Des Weiteren hat am 09.01.2020 ein Beratungsgespräch nach § 8 der AM-NutzenV 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“ stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-233) (2).

Vom G-BA wurde die ZVT auf Basis des genannten Anwendungsgebiets wie folgt bestimmt:

- a) Patienten mit RET-Fusions-positivem metastasierten NSCLC nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie; Zweitlinientherapie
 - Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)
oder
 - Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)
oder
 - Nivolumab
oder
 - Pembrolizumab (bei TPS \geq 1 % (PD-L1-Expression))
oder
 - Atezolizumab
oder
 - Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)
- b) Patienten mit RET-Fusions-positivem metastasierten NSCLC; Drittlinientherapie
 - Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie, und Gesundheitszustand, unter Auswahl von Afatinib, Erlotinib, Docetaxel, Vinorelbin, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pembrolizumab, Pemetrexed, Nivolumab und Atezolizumab

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.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund des im Rahmen des Zulassungsprozesses angepassten Anwendungsgebietes 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“ bedarf es einer Anpassung der ZVT in diesem Verfahren.

Entsprechend des vorliegenden Anwendungsgebietes steht eine lokale oder nicht-medikamentöse Behandlung als ZVT nicht zur Verfügung. Außerdem kommt eine zielgerichtete molekular-stratifizierte Therapie gegen EGFR-, ALK-, BRAF-, ROS1- oder NTRK-Alterationen nicht in Betracht. Die bisher einzige zugelassene zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC (Selpercatinib) ist nur ab der Zweitlinie zugelassen und kann zu diesem Zeitpunkt nicht als Standard angesehen werden. Aus diesem Grund wird die ZVT aus jenen zugelassenen Therapieoptionen bestimmt, die außerhalb der molekular-stratifizierten Therapieansätze 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.

Anpassungen entsprechend des finalen Anwendungsgebiets

Aufgrund der im Rahmen des Zulassungsprozesses stattgefundenen Anpassung zu einem linienunabhängigen Anwendungsgebiet kann Pralsetinib bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten eingesetzt werden, bei Letzteren unabhängig von der Vorbehandlung. Eine Unterteilung der vorbehandelten Patienten in eine Zweitlinientherapie und eine Drittlinientherapie oder eine Unterteilung nach Art der Vortherapie ist dadurch nicht notwendig und sinnvoll. Des Weiteren sollte die Beurteilung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet von Pralsetinib entsprechend der linienunabhängigen Zulassung erfolgen. Aus Transparenzgründen erfolgt die Darstellung der ZVT im Folgenden für nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten unter Berücksichtigung der bisherigen Behandlungsstandards.

Anpassungen unter Berücksichtigung der Tumorhistologie

RET-Fusions-positive NSCLC weisen nach bisherigem Erkenntnisstand in den häufigsten Fällen eine Adenokarzinom-Histologie und nur sehr vereinzelt eine Plattenepithel-Histologie auf (siehe Tabelle 3-1). Therapien, die ausschließlich für NSCLC mit einer plattenepithelialen Histologie zugelassen und somit nur in sehr vereinzelt Fällen für das Anwendungsgebiet relevant sind, erscheinen demnach als Vergleichstherapie nicht den Begriff der Zweckmäßigkeit zu erfüllen. Diese Sichtweise ergibt sich auch aus den Bestimmungen der ZVT in den Verfahren zu Alectinib, Brigatinib, Ceritinib und Crizotinib beim ALK-Fusions-positiven NSCLC sowie Crizotinib und Entrectinib beim ROS1-Fusions-positiven NSCLC, bei denen der G-BA Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, aufgrund der vorwiegend nicht-plattenepithelialen Histologie im Anwendungsgebiet nicht in Betracht gezogen hat (3–9).

Tabelle 3-1: Histologie des RET-Fusions-positiven NSCLC

	Anzahl Patienten mit RET- Fusions- positivem NSCLC	Anteil Adenokarzinom n (%)	Anteil andere / unbekannte Histologie n (%)	Anteil Plattenepithel- karzinom n (%)
Globale multizentrische Registerstudie (10)	165	158 (95,8 %)	6 (3,6 %)	1 (0,6 %)
LIBRETTO-001 Studie (11)	144	124 (86,1 %)	19 (13,2 %)	1 (0,7 %)
Retrospektive monozentrische Analyse (12)	64	61 (95,3 %)	2 (3,1 %)	1 (1,6 %)
Meta-Analyse (13–15)*	61	57 (93,4 %)	3 (4,9 %)	1 (1,6 %)
Retrospektive Analyse aus dem Flatiron Health Netzwerk (16)	21	21 (100 %)	0	0
CRISP (17)	12	12 (100 %) nicht Plattenepithel- Histologie		0
<p>*Angaben basierend auf 6 von 9 eingeschlossenen Studien. 3 Studien mit Selektion von Adenokarzinom-Histologie nicht berücksichtigt. Abkürzungen: CRISP: Clinical Research Platform into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients, n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer), RET: Rearranged during Transfection</p>				

In Bezug auf nicht vorbehandelte Patienten

Die Therapieoption aus Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wird als ZVT für nicht vorbehandelte Patienten mit einem TPS < 50 % (PD-L1-Expression) daher nicht berücksichtigt, da diese nur explizit für NSCLC mit Plattenepithel-Histologie zugelassen ist.

Des Weiteren führt die Kombination von Cisplatin mit Pemetrexed im Vergleich zu Cisplatin mit Gemcitabin bei nicht vorbehandelten Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (18, 19). Folglich wird Gemcitabin als Kombinationspartner für ein Platin-Derivat für das Anwendungsgebiet nicht als ZVT in Betracht gezogen.

Anpassungen unter Berücksichtigung vorliegender G-BA Beschlüsse

In Bezug auf vorbehandelte Patienten

Bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie zeigte sich für Docetaxel in Kombination mit Nintedanib gegenüber Docetaxel in der Nutzenbewertung ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen (20). Unter Berücksichtigung der überwiegenden Adenokarzinom-Histologie bei RET-Fusions-positiven NSCLC (siehe Tabelle 3-1) liegt somit eine vom G-BA positiv bewertete Arzneimittelkombination gegenüber Docetaxel vor.

Des Weiteren hat der G-BA für Atezolizumab im Anwendungsgebiet nach vorangegangener Chemotherapie bei Patienten, die für eine antineoplastische Therapie in Frage kommen, einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen im direkten Vergleich gegen Docetaxel bestätigt (21). Der Vorteil bei der Behandlung mit Atezolizumab auf das Gesamtüberleben zeigt sich auch im 4-Jahres-Update der OAK Studie weiterhin unabhängig vom PD-L1 Status und der Histologie (22).

Ebenso hat der G-BA für Nivolumab im Anwendungsgebiet nach vorangegangener Chemotherapie bei Patienten, die für eine antineoplastische Therapie in Frage kommen, einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen im direkten Vergleich gegen Docetaxel bestätigt (23). Der Vorteil bei der Behandlung mit Nivolumab auf das Gesamtüberleben zeigt sich auch im 5-Jahres-Update der CheckMate 057-Studie weiterhin unabhängig vom PD-L1 Status und der Histologie (24).

Es liegen hiermit drei Therapieoptionen vor, bei denen der G-BA einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bzw. einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel bestätigt hat, und die somit bei der Wahl einer Vergleichstherapie bevorzugt werden sollten. Eine Docetaxel-Monotherapie sollte folglich nicht als ZVT in Betracht gezogen werden.

In Bezug auf nicht vorbehandelte Patienten

Entsprechend der in Tabelle 3-2 aufgeführten G-BA Beschlüsse in anderen Nutzenbewertungsverfahren wird Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie als ZVT ergänzt.

Des Weiteren wurden in den aufgeführten G-BA Beschlüssen ebenfalls Platin-Kombinationstherapien als ZVT für nicht vorbehandelte Patienten definiert, jedoch die Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin als Alternative für Patienten mit ECOG PS 2 nicht mehr als ZVT aufgeführt. Entsprechend dieser G-BA Beschlüsse wird die Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin für Patienten mit ECOG PS 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung nicht mehr als ZVT berücksichtigt.

Tabelle 3-2: Vorliegende G-BA Beschlüsse in anderen Nutzenbewertungsverfahren

Indikation	Verfahrensnummer	Stand des Verfahrens
Atezolizumab (Tecentriq®) NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie (25)	2019-10-01-D-473	Verfahren abgeschlossen
Atezolizumab (Tecentriq®) NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie (26)	2019-10-01-D-486	Verfahren abgeschlossen
Nivolumab (Opdivo®) Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und Platin-basierter Chemotherapie, Erstlinie (27)	2020-12-15-D-628	Verfahren abgeschlossen
Ipilimumab (Yervoy®) Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Nivolumab und Platin-basierter Chemotherapie (28)	2020-12-15-D-629	Verfahren abgeschlossen

Zusammenfassung

Die Berücksichtigung der Zweckmäßigkeit nach medizinischen Erkenntnissen sowie anderer G-BA Beschlüsse führt zu einer Anpassung der ZVT.

Bei nicht vorbehandelten Patienten stehen demnach folgende ZVT in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet von Pralsetinib zur Verfügung:

a) TPS \geq 50 % (PD-L1-Expression)

- Pembrolizumab

b) TPS < 50 % (PD-L1-Expression)

- 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

Bei vorbehandelten Patienten stehen folgende ZVT in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet von Pralsetinib zur Verfügung:

- Pemetrexed (bei PD-L1 negativen Tumoren)

oder

- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (bei PD-L1 negativen Tumoren)

oder

- Pembrolizumab (bei TPS ≥ 1 % (PD-L1-Expression))

oder

- Nivolumab

oder

- Atezolizumab

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Verschiedene Informationen wurden der Niederschrift zu den Beratungsgesprächen des G-BA entnommen (1, 2).

Bei der Definition der ZVT wurden sowohl die Zweckmäßigkeit der Therapie nach medizinischen Erkenntnissen sowie die vorliegenden Beschlüsse zu vergleichbaren Anwendungsgebieten beim NSCLC berücksichtigt. Welche medikamentösen Therapien den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet darstellen, wurde vornehmlich anhand der als im Anwendungsgebiet relevant erachteten Leitlinien und durch eine orientierende Literaturrecherche ermittelt. Anhand der Webseite des G-BA (www.g-ba.de) wurde ermittelt, ob für die infrage kommenden Arzneimittel ein patientenrelevanter Zusatznutzen von der Behörde festgestellt wurde.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zur Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-234: Pralsetinib zur Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC: Datum des Gesprächs: 09.01.2020; 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zur Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-233: Pralsetinib zur Behandlung des metastasierten NSCLC nach platinbasierter Chemotherapie: Datum des Gesprächs: 09.01.2020; 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib; 2017 [Stand: 07.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4600/2017-10-19_AM-RL-XII_Alectinib_D-281_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); 2018 [Stand: 18.10.2021].

Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brigatinib (Neues Anwendungsgebiet: NSCLC, ALK+, ALK-Inhibitor-naive Patienten): Stand: 15.10.2020; 2020 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6935/2020-10-15_AM-RL_XII_Brigatinib_D-542_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Stand: 16.03.2017; 2017 [Stand: 07.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4252/2017-03-16_AM-RL-XII_Crizotinib_D-261_TrG.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Stand: 18.02.2021; 2021 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7323/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-558_TrG.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); 2018 [Stand: 07.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4790/2018-02-01_AM-RL-XII_Ceritinib_nAWG_D-296_TrG.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet); 2016 [Stand: 07.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf.
10. 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 2017; 35(13):1403–10 [Stand: 18.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5559893/pdf/JCO.2016.70.9352.pdf>.

11. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHH, Johnson M, Gainor J et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(9):813–24. doi: 10.1056/NEJMoa2005653.
12. Tan AC, Seet AOL, Lai GGY, Lim TH, Lim AST, Tan GS et al. Molecular Characterization and Clinical Outcomes in RET-Rearranged NSCLC. *J Thorac Oncol* 2020; 15(12):1928–34. doi: 10.1016/j.jtho.2020.08.011.
13. 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* 2015; 16(7):1019–28. doi: 10.1080/15384047.2015.1046649.
14. Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *JCO* 2012; 30(35):4352–9 [Stand: 19.10.2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23150706/>.
15. Cai W, Su C, Li X, Fan L, Zheng L, Fei K et al. KIF5B-RET fusions in Chinese patients with non-small cell lung cancer. *Cancer* 2013; 119(8):1486–94. doi: 10.1002/cncr.27940.
16. Wong WB, Wu N, Gupta R. Real-world characteristics, treatment patterns and outcomes of RET+ NSCLC compared to other rare driver mutations. *JCO* 2018; 36(15_suppl):e18706-e18706. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e18706.
17. 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.
18. Scagliotti GV, Parikh P, Pawel J von, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21):3543–51. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0375.
19. Syrigos KN, Vansteenkiste J, Parikh P, Pawel J von, Manegold C, Martins RG et al. Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2010; 21(3):556–61. doi: 10.1093/annonc/mdp392.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nintedanib: Stand: 18.06.2015; 2015 [Stand: 07.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom): Stand: 16.03.2018; 2018 [Stand: 07.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.g->

- ba.de/downloads/39-261-3255/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-313_BAnz.pdf.
22. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel SM, Hida T, Gandara D, Cortinovis D et al. 1271P 4-year survival in randomised phase II (POPLAR) and phase III (OAK) studies of atezolizumab (atezo) vs docetaxel (doc) in pre-treated NSCLC. *Annals of Oncology* 2020; 31:S821-S822. Verfügbar unter: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)41581-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)41581-9/fulltext).
 23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet): Stand: 20.10.2016; 2016 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2733/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab-nAWG-NSCLC_D-231_BAnz.pdf.
 24. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, Castro Carpeno J de et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39(7):723–33 [Stand: 18.10.2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33449799/>.
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin): Stand: 02.04.2020; 2020 [Stand: 07.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4240/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-473_BAnz.pdf.
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin): Stand: 02.04.2020; 2020 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4237/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486_BAnz.pdf.
 27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie): Stand: 03.06.2021; 2021 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4862/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628.pdf.
 28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom,
Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie): Stand:
03.06.2021; 2021 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4861/2021-06-03_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-629.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC leiden unter einer Vielzahl von tumorbedingten Symptomen, die sich mit Voranschreiten der Erkrankung verschlechtern (1). Um die Krankheitsprogression des RET-Fusions-positiven, fortgeschrittenen NSCLC effektiv zu kontrollieren, besteht ein hoher Bedarf an zielgerichteten Therapieoptionen (2).

Das Lungenkarzinom

Lungenkarzinome gehören weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen per Inzidenz und per Mortalität mit jährlich rund 2,1 Millionen neu-diagnostizierten Fällen und rund 1,8 Millionen Todesfällen (3, 4). Bei Männern war im Jahr 2014 das Lungenkarzinom mit einem Anteil von 24,4 % die häufigste krebsbedingte Todesursache, bei Frauen die zweithäufigste mit einem Anteil von 15,3 % nach dem Mammakarzinom (4).

Neben dem Rauchen als Hauptursache zählen die Exposition gegenüber Asbest, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Quarz- und Nickelstäuben, Radon oder ionisierender Strahlung sowie Belastungen durch Dieselmotorabgase und vermutlich durch partikuläre Luftverschmutzung (Feinstaub) zu den Risikofaktoren (5).

Das Lungenkarzinom hat seinen Ursprungsort im respiratorischen Epithel. Es werden traditionell zwei histologische Hauptformen unterschieden: Das NSCLC ist mit etwa 80 – 85 % am häufigsten vertreten, mit 10 – 15 % kommt das kleinzellige Lungenkarzinom (small cell lung cancer, SCLC) seltener vor. Weitere Formen wie Karzinoide nehmen nur einen geringen Anteil von unter 5 % ein (3, 6).

Innerhalb der Gruppe der NSCLC bilden Adenokarzinome mit 40 % den häufigsten Subtyp, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen mit 25 – 30 %, großzelligen Karzinomen mit 10 – 15 % und anderen Subtypen mit weniger als 15 % Häufigkeit (3).

Molekulare Alterationen des NSCLC

Die Einteilung des NSCLC anhand molekularpathologischer Charakteristika, wie beispielsweise unterschiedlicher krebsfördernder Veränderungen des Zellgenoms, gewinnt zunehmend an Bedeutung. Es sind besonders solche Veränderungen von Interesse, die eine Vorhersage der Ansprechwahrscheinlichkeit auf bestimmte Therapien ermöglichen oder die selbst als therapeutisches Ziel dienen (7–9).

Mittlerweile ist eine Vielzahl potentiell zielgerichtet behandelbarer molekularer Aberrationen bekannt, von denen jede einzelne zwar nur einen geringen Anteil, alle gesamthaft aber mindestens 50 % der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, v.a. mit Adenokarzinom-Histologie, ausmachen (10–12). Neben den häufig vorkommenden KRAS-Mutationen (25 – 29 %), EGFR-Mutationen (11 – 17 %), ALK-Translokationen (5 – 7 %) und MET-Alterationen (1 – 6 %) finden sich ROS1-Fusionen, NTRK-Fusionen, BRAF-Mutationen, HER2-Mutationen oder PIK3CA-Mutationen bei jeweils unter 2 % der Patienten mit NSCLC (11–13). Laut drei Analysen, die überwiegend an deutschen Zentren durchgeführt wurden treten RET-Fusionen bei 0,6 – 0,9 % der Patienten mit NSCLC auf (14–16). Die in der internationalen Literatur angegebene Häufigkeit liegt mit 1 – 2 % etwas höher (17, 18).

Eine molekular-stratifizierte Therapie steht bereits bei NSCLC mit EGFR- oder BRAF-Mutation und bei ALK-, ROS1-, NTRK- sowie seit Kurzem auch bei RET-Fusionen zur Verfügung (19–32). Weitere Substanzen zur zielgerichteten Behandlung von NSCLC z.B. mit KRAS-Mutation oder MET-Alterationen werden bereits in klinischen Studien untersucht (13, 33).

RET-Fusionen

RET ist ein Protoonkogen, das eine transmembranäre Rezeptortyrosin-Kinase kodiert, die für eine normale Embryonalentwicklung erforderlich ist (34). Beim RET-Fusions-positiven NSCLC führen Fusionsereignisse zwischen Sequenzen, die für die C-terminale RET-Kinasedomäne kodieren, und Genpartnern wie KIF5B, CCDC6 oder NCOA4 zur Produktion eines onkogenen Fusionsproteins mit konstitutiv aktiver Tyrosinkinase (35–37). KIF5B ist der häufigste Fusionspartner für RET-Genumlagerungen bei Patienten mit NSCLC (36, 38).

Sogenannte Dimerisierungsdomänen des RET-Fusionspartners wie das Coiled-Coil-Motiv bedingen hierbei eine ligandenunabhängige Dimerisierung, Autophosphorylierung und Aktivierung von RET (39). Dies führt zur Aktivierung von nachgeschalteten Signalkaskaden, die die Tumorpheriferation und das Tumorüberleben fördern (17, 18). Es gibt Hinweise darauf, dass RET ein unabhängiger onkogener Treiber ist, der selten zusammen mit anderen genetischen Veränderungen wie EGFR-, KRAS- oder ALK-Alterationen vorkommt (39).

Risikofaktoren, Patienten- und Krankheitsmerkmale des RET-Fusions-positiven NSCLC

Spezifische Risikofaktoren für das Entstehen eines RET-Fusions-positiven NSCLC sind nicht bekannt. RET-Fusions-positive Lungenkarzinome zeigen fast ausschließlich eine Adenokarzinom-Histologie (16, 38, 40, 41). Ein RET-Fusions-positives NSCLC tritt häufiger bei jungen Patienten (unter 60 Jahren), weiblichem Geschlecht, und Nicht- / Leichtertraucherstatus auf (38, 40, 42, 43). Viele Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Hirnmetastasen (44). Ähnliche Krankheitscharakteristika finden sich ebenfalls bei Patienten mit ALK-Fusions-positivem und ROS1-Fusions-positivem NSCLC (43, 45, 46). Das RET-induzierte Tumorstadium kann durch spezifische RET-Inhibitoren wie Pralsetinib gehemmt werden (47).

Symptome des Lungenkarzinoms

Bei allen Lungenkarzinomtypen treten Symptome oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf (48–50). Meist sind die Symptome unspezifisch und umfassen beispielsweise Husten, Brustschmerzen, Atemnot, Gewichtsverlust, Fieber und Schwäche (51).

Mit fortschreitender Erkrankung können sich die Symptome zunehmend verschlechtern (49). Untersuchungen zeigen, dass die Schwere der Symptome ein prognostischer Indikator für schlechtere klinische Ergebnisse und das Überleben nach der Behandlung sein kann (52, 53).

Die Symptome können sowohl durch den Primärtumor als auch durch Metastasen hervorgerufen werden und sind zum großen Teil durch deren Größe und Ausbreitung bedingt (54). Fernmetastasen können dabei prinzipiell alle Organsysteme betreffen, treten jedoch am häufigsten in den Knochen, der kontralateralen Lunge, im Gehirn, den Nebennieren oder der Pleura auf (55, 56).

Häufig stellen Hirnmetastasen für Patienten im Krankheitsverlauf eine erhebliche Krankheitslast dar und haben zudem negative Auswirkungen auf die Prognose und Morbidität der Patienten (54, 57, 58). Eine Tumorstadium führt lokalisationsabhängig aufgrund der physiologischen Grenzen des Schädels bei intrakranieller Volumenzunahme fast immer zu Symptomen wie Kopfschmerzen, Hirndruckzeichen, kognitiven Defiziten, Ataxie, neurologischen Ausfällen, Krampfanfällen, psychischen Auffälligkeiten sowie Seh- und Sprachstörungen (57).

Ein wesentliches Ziel der palliativen Therapie des NSCLC im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium besteht daher in der Reduktion der Tumormasse, um die Beschwerden der Patienten zu lindern.

Diagnose und Klassifikation

Ungefähr 90 % der Patienten mit Lungenkarzinom weisen bei Diagnose Krankheitssymptome auf (59). Die meisten von ihnen leiden an Husten und/oder Atemnot (51).

Ergibt sich aus der klinischen Allgemeinuntersuchung und einem auffälligen Befund bei der Thorax-Röntgenaufnahme der Verdacht auf ein Lungenkarzinom, sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden (60):

- Anamnese (Familienanamnese, Begleiterkrankungen und Schadstoffexposition) und Erfassung des Zigarettenkonsums in Packungsjahren (Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen [à 20 Stück] multipliziert mit der Anzahl an Jahren, in denen geraucht wurde);
- Klinische Untersuchung auf Symptome als Folge von Tumordinfiltrationen (beispielsweise linksseitige Stimmbandparese, Horner-Syndrom, obere Einflusstauung);
- Beurteilung des Allgemeinzustandes nach dem ECOG/Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) PS (61);
- Laboruntersuchungen, wie Blutbild, Differentialblutbild, Elektrolyte, Leber-/Nierenwerte, Gerinnungswerte.

Als weitere diagnostische Maßnahmen folgen eine Computertomographie des Thorax einschließlich des Oberbauchs mit Leber und Nebennieren sowie eine Bronchoskopie oder eine Lungenbiopsie mit Entnahme von Gewebeproben. Die histologische sowie zytologische Untersuchung der Biopsien ist für die Diagnosesicherung und für die Unterscheidung zwischen NSCLC und SCLC unverzichtbar, da abhängig vom Ergebnis unterschiedliche Therapiestrategien resultieren (59, 60). Zur Beurteilung der Ausbreitung werden zudem MRT, PET-CT und Skelettszintigraphie je nach Situation eingesetzt (59, 60).

Weil sich Prognose und Therapie des Lungenkarzinoms in Abhängigkeit des Stadiums erheblich unterscheiden, erfolgt im Anschluss an die Basisdiagnostik die Stadieneinteilung mit Erhebung des Lymphknotenstatus und Untersuchung auf Fernmetastasen.

Die Klassifikation der Lungenkarzinome erfolgt einheitlich nach der TNM-Klassifikation. Diese berücksichtigt die Tumorgröße (T) sowie das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) und (Fern-)Metastasen (M). Die gültige Version der TNM-Klassifikation entspricht der Empfehlung des Lung Cancer Staging Projects der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (60, 62–64).

Die TNM-Kategorie stellt auch die Grundlage für die Stadieneinteilung der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale contre le Cancer, UICC) dar. Auch hier wurde die bisher gültige Version (UICC7) am 01. Januar 2017 durch eine aktualisierte Version (UICC8) entsprechend der IASLC Empfehlungen abgelöst (60, 65, 66).

Beim fortgeschrittenen NSCLC ist die molekulargenetische Charakterisierung der Tumoren von entscheidender Bedeutung für die Therapieentscheidung. So empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie umfassende molekularpathologische Untersuchungen des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes auf alle therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen. Bei Patienten ohne Nachweis einer zielgerichtet behandelbaren Alteration in EGFR, ALK, ROS1 und BRAF sollte zudem eine umfassende Genotypisierung auf bekannte Treiberalterationen stattfinden, die insbesondere HER2-Mutationen, MET-Amplifikationen, MET-Exon-14-skipping-Mutationen und auch RET-Fusionen beinhalten sollte (59).

Die Bestimmung molekularpathologischer Veränderungen sollte nach der S3-Leitlinie von 2018 möglichst bei allen Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom unabhängig vom Raucherstatus sowie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom bei Nicht- oder Leichtrauchern (< 10 Packungsjahren und > 15 Jahre Rauchstopp) vor Beginn der medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen (59). Die kürzlich aktualisierte Leitlinie der DGHO zum Lungenkarzinom empfiehlt die Testung der Therapie-relevanten genetischen Veränderungen bei allen Patienten im metastasierten Stadium vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie, unabhängig von Histologie und Raucherstatus (60).

Prognose des NSCLC

Das Lungenkarzinom gehört zu den Tumoren mit ungünstiger Prognose (67). Das relative 5-Jahres-Überleben liegt über alle Stadien gemittelt in Deutschland für Frauen bei 21 % und für Männer bei 15 %, wobei das relative Überleben von Patienten im Stadium III oder IV erheblich schlechter ist als das von Patienten in frühen Erkrankungsstadien (67, 68). Mit den aktuell verfügbaren Erstlinien-Therapieoptionen bei nicht molekular-stratifizierter Behandlung eines fortgeschrittenen Nicht-Plattenepithel NSCLC zeigt sich im Schnitt ein medianes PFS zwischen 5 und 9 Monaten und ein medianes OS zwischen 11 und 22 Monaten (69–72). In Tabelle 3-3 sind die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien mit den Therapieoptionen, die beim Nicht-Plattenepithelkarzinom unabhängig vom PD-L1 Status empfohlen werden, dargestellt (60).

Tabelle 3-3: Ergebnisse nicht molekular-stratifizierter Therapien des fortgeschrittenen Nicht-Plattenepithel NSCLC unabhängig vom PD-L1 Status in der Erstlinie

Studie	Behandlung	ORR in % [95 %-KI]	medianes PFS in Monaten [95 %- KI]	medianes OS in Monaten [95 %- KI]
Keynote 189 (69)	Pembrolizumab+Cis- /Carboplatin+Pemetrexed (n=410)	48,0 [43,1; 53,0]	9,0 [8,1; 9,9]	22,0 [19,5; 25,2]
	Cis-/Carboplatin+Pemetrexed (n=206)	19,4 [14,2; 25,5]	4,9 [4,7; 5,5]	10,7 [8,7; 13,6]
Impower 130 (70)	Atezolizumab+Carboplatin+ nab-Paclitaxel (n=451)	49,2 [44,5; 54,0]	7,0 [6,2; 7,3]	18,6 [16,0; 21,2]
	Carboplatin+nab-Paclitaxel (n=228)	31,9 [25,8; 38,4]	5,5 [4,4; 5,9]	13,9 [12,0; 18,7]
Impower 150 (71)	Atezolizumab+Carboplatin+ Paclitaxel+Bevacizumab (n=356)	63,5 [58,2; 68,5]	8,3 [7,7; 9,8]	19,2 [17,0; 23,8]
	Carboplatin+Paclitaxel+ Bevacizumab (n=336)	48,0 [42,5; 53,6]	6,8 [6,0; 7,1]	14,7 [13,3; 16,9]
Checkmate 9LA (72)	Nivolumab+Ipilimumab+Cis- /Carboplatin+Pemetrexed (n=246)	33,3 [27,5; 39,6]	7,0 [5,6; 8,3]	17,0 [14,0; ne]
	Cis-/Carboplatin+Pemetrexed (n=246)	22,0 [16,9; 27,7]	5,6 [4,5; 5,8]	11,9 [9,9; 14,1]
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, ne: nicht schätzbar, NSCLS: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer); ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben (Overall survival), PD-L1: Programmed Death-Ligand 1, PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)				

Mittlerweile können jedoch für Patienten mit zielgerichtet therapierbaren Alterationen deutlich längere progressionsfreie- und auch Gesamtüberlebenszeiten erzielt werden. Bei der Behandlung des NSCLC mit onkogener Treiber-Fusion zeigen die Daten für die ALK-Fusions-positiven NSCLC und ROS1-Fusions-positiven NSCLC im Schnitt ein medianes PFS zwischen 11 und 35 Monaten und das mediane OS ist in den meisten Studien trotz teils langer Nachbeobachtungszeit noch nicht erreicht. Die OS-Raten bei 12 Monaten liegen in etwa bei 80 % (73–80). In Tabelle 3-4 sind die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien mit den Therapieoptionen, die bei ALK- und ROS1-Fusions-positiven NSCLC empfohlen werden, dargestellt (60).

Tabelle 3-4: Ergebnisse molekular-stratifizierter Therapien des fortgeschrittenen ALK- oder ROS1-Fusions-positiven NSCLC

Studie	Behandlung	ORR in % [95 %-KI]	medianes PFS in Monaten [95 %- KI]	medianes OS in Monaten [95 %- KI]
ALK-Fusions-positives NSCLC (Erstlinie oder ALK-Inhibitor naiv)				
ALEX (73, 74)	Alectinib (n=152)	82,9 [75,9; 88,5]	34,8 [17,7; ne]	ne
	Crizotinib (n=151)	75,5 [67,8; 82,1]	10,9 [9,1; 12,9]	57,4 [34,6; ne]
ALTA-1L (75)	Brigatinib (n=137)	74 [66; 81]	24,0 [18,5; ne]	ne
	Crizotinib (n=138)	62 [53; 70]	11,0 [9,2; 12,9]	ne
ASCEND-4 (76)	Ceritinib (n=189)	72,5 [65,5; 78,7]	16,6 [12,6; 27,2]	ne [29,3 ; ne]
	Cis- /Carboplatin+Pemetrexed (n=187)	26,7 [20,5; 33,7]	8,1 [5,8; 11,1]	26,2 [22,8; ne]
Profile 1014 (77, 78)	Crizotinib (n=172)	74 [67; 81]	10,9 [8,3; 13,9]	ne [45,8; ne]
	Cis- /Carboplatin+Pemetrexed (n=171)	45 [37; 53]	7,0 [6,8; 8,2]	47,5 [32,2; ne]
ROS1-Fusions-positives NSCLC (ROS1-Inhibitor naiv)				
PROFILE 1001 (79)	Crizotinib (n=53)	72 [58; 83]	19,3 [15,2; 39,1]	51,4 [29,3; ne]
ALKA, STARTRK-1/2 (80)	Entrectinib (n=161)	67,1 [59,3; 74,3]	15,7 [11,0-21,1]	ne [28,3; ne]
Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphomkinase, ne / nr: nicht schätzbar / nicht erreicht, NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer), ORR: Objektive Ansprechrate (Objective response rate), OS: Gesamtüberleben (Overall survival), PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival), ROS1: C-Ros Oncogene 1				

Aufgrund der deutlich besseren Ergebnisse mit zielgerichteten Medikamenten wird der Einsatz in der Erstlinie empfohlen (59, 60). Der positive Effekt von zielgerichteten Medikamenten auf die Mortalität des NSCLC zeigt sich auch in einer Analyse der SEER-Datenbank für die Jahre 2006 bis 2016 in den USA. Es kommt zu einer stärkeren Abnahme der Mortalität ab dem Jahr 2013, was mit der Einführung zielgerichteter Therapieoptionen zusammenfällt (81).

Prognostische Bedeutung der RET-Fusion beim NSCLC

Nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen gibt es keinen klaren Hinweis für eine prognostische Relevanz der RET-Fusion beim NSCLC. Eine Analyse der Flatiron Health-

Datenbank untersuchte eine Kohorte mit 5.807 Patienten (RET-Fusions-positive Kohorte, n=46; RET-Fusion-negative Kohorte, n=5.761). Nach Adjustierung für Patientencharakteristika durch ein Cox Proportional Hazards Multivariate Model zeigten sich keine klaren Unterschiede für PFS (HR: 1,24; 95 %-KI: [0,86, 1,78]) oder OS (HR: 1,52; 95 %-KI: [0,95, 2,43]) in Bezug auf den RET-Fusions-Status (82). Zusätzlich zu der Analyse aus dem Flatiron Health-Netzwerk gibt es 5 weitere Analysen mit Informationen zum prognostischen Wert von RET-Fusionen. Diese berücksichtigen alle nur eine begrenzte Anzahl an Patienten und die Ergebnisse sind uneindeutig, jedoch ergibt sich keine starke Rationale für die RET-Fusion als prognostischen Marker im NSCLC (83–87). Patienten mit RET-Fusionen weisen häufiger ein jüngeres Alter, einen niedrigeren ECOG PS, Nicht-Raucherstatus und Adenokarzinom-Histologie auf, d.h. Charakteristika, die einen besseren Krankheitsverlauf begünstigen (43, 45, 46).

Charakterisierung der Zielpopulation

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 (88). 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 (88).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapeutische Ziele

Die Zielpopulation für Pralsetinib umfasst erwachsene Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC. Aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung ist in der Regel kein kurativer Therapieansatz mehr möglich. Für das Patientenkollektiv ist daher eine palliative Therapie angezeigt.

Als prinzipielle Behandlungsziele für Patienten im Stadium IV stehen gemäß Leitlinien

- die Reduktion tumorbedingter Symptome,
- der Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität,
- das Tumoransprechen
- sowie die Verlängerung der Überlebenszeit

im Vordergrund (59).

Grundsätzlich richtet sich die Therapie nach dem Allgemeinzustand, möglichen Vorbehandlung(en), der Symptomatik, spezifischen Komorbiditäten und der Patientenpräferenz, die unter anderem von der persönlichen Situation, bereits gemachten Therapieerfahrungen und dem patientenindividuellen Alltag abhängt (60).

Derzeitige Behandlungsoptionen für erwachsene Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC

Die aktuellen Empfehlungen zur Therapie des NSCLC basieren zunächst auf der Bestimmung prädiktiver histologischer, immunhistochemischer oder genetischer Marker (60). Im gesamten Krankheitsverlauf sollen bei Bedarf ergänzend lokale Maßnahmen rasch eingeleitet werden, z. B. bei Hirnmetastasen, Pleuraerguss, drohender Querschnittslähmung oder Bronchialobstruktion (59).

Da bis vor Kurzem keine zielgerichteten, molekular-stratifizierten Therapieoptionen für Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC zur Verfügung standen, erfolgte die Therapie analog der Behandlung von Patienten mit NSCLC ohne zielgerichtet behandelbare Treiberalteration. Die deutschen Leitlinien empfehlen als Erstlinie bei behandlungs-naiven Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ohne therapierbare Treiberalteration abhängig von der PD-L1 Expression die Behandlung mit einer Immuntherapie und/oder einer Platin-basierten Kombinationstherapie (59, 60). Bei Progress werden als Folgetherapien unter anderem eine Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Ramucirumab sowie Pemetrexed als Monotherapie empfohlen (59, 60).

Zusätzlich weist die S3-Leitlinie darauf hin, dass bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK und ROS1 spätestens im Rezidiv eine umfassende Genotypisierung auf bekannte Treiberalterationen stattfinden sollte, um ihnen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen einer Studie anbieten zu können (59). Diese Analysen sollten neben HER2-Mutationen, MET-Amplifikationen und MET-Exon-14-skipping-Mutationen auch RET-Fusionen beinhalten. Ist der Einschluss in eine klinische Studie nicht möglich, sollte eine Off-Label-Medikation patientenindividuell erwogen und mit den Chancen eines Ansprechens auf eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor abgeglichen werden (59). Die Leitlinie der DGHO empfiehlt bei diesen seltenen genetischen Aberrationen unter Abwägung der klinischen Situation, der Evidenz und des Zulassungsstatus den Einsatz der zielgerichteten Therapie spätestens in der zweiten Therapielinie (60). Somit sprechen sich die Leitlinien dafür aus, Patienten mit RET-Fusionen möglichst frühzeitig eine zielgerichtete Therapie anzubieten.

Seit Februar 2021 ist Selpercatinib, ein weiterer selektiver RET-Inhibitor, als Monotherapie zur zielgerichteten Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, in der EU zugelassen (28). In den USA erfolgte die Zulassung von Selpercatinib wie auch von Pralsetinib für erwachsene Patienten mit metastasiertem RET-Fusions-positivem NSCLC, unabhängig von einer Vorbehandlung, bereits 2020 (89, 90). Im Rahmen der einarmigen klinischen Studie LIBRETTO-001 hatten 64 % (95 %-KI: [54; 73]) der ersten 105 konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die zuvor mindestens eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten hatten, ein Objektives Ansprechen. Die mediane DOR lag bei 17,5 Monaten (95 %-KI: [12; nicht einschätzbar]). Bei 39 behandlungs-naiven Patienten lag die ORR bei 85 % (95 %-KI: [70; 94]). Nach 6 Monaten bestand noch bei 90 % der Patienten ein Ansprechen (28, 91).

Pralsetinib und Selpercatinib wurden nach ihrer Zulassung in den USA im Jahr 2020 bereits in die US-amerikanische Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aufgenommen und gelten als bevorzugte Therapieoption für behandlungs-naive und vorbehandelte Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC (89, 90, 92). Falls eine RET-Fusion erst nach bereits begonnener systemischer Erstlinientherapie nachgewiesen wird, erwägt die Leitlinie, die Behandlung zugunsten eines selektiven RET-Inhibitors abzubrechen (92). Auch in dem gemeinsamen Update der Therapieempfehlungen für NSCLC mit Treiberalterationen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und Ontario Health (Cancer Care Ontario) werden die selektiven RET-Inhibitoren Selpercatinib und Pralsetinib ab der ersten Therapielinie empfohlen (93).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pralsetinib

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 (59, 60). Zudem wurden MKI zur Behandlung von Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC untersucht (2, 94, 95).

Die verfügbaren Daten zur Effektivität - allesamt aus retrospektiven Analysen – von Chemotherapien und Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) bei Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Effektivität von Chemotherapie, MKI und ICI bei fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC

Analyse	Therapie	ORR in % [95 %-KI]	medianes PFS in Monaten [95 %- KI]	medianes OS in Monaten [95 %- KI]
Flatiron Health-Foundation Medicine CGDB (87)	Carboplatin+ Pemetrexed+ Pembrolizumab (n=12)	70 %	5,4 [1,4; 14,2]	19 [6,9; nr]
Multizentrische, retrospektive Analyse, China (96)	Pemetrexed-basierte Chemotherapie, Erstlinie (n=22)	50 %	9,2	35,2
	andere Chemotherapie, Erstlinie (n=18)	44 %	5,2	22,6
Multizentrische, retrospektive Registerstudie, USA / Europa / Asien (40)	Platin-basierte Chemotherapie, Erstlinie (n=84) (79 % mit Pemetrexed)	51 % [38,1; 63,4]	7,8 [5,3; 10,2]	24,8 [13,6; 32,3]
	MKI (n=53)	26 %	2,3 [1,6; 5,0]	6,8 [3,9; 14,3]
Monozentrische, retrospektive Analyse, USA (97)	Pemetrexed-basierte Chemotherapie (n=18)	45 %	19 [12; ne]	ne [24; ne]
Monozentrische, retrospektive Analyse, Korea (98)	Pemetrexed-basierte Chemotherapie (n=46)	63 %	9,0 [6,9; 11,2]	24,1 [15,2; 33,0]
	Vandetanib (n=19)	16 %	2,9 [2,0; 3,8]	9,3 [0,3; 18,3]
	ICI (n=13) (5/8 PD-L1 positiv)	8 %	2,1 [1,6; 2,6]	12,4 [2,9; 21,8]
Multizentrische, retrospektive Registerstudie, USA / Europa / Asien (99)	ICI (n=16) (6/8 PD-L1 positiv)	6 %	2,1 [1,3; 4,7]	21,3 [3,8; 28,0]
Monozentrische, retrospektive Analyse, USA (100)	ICI (n=16) (4/11 PD-L1 positiv)	0 %	3,4 [2,1; 5,6]	keine Angabe
Multizentrische, retrospektive Analyse, Frankreich (101)	ICI (n=9) (3/8 PD-L1 positiv)	38 %	7,6 [2,3; nr]	nr [26,8; nr]

Monozentrische, retrospektive Analyse, Israel (102)	ICI (n=4)	0 %	3,0 [1,9; 3,1]	14,9 [7,2; 19,7]
Angabe des 95 %-KI sofern in der jeweiligen Quelle verfügbar. Bei fehlender Angabe der Therapielinie erfolgte die Auswertung unabhängig von der Therapielinie. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, ne / nr: nicht schätzbar / nicht erreicht, CGDB: Clinico-Genomic Database, MKI: Multikinase-Inhibitor, ICI: Immuncheckpoint-Inhibitor, PD-L1: Programmed Death-Ligand 1, ORR: Objektive Ansprechrage (Objective response rate), OS: Gesamtüberleben (Overall survival), PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)				

Die Ergebnisse der Behandlungen mit Chemotherapien sind aufgrund der unterschiedlichen Therapieregime und der Analysen unabhängig von der Behandlungslinie eingeschränkt belastbar. Dennoch liegen die in Tabelle 3-5 dargestellten Ergebnisse für ORR und PFS bei Erstlinienbehandlung mit einer Chemotherapie im Bereich oder leicht oberhalb dessen, was anhand publizierter Studien für NSCLC in der Erstlinie unter Chemotherapie zu erwarten ist (siehe Tabelle 3-3) (69–72).

Das vergleichsweise lange PFS in der Analyse des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center von Drilon et al. liegt deutlich außerhalb des in anderen Studien beobachteten Bereichs. Einfluss hierauf könnten die Patientenauswahlkriterien der Studie gehabt haben und die Tatsache, dass die Daten aus einem einzigen Krebszentrum stammen. Ein verlängertes medianes PFS wurde in der gleichen Analyse ebenfalls für Patienten mit ROS1- und ALK-positiven Tumoren berichtet (23 bzw. 19 Monate) (97).

Die Therapieergebnisse der RET-Fusions-positiven NSCLC unter ICI zeigten in den fünf verfügbaren Auswertungen sehr enttäuschende Ergebnisse (98–102). Nur eine Studie beschreibt eine höhere Ansprechrage und ein PFS von über einem halben Jahr, die jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl nicht belastbar erscheint (101). Die Angaben zum PFS für 5 Patienten mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ aus drei dieser Analysen liegen ebenfalls nur zwischen 0,4 und 3 Monaten (98, 100, 102).

Ob Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC von einer Kombination aus Chemotherapie und PD-1/PD-L1 Inhibition profitieren, bleibt unklar. Jedoch lassen die schlechten Resultate unter alleiniger Immuntherapie darauf schließen, dass die RET-Fusions-positiven NSCLC Tumore nicht auf eine Immuncheckpoint-Blockade ansprechen. Eine Ursache hierfür kann eine unterschiedliche Mikroumgebung der Tumore mit Treiberfusionen sein, die durch eine geringe Infiltration von Immunzellen und geringe Antigenpräsentation auf den Zellen geprägt ist (103).

Zahlreiche MKI wie Cabozantinib und Vandetanib wurden im Rahmen früher klinischer Studien für die Behandlung des RET-Fusions-positiven NSCLC getestet, zeigten aber eine limitierte Aktivität (94, 104, 105). Die fehlende Zulassung, eine fehlende Spezifität für RET und das erhöhte Nebenwirkungsrisiko schränken den Einsatz deutlich ein (2, 95). Es wurde postuliert, dass RET-spezifische Antagonisten im Vergleich zu MKI zu einer verbesserten klinischen Wirksamkeit bei einem gleichzeitig gut beherrschbaren Nebenwirkungsprofil führen (106).

Zusammenfassend weisen die derzeit 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 die erste zielgerichtete Therapie zur Behandlung des RET-Fusions-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie zugelassen (28).

Der Ansatz einer zielgerichteten Therapie des NSCLC führt, wie in Abschnitt 3.2.1 bereits dargestellt, auch bei anderen zielgerichtet behandelbaren onkogenen Treiberalterationen zu deutlich verbesserten Ergebnissen im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie (76–78, 107–111). Durch zielgerichtete Therapien ist ein molekular-stratifizierter und patientenindividueller Behandlungsansatz möglich, von dem Patienten mit Treiberalterationen profitieren (59, 60, 68, 81, 112).

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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von Pralsetinib ist im vorliegenden Dossier wie folgt definiert:

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 (88).

Da für Deutschland keine bundesweit erhobenen epidemiologischen Daten zum fortgeschrittenen RET-Fusions-positivem NSCLC vorliegen, beziehen sich die allgemeinen

Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz auf das Lungenkarzinom insgesamt, unabhängig von den Stadien und histologischen Subtypen.

Zur besseren Lesbarkeit werden die in den nachfolgenden Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 berichteten Anteilswerte und Rechenergebnisse auf eine Nachkommastelle aufgerundet dargestellt; im epidemiologischen Modell zur Schätzung der Patientenzahlen wird jedoch mit den exakten Werten gerechnet (113). Des Weiteren bezieht sich der nachfolgend verwendete Terminus „Stadium“, wenn nicht anders angegeben, grundsätzlich auf die TNM-Klassifikation maligner Tumoren nach UICC7, da bis auf das Tumorregister München (TRM) alle verwendeten Quellen bei den Stadienangaben noch nicht nach UICC8 differenzieren (114, 115).

Prävalenz des Lungenkarzinoms

In Deutschland lag im Jahr 2017 die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurückliegt) für bösartige Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (International Classification of Diseases [ICD]-10 C33 – C34) bei 36.667 erkrankten Frauen und 52.187 erkrankten Männern (siehe Tabelle 3-6; gezeigt sind die drei letzten verfügbaren Jahre) (116).

Tabelle 3-6: Geschlechts- und Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz bei ICD-10 C33 – 34 für die Jahre 2015 – 2017 (116)

Altersgruppen	2015		2016		2017	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
0 – 44	684	708	671	670	653	665
45 – 54	4.160	4.435	3.995	4.216	3.714	4.119
55 – 64	9.764	13.189	10.338	13.240	10.429	13.339
65 – 74	11.288	18.196	11.504	18.119	11.969	17.937
75+	8.952	15.436	9.575	15.596	9.902	16.127
5-Jahres-Prävalenz	34.848	51.964	36.083	51.841	36.667	52.187
Abkürzung: ICD: International Classification of Diseases						

Die Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen weist die höchsten 5-Jahres-Prävalenzen für das Lungenkarzinom sowohl bei Frauen als auch bei Männern auf. Bei Frauen ist von 2015 bis 2017 eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz zu beobachten.

Inzidenz des Lungenkarzinoms

Im Jahr 2017 wurden vom Robert Koch-Institut (RKI) 21.480 neuerkrankte Frauen und 35.355 neuerkrankte Männer erfasst (116). Für das Jahr 2020 prognostiziert das RKI 25.920 Neuerkrankungen bei Frauen und 36.460 Neuerkrankungen bei Männern (siehe Tabelle 3-7) (117).

Tabelle 3-7: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen* für das Lungenkarzinom (C33-C34), Deutschland, 2016 bzw. 2017

Neuerkrankungen	Frauen	Männer
Fallzahl Inzidenz, RKI (2017)	21.480	35.355
Mittleres Erkrankungsalter (2016)	69	70
Aktueller Trend**	+0,28 %	-1,67 %
Prognose für 2020 (absolute Zahl)	25.920	36.460
* Eigene Darstellung unter Verwendung folgender Quellen (114–116).		
** Durchschnittliche jährliche Veränderung der altersstandardisierten Rate zwischen 1999 und 2016.		
Abkürzung: RKI: Robert Koch-Institut		

Seit Ende der 1990er Jahre wird eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme der Erkrankungsrate bei Frauen beobachtet. Dies lässt sich auf die unterschiedliche Entwicklung der Rauchgewohnheiten beider Geschlechter zurückführen. Die gegenläufige Entwicklung der Erkrankungsraten bei Männern und Frauen wird sich laut RKI auch in der Zukunft (zunächst) noch fortsetzen (117, 118). Der Tabakkonsum ist mittlerweile auch bei Frauen rückläufig. Durch die lange Latenzzeit zwischen Exposition und Erkrankung werden sinkende Raucheranteile bei Jugendlichen erst in einigen Jahrzehnten einen spürbaren Effekt auf die Erkrankungsraten haben (118).

Das mittlere Erkrankungsalter lag 2016 für Frauen bei 69 Jahren und für Männer bei 70 Jahren (117). Die Anzahl der an einem Lungenkarzinom neu erkrankten Personen steigt mit zunehmendem Alter an. Dies lässt sich an den alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten ablesen: In den Jahren 2016 und 2017 sind es bei Frauen die Altersgruppe 70 bis 74 Jahre, die am stärksten von Neuerkrankungen mit bösartigen Neubildungen der Trachea, den Bronchien oder der Lunge betroffen war. Bei Männern waren es die Altersgruppen der 75– bis 79–Jährigen und der 80- bis 84-Jährigen (119).

Modellierung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet

Für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Es gibt derzeit keine spezifischen Angaben zu Prävalenzen und Inzidenzen für das fortgeschrittene RET-Fusions-positive NSCLC. Zur Berechnung der Patientenzahlen wurde daher ein epidemiologisches Modell erstellt. Es handelt sich bei der vorliegenden Zielpopulation um eine Patientengruppe, die in verschiedenen Therapielinien behandelt werden kann, solange noch kein selektiver RET-Inhibitor gegeben wurde. Eine genaue Unterteilung in verschiedene Populationen ist jedoch zu ungenau, da die Anteile in Abhängigkeit der verfügbaren Therapieoptionen jedes Jahr zu stark variieren können. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt daher auf Basis der Inzidenz des Lungenkarzinoms. Inzidenzbasierte Modelle wurden in vorangegangenen Dossiers als Modell in der Erstlinientherapie verwendet und seitens des IQWiG und G-BA anerkannt (120–124).

Für die Berechnung der Zielpopulation werden alle Patienten mit erstmaliger Diagnose eines fortgeschrittenen NSCLC (Stadium IIIB und Stadium IV nach UICC 7), die noch keine Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, berücksichtigt (123, 125). Die Dokumentation der Inzidenz vernachlässigt jedoch Patienten, die aus frühen Stadien (Stadien I bis IIIA) im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression erleiden. Daraus entsteht eine Unterschätzung der Population. Um dieser entgegenzuwirken, werden die Anteile der Patienten mit Erstdiagnose eines NSCLC in frühen Stadien, die im Verlauf ihrer Erkrankung in das Stadium IV übergehen, dem reinen Inzidenzmodell hinzugerechnet. Mangels belastbarer Zahlen werden dabei Patienten, die in das Stadium IIIB (UICC7) übergehen, vernachlässigt. Da jedoch auch ein Teil der Patienten mit erstmaliger Diagnose im Stadium IIIB (UICC7) kurativ behandelt wird, ist allgemein eher von einer leichter Überschätzung in diesem Schritt auszugehen.

Seitens IQWiG und G-BA wird in ähnlichen Modellen (z. B. zum fortgeschrittenen ROS1-positiven NSCLC ohne vorherige Behandlung mit einem ROS1-Inhibitor) bemängelt, dass Patienten, welche im Vorjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, vor dem Betrachtungsjahr 2022 aber keine Behandlung mit einem solchen Inhibitor bekommen haben, vernachlässigt werden und es dadurch zu einer Unterschätzung kommt (124, 126). Dies trifft zu, jedoch werden gleichermaßen Patienten im Modell eingeschlossen, welche im Betrachtungsjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen und zum Teil erst im darauffolgenden Jahr behandelt werden, was wiederum zu einer Überschätzung führt. Insgesamt lässt sich annehmen, dass sich dies dadurch ausgleicht.

Die Inzidenzangaben für das Lungenkarzinom reichen aktuell bis zum Jahr 2017 (letzte Abfrage: 21.09.2021). Eine Prognose wurde vom RKI derzeit bis zum Jahr 2020 erstellt (117). Das epidemiologische Modell enthält deshalb auch einen prädiktiven Teil, der die Entwicklung der Patientenzahlen in der Zielpopulation bis zum Jahr 2027 prognostiziert.

Grundsätzliche vereinfachte Modellannahmen

Das Anwendungsgebiet von Pralsetinib umfasst erwachsene Patienten. Für die Ableitung der Größe der Zielpopulation werden Kinder und Jugendliche aber nicht herausgerechnet, da aus den altersspezifischen Inzidenzraten deutlich wird, dass deren Zahl vernachlässigbar gering ist (119). Es wird außerdem angenommen, dass die Rate, mit der Patienten auf RET-Fusionen getestet werden, 100 % beträgt. Analysen des Versorgungsalltags zeigen, dass nur rund 29 % der Patienten auf RET-Fusion getestet werden (55).

Das gemäß IQWiG und G-BA in der Erstlinientherapie des NSCLC akzeptierte epidemiologische Modell basiert auf folgenden Schritten:

- (1) Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms
- (2) Berechnung des Anteils (bezogen auf (1)) der NSCLC-Patienten

- (3) Berechnung des Anteils (bezogen auf (2)) der neu diagnostizierten NSCLC-Patienten, im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB/IV)
- Neu diagnostizierte NSCLC-Patienten in den Stadien IIIB und IV (UICC7)
 - NSCLC-Patienten, die nach Erstdiagnose in frühen Stadien (Stadium I bis IIIA) im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln
- (4) Berechnung des Anteils (bezogen auf (3a+b)) der Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC
- (5) Berechnung des Anteils (bezogen auf (4)) der NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium, die eine Erstlinientherapie erhalten

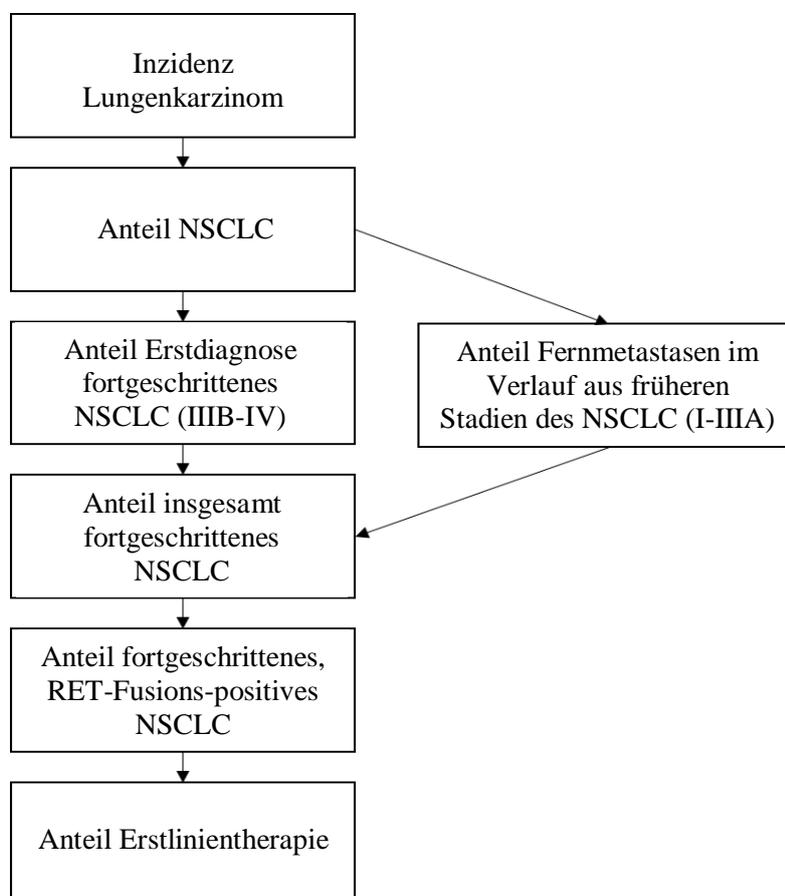


Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

Annahme: 100 % Testrate

Im Folgenden wird bei jedem Schritt eine Unter- und Obergrenze dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen. Eine Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (113).

Ad (1) Anzahl der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms

Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit Lungenkarzinom 2022 in Deutschland wurde der Vorgehensweise des RKI und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) gefolgt (117). Anhand einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt (127). Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2018 bis ins Jahr 2027 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts (128). Hier wurde die Variante 6 mit einer niedrigen Geburtenrate, relativ alten Bevölkerung und einem höheren Wanderungssaldo gewählt. Diese folgt am ehesten den Annahmen der älteren, von RKI und GEKID verwendeten, 13. Bevölkerungsprognose Variante 4. Diese Vorgehensweise führte zu einer eigenen Schätzung von 59.093 Patienten (24.559 Frauen und 34.494 Männer) mit einem Lungenkarzinom im Jahr 2022.

In Summe ergibt sich für das Jahr 2022 eine geschätzte Anzahl von 59.093 Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms.

Die weiteren Berechnungsschritte 2 und 3 werden basierend auf den Tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zu Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 18. Februar 2021 unter Verwendung z.T. neuerer Quellen aufgebaut (124). Berechnungsschritt 4 wird basierend auf den Tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zu Selpercatinib dargestellt (129). Berechnungsschritt 5 wird basierend auf den Tragenden Gründen der G-BA Beschlüsse zu anderen Erstlinientherapien sowie zu Selpercatinib dargestellt (129–133).

Ad (2) Anteil der NSCLC-Patienten

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit NSCLC wurden Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) herangezogen. Datengrundlage der ADT bilden 31 klinische Register aus elf Bundesländern. Im Zeitraum von 2000 bis 2014 wurden 207.862 Datensätze gesammelt. Hiervon hatten 78,2 % der Frauen und 82,5 % der Männer mit Lungenkarzinom ein NSCLC (134). Neuere Auswertungen zeigen keine separaten Auswertungen getrennt nach Geschlecht. Die Analyse der groß angelegten, repräsentativen Registerstudie der GEKID beruht auf 12 von 16 Krebsregistern der Bundesländer und umfasst 132.612 Patienten, die im Zeitraum zwischen 2002 und 2010 mit Lungenkarzinom diagnostiziert wurden. GEKID berichtet NSCLC-Anteilswerte von 75,2 % bei Frauen und 79,8 % bei Männern (115).

Somit liegt der Anteil der Frauen mit NSCLC ungefähr bei 75,2 % – 78,2 %. Der Anteil der Männer mit NSCLC liegt bei ungefähr 79,8 % – 82,5 %.

Basierend auf 59.093 Neuerkrankungen mit einem Lungenkarzinom für das Jahr 2022 ergeben sich 46.018 – 47.694 NSCLC-Patienten.

Ad (3a) Neu diagnostizierte NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB/IV)

Zur Ermittlung des Anteils an neu diagnostizierten NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium (UICC7 Stadium IIIB/IV) wurden eine Auswertung der ADT und die Anteilswerte der o.g. GEKID-Auswertung genutzt. Gemäß der Auswertung der ADT aus den Jahren 2011 bis 2014 befinden sich 9,4 % der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB und 50,8 % im Stadium IV nach UICC7 (114). Die Werte der o.g. GEKID-Auswertung betragen für das Stadium IIIB 16,3 % (Frauen 13,9 % und Männer 17,2 %) und für das Stadium IV 48,4 % (Frauen 52,6 % und Männer 47,0 %) (115). Insgesamt befinden sich somit 60,2 % – 66,5 % der Frauen und 60,2 % – 64,2 % der Männer bei Erstdiagnose im Stadium IIIB/IV. Dies entspricht 27.680 – 31.053 Patienten.

Ad (3b) Patienten, die nach Erstdiagnose in frühen Stadien (Stadium I bis IIIA) im Verlauf ihrer Erkrankungen Fernmetastasen entwickeln

Gemäß obiger Auswertung der Stadienverteilung beim NSCLC der ADT aus den Jahren 2011 – 2014 befinden sich 39,9 % der Patienten bei Erstdiagnose in einem frühen Stadium (18,4 % in Stadium I, 8,4 % in Stadium II und 13,1 % in Stadium IIIA nach UICC7) (114). Die Anteilswerte früher Stadien (Stadium I bis IIIA) der o.g. GEKID-Auswertung betragen insgesamt 35,2 % (Frauen 33,5 % und Männer 35,8 %) (115).

Die Datenlage für Deutschland bezüglich der Entwicklung von Fernmetastasen nach Lungenkrebsdiagnose in den frühen Stadien I-IIIa ist spärlich. Einzig das Tumorregister München (TRM) liefert für Deutschland entsprechende Daten zur Progression aus frühen Stadien (21.229 Patienten aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2019). Aus Mangel an alternativen Datenquellen werden die Daten des TRM zur weiteren Modellierung herangezogen. Circa die Hälfte (45,7 %) der NSCLC-Patienten, die in frühen Stadien mit einem kurativen Behandlungsansatz therapiert wurden, entwickelt bereits nach einem Jahr eine Krankheitsprogression (Fernmetastase oder Lokoregionäres Rezidiv), nach 5 Jahren sind es schon zwei Drittel (66,4 %) der Patienten. Dabei sind Fernmetastasen häufiger als rein lokoregionäre Rezidive (135).

Zur Berechnung der Untergrenze des Anteils der Patienten, die im Krankheitsverlauf Fernmetastasen entwickeln, wurde die 5-Jahres-Progressionsrate (35,1 %) aus den Daten des TRM entnommen und mit den 5-Jahres Mittelwerten der alters- und geschlechtsspezifischen inzidenten NSCLC-Fälle, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden, multipliziert. Basierend auf den Auswertungen des TRM und den Anteilswerten früher Stadien des GEKID erleiden 11,7 % der Frauen und 12,6 % der Männer mit Erstdiagnose in einem frühen Stadium innerhalb von 5 Jahren im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen (115, 135).

Als Variation zur Progressionsrate nach 5 Jahren wird ergänzend, ebenfalls aus dem TRM, der maximal verfügbare Zeitraum von 15 Jahren als Obergrenze verwendet. Diese Progressionsrate beträgt 38,6 % und führt, basierend auf den Anteilswerten früher Stadien der ADT, zu einem Anteil von 15,4 % an Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln (114, 135). Eine weitere identifizierte

Studie, welche bereits in einem vorangegangenen Dossier in der Indikation NSCLC für diesen Berechnungsschritt herangezogen wurde, berichtet ebenfalls entsprechende Progressionsraten in gleicher Größenordnung über einen 4-Jahres Zeitraum (136, 137). Zur Variation wird diese Quelle nicht herangezogen, bestätigt aber den anhand der TRM-Daten errechneten 5-Jahres-Anteilswert.

Der Anteil von Patienten mit NSCLC, die in einem früheren Stadium (I bis IIIA) diagnostiziert wurden und im Krankheitsverlauf ins Stadium IV progredieren, liegt somit bei ungefähr 11,7 % – 15,4 % (Frauen 11,7 % – 15,4 % und Männer 12,6 % – 15,4 %).

Dies entspricht 5.524 – 7.003 Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln.

Diese Anzahl wird zu den Patienten, welche ihre Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, addiert. Somit werden für das Jahr 2022 insgesamt 33.204 – 38.056 Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC ermittelt.

Ad (4) Anteil der Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC

Der Anteil an Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC wird mit der kürzlich vom G-BA akzeptierten Spanne von 0,6 % als Untergrenze und 0,9 % als Obergrenze ermittelt (15, 129, 138). Dies entspricht, bezogen auf die unter 3a) und 3b) berechneten Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC, einer Anzahl von 199 – 343 Patienten mit positivem RET-Fusions-Status.

Ad (5) Anteil der neu diagnostizierten NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB/IV) mit Erstlinientherapie

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit palliativer Erstlinientherapie wurden Daten einer deutschen Sekundärdatenanalyse und Daten der EPICLIN-Lung Studie herangezogen. Die deutsche Sekundärdatenanalyse untersucht 1.741 Patienten aus Krankenkassendaten der AOK PLUS in den Jahren 2011 – 2016 und zeigt, dass 96,1 % der fortgeschrittenen NSCLC-Patienten (Stadium IIIB/IV nach UICC7) eine palliative Erstlinientherapie erhalten (139). Die EPICLIN-Lung Studie ist eine nicht-interventionelle Studie (NIS), welche 3.508 NSCLC-Patienten aus acht europäischen Ländern betrachtet. Es befanden sich darunter 513 Patienten aus 10 Zentren in Deutschland. Von den 211 deutschen Patienten im Stadium IV nach UICC7 in der EPICLIN-Lung Studie erhielten 76,9 % eine Erstlinientherapie (140). Diese Analysen wurden bereits in vorherigen Nutzendossiers thematisiert und vom G-BA anerkannt (129–133, 141).

Eine Erstlinientherapie wird somit in 76,9 % bis 96,1 % der Fälle durchgeführt. Dies entspricht, bezogen auf Ad (4), 153 – 329 Patienten.

Zusammenfassung:

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten:

- (1) Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms (59.093 Patienten)
- (2) Berechnung des Anteils (bezogen auf (1)) der Patienten mit NSCLC (46.018 – 47.694 Patienten)
- (3) Berechnung des Anteils (bezogen auf (2)) der neu diagnostizierten NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB/IV) (33.204 – 38.056)
 - a. Neu diagnostizierte NSCLC-Patienten in den Stadien IIIB und IV (27.680 – 31.053 Patienten)
 - b. NSCLC-Patienten, die nach Erstdiagnose in frühen Stadien (Stadium I bis IIIA) im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln (5.524 – 7.003 Patienten)
- (4) Berechnung des Anteils (bezogen auf (3a+b)) der Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC (199 – 343 Patienten)
- (5) Berechnung des Anteils (bezogen auf (4)) der NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium, die eine Erstlinientherapie erhalten (153 – 329 Patienten).

Die Zielpopulation für Pralsetinib umfasst für das Jahr 2022 somit 153 – 329 Patienten.

Fazit

Die Zielpopulation für die Therapie mit Pralsetinib umfasst für das Jahr 2022 153 – 329 Patienten (siehe Tabelle 3-9). Diese Patientenzahl wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet. Die Angabe ist plausibel, stellt jedoch tendenziell eine Überschätzung dar (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Einfluss verwendeter Annahmen / Parameter auf die errechnete Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Parameter	Einfluss	Begründung
Ausgangspopulation: Kinder wurden nicht aus der Berechnung ausgeschlossen	Überschätzung	Durch den Einschluss liegen die Patientenzahlen grundsätzlich höher, als bei Betrachtung nur erwachsener Patienten ab 18 Jahren. Die Überschätzung ist jedoch geringfügig.
Progression aus Stadien I- IIIA ins Stadium IIIB	Unterschätzung	Keine belastbaren Daten.
Berücksichtigung des gesamten Stadiums IIIB bei Erstdiagnose	Überschätzung	Ein Teil der Patienten im Stadium IIIB wird kurativ behandelt. Es liegen keine belastbaren Daten vor.
RET: Testraten wurden auf 100 % gesetzt	Überschätzung	Im Versorgungsalltag wird nur ein Teil der Patienten auf RET-Fusion getestet (55).

Die existierende Unsicherheit wurde durch Angabe einer Spanne dargestellt. Eine Beschreibung des epidemiologischen Modells ist im Excel-Modell dieses Dossiers enthalten (113).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Wie bereits in den Einleitungskapiteln zur Inzidenz beschrieben, wird seit Ende der 1990er Jahre eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme bei Frauen beobachtet. Diese unterschiedliche Entwicklung bei Männern und Frauen wird sich laut RKI auch in der Zukunft fortsetzen (118). Deshalb wurde zur Prognose der inzidenten Lungenkrebsfälle dem RKI gefolgt und es wurden anhand einer Joinpoint Regression auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt.

Das RKI prognostiziert für das Jahr 2020 25.920 Neuerkrankungen bei Frauen und 36.460 Neuerkrankungen bei Männern; mit der oben beschriebenen altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Modellierung werden insgesamt 23.149 Frauen und 34.880 Männer prognostiziert, die im Jahr 2020 an einem Lungenkarzinom erkranken (117). Im Vergleich weichen die Ergebnisse der Hochrechnungen leicht voneinander ab, da in der Prognose vom RKI die Zahlen von 2017 noch nicht berücksichtigt wurden.

Auf Basis des oben beschriebenen epidemiologischen Modells lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation für Pralsetinib in Deutschland über die nächsten Jahre wie folgt schätzen (siehe Tabelle 3-9):

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Pralsetinib-Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Jahre 2022 – 2027

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) ^a	83.557	83.605	83.615	83.587	83.520	83.438
Inzidenz Lungenkarzinom (ICD-10 C33 – 34) ^a	59.093	59.730	60.478	61.317	62.268	63.273
Inzidenz NSCLC ^b	46.018 - 47.694	46.489 - 48.185	47.046 - 48.764	47.671 - 49.414	48.382 - 50.152	49.132 - 50.932
Patienten mit Erstdiagnose fortgeschrittenes NSCLC (Stadien IIIB bis IV nach UICC7) ^c	27.680 - 31.053	27.963 - 31.383	28.298 - 31.771	28.674 - 32.206	29.102 - 32.699	29.553 - 33.221
Patienten, die in frühen Stadien erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf Fernmetastasen entwickeln ^d	5.524 - 7.003	5.555 - 7.057	5.595 - 7.106	5.643 - 7.157	5.699 - 7.210	5.763 - 7.269
Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC insgesamt	33.204 - 38.056	33.519 - 38.440	33.893 - 38.877	34.317 - 39.363	34.801 - 44.957	35.316 - 44.763
Patienten mit RET-Fusionen ^e	199 - 343	201 - 346	203 - 350	206 - 354	209 - 405	212 - 403
Patienten mit Erstlinientherapie ^f	153 - 329	155 - 333	156 - 336	158 - 341	161 - 345	163 - 350
Zielpopulation	153 - 329	155 - 333	156 - 336	158 - 341	161 - 345	163 - 350

^a Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit Lungenkarzinom in 2022 in Deutschland wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt (117). Anhand einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt (127). Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2018 bis ins Jahr 2027 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 6 mit einer niedrigen Geburtenrate, relativ alten Bevölkerung und einem höheren Wanderungssaldo gewählt, die den Annahmen der älteren, von RKI und GEKID verwendeten, 13. Bevölkerungsprognose Variante 4 am ehesten folgt.

^b Der Anteil NSCLC beträgt 79,8 % – 82,5 % bei Männern und 75,2 % – 78,2 % bei Frauen (115, 134).

^c Der Anteil fortgeschrittenes NSCLC bei Erstdiagnose beträgt 60,2 % – 64,2 % bei Männern und 60,2 % – 66,5 % bei Frauen (114, 115).

^d Der Anteil der Patienten mit Fernmetastasen im Verlauf ihrer Erkrankung wurde mit dem Anteil der Erstdiagnosen NSCLC in frühen Stadien multipliziert. Basis für den Anteil ist die Inzidenz der fünf bzw. 15 vorherigen Jahre (135).

^e Der Anteil der Patienten mit RET-Fusionen beträgt 0,6 % – 0,9 % (129, 138).

^f Der Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie beträgt 76,9 % – 96,1 % (129–133, 139–141).

Die Berechnungen werden jeweils getrennt für Frauen und Männer durchgeführt und für die dargestellten Zwischenschritte wieder summiert. Im Modell werden demgegenüber bis zum Ende beide Geschlechter getrennt verrechnet (113).

Abkürzungen: GEKID: Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, ICD: International Classification of Diseases, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer), RET: Rearranged during Transfection, UICC: Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale contre le Cancer)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pralsetinib (Gavreto)	153 – 329	135 – 290

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV, die für eine Behandlung mit Pralsetinib in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GK-Versicherten von 2020 durch die durchschnittliche Bevölkerung von 2020 geteilt. Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 88,1 % ($73.274.131 / 83.160.871$), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2020 angenommen wird (113, 142, 143).

Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2022 ergibt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese ist, inklusive Angabe der Unsicherheit, in Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11 gezeigt.

Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2022 für die Behandlung mit Pralsetinib infrage kommen, beträgt somit 135 – 290 Patienten (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Pralsetinib infrage kommen, Prognose für 2022

		Anzahl Patienten
A	Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33-C34)	59.093
B	Davon Patienten mit NSCLC (79,8 % - 82,5 % bei Männern und 75,2 % – 78,2 % bei Frauen aus A)	46.018 - 47.694
C	Davon Patienten mit Erstdiagnose in UICC Stadien IIIB/IV (60,2 % – 64,2 % bei Männern und 60,2 % – 66,5 % bei Frauen aus B)	27.680 - 31.053
D	NSCLC-Patienten mit neu diagnostizierten Fernmetastasen, die in frühen Stadien (Stadium I – IIIA) erkrankt waren	5.524 - 7.003
E	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC gesamt: C+D	33.204 - 38.056
F	Davon Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC (0,6 – 0,9 % aus E)	199 - 343
G	Davon Patienten mit Erstlinientherapie (76,9 – 96,1 % aus F)	153 - 329
H	Davon GKV-Patienten (88,1 % aus G)	135 - 290
Zielpopulation^a: Erwachsene Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden		135 - 290
<p>^a Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet (113).</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, ICD: International Classification of Diseases, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer), RET: Rearranged during Transfection</p>		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 135 – 290 GKV-Patienten für das Jahr 2022 ermittelt, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Pralsetinib in Frage kommen (113).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Zur Beschreibung der Prävalenz wurden primär die Daten des RKI verwendet, da diese die valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland zu diesem Thema darstellen. Zur Beschreibung der Inzidenz an bösartigen Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge liefern sowohl das GEKID als auch das RKI aktuelle Zahlen zur Modellerstellung (bis 2017) bei gleicher Qualität.

Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen bis 2019 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2018 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2020 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6) verwendet (113, 128).

Zur Prognose der Inzidenz des NSCLC wurde das „Joinpoint Regression Program“ des National Cancer Institute der USA (Version 4.9.0.0, März 2021) verwendet.

Die weiteren Berechnungsschritte 2 – 3 werden basierend auf den Tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zu Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 18. Februar 2021 unter Verwendung z.T. neuerer Quellen aufgebaut (124). Angaben zu Patienten mit positivem RET-Fusions-Status basieren auf den kürzlich vom G-BA akzeptierten Quellen zu RET-Fusions-positivem NSCLC (129, 138). Berechnungsschritt 5 wird basierend auf den Tragenden Gründen der G-BA Beschlüsse zu anderen Erstlinientherapien dargestellt (129–133).

Der Anteil der GKV-Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen (142, 143).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Cella D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. *Semin Oncol* 2004; 31(6 Suppl 11):16–20. doi: 10.1053/j.seminoncol.2004.10.004.

2. Ackermann CJ, Stock G, Tay R, Dawod M, Gomes F, Califano R. Targeted Therapy For RET-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Development And Future Directions. *Onco Targets Ther* 2019; 12:7857–64 [Stand: 18.10.2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31576143/>.
3. American Cancer Society. What Is Lung Cancer? | Types of Lung Cancer; 2019 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html>.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
5. Division of Cancer Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention. What Are the Risk Factors for Lung Cancer? | CDC [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm.
6. Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973-2010. *PLoS One* 2015; 10(3):e0121323. doi: 10.1371/journal.pone.0121323.
7. Warth A, Penzel R, Lindenmaier H, Brandt R, Stenzinger A, Herpel E et al. EGFR, KRAS, BRAF and ALK gene alterations in lung adenocarcinomas: patient outcome, interplay with morphology and immunophenotype. *Eur Respir J* 2014; 43(3):872–83. doi: 10.1183/09031936.00018013.
8. Imielinski M, Berger AH, Hammerman PS, Hernandez B, Pugh TJ, Hodis E et al. Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. *Cell* 2012; 150(6):1107–20. doi: 10.1016/j.cell.2012.08.029.
9. Länger F, Lehmann U, Kreipe H, Heigener D, Weichert W, Wellmann A. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Wandel und Möglichkeiten der molekularen Diagnostik. *Deutsches Aerzteblatt Online* 2016. doi: 10.3238/PersPneumo.2016.02.26.02.
10. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ, Wu Y-L et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *The Lancet* 2017; 389(10066):299–311. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30958-8.
11. Tsao AS, Scagliotti GV, Bunn PA, Carbone DP, Warren GW, Bai C et al. Scientific Advances in Lung Cancer 2015. *J Thorac Oncol* 2016; 11(5):613–38. doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.012.
12. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet* 2016; 387(10026):1415–26. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00004-0.
13. Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJM et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(10):944–57. doi: 10.1056/NEJMoa2002787.

14. Michels S, Scheel AH, Scheffler M, Schultheis AM, Gautschi O, Aebersold F et al. Clinicopathological Characteristics of RET Rearranged Lung Cancer in European Patients. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1):122–7 [Stand: 19.10.2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762747/>.
15. 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* 2019; 145(3):649–61. doi: 10.1002/ijc.32133.
16. 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.
17. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2012; 18(3):375–7. doi: 10.1038/nm.2644.
18. 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* 2012; 18(3):382–4. doi: 10.1038/nm.2673.
19. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40 mg/ 80 mg Filmtabletten: Stand Mai 2021; 2021 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020981>.
20. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Gefitinib Heumann 250 mg Filmtabletten: Stand April 2019; 2019 [Stand: 08.10.2021].
21. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tarceva® 25 mg/ 100 mg/ 150 mg Filmtablette: Stand Juli 2021; 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/009240>.
22. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation GIOTRIF® 20 mg/ 30 mg/ 40 mg/ 50 mg Filmtabletten: Stand November 2019; 2019 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020993>.
23. Roche Registration GmbH. Fachinformation Alecensa® 150 mg Hartkapseln: April 2020; 2020 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021499>.
24. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XALKORI® 200/ 250 mg Hartkapseln: Stand Juli 2021; 2020 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014260>.
25. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Zykadia® 150 mg Hartkapsel: Stand April 2021; 2020 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020658>.

26. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Lorviqua® 25 mg/ 100 mg Filmtabletten: Stand Juli 2021; 2021 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022462>.
27. Takeda GmbH. Fachinformation Alunbrig® 30 mg/ 90 mg/ 180 mg Filmtabletten: Stand August 2020; 2020 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022304>.
28. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Retsevmo® 40 mg/ 80 mg Hartkapseln: Stand Juni 2021; 2021 [Stand: 19.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023262>.
29. Roche Registration GmbH. Fachinformation Rozlytrek® 100 mg/ 200 mg Hartkapseln: Stand August 2021; 2021 [Stand: 13.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022855>.
30. Bayer AG. Fachinformation VITRAKVI® 25 mg/100 mg Hartkapseln: Stand August 2021; 2021 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023022>.
31. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tafinlar® 50 mg/ 75 mg Hartkapseln: Stand August 2021; 2021 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014892>.
32. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Mekinist® 0,5 mg/ 2mg Filmtabletten: Stand August 2021; 2021 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020822>.
33. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med* 2020; 383(13):1207–17. doi: 10.1056/NEJMoa1917239.
34. Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(3):173–86. doi: 10.1038/nrc3680.
35. 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)* 2019; 10:27–36. doi: 10.2147/LCTT.S192830.
36. O'Leary C, Xu W, Pavlakis N, Richard D, O'Byrne K. Rearranged During Transfection Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 11(5). doi: 10.3390/cancers11050620.
37. 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* 2012; 22(3):436–45. doi: 10.1101/gr.133645.111.
38. 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* 2015; 16(7):1019–28. doi: 10.1080/15384047.2015.1046649.

39. Gainor JF, Shaw AT. Novel Targets in Non-Small Cell Lung Cancer: ROS1 and RET Fusions. *Oncologist* 2013; 18(7):865–75. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0095.
40. 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* 2017; 35(13):1403–10 [Stand: 18.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5559893/pdf/JCO.2016.70.9352.pdf>.
41. Tan AC, Seet AOL, Lai GGY, Lim TH, Lim AST, Tan GS et al. Molecular Characterization and Clinical Outcomes in RET-Rearranged NSCLC. *J Thorac Oncol* 2020; 15(12):1928–34. doi: 10.1016/j.jtho.2020.08.011.
42. Tsuta K, Kohno T, Yoshida A, Shimada Y, Asamura H, Furuta K et al. RET-rearranged non-small-cell lung carcinoma: a clinicopathological and molecular analysis. *Br J Cancer* 2014; 110(6):1571–8. doi: 10.1038/bjc.2014.36.
43. Dugay F, Llamas-Gutierrez F, Gournay M, Medane S, Mazet F, Chiforeanu DC et al. Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. *Oncotarget* 2017; 8(32):53336–51. doi: 10.18632/oncotarget.18408.
44. 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* 2018; 13(10):1595–601. doi: 10.1016/j.jtho.2018.07.004.
45. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012; 18(3):378–81 [Stand: 19.10.2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22327623/>.
46. Pan Y, Zhang Y, Li Y, Hu H, Wang L, Li H et al. ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: a comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features. *Lung Cancer* 2014; 84(2):121–6. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.02.007.
47. 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* 2018; 8(7):836–49. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0338.
48. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer* 2015; 87(2):193–200. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.12.006.
49. Xing P-Y, Zhu Y-X, Le Wang, Hui Z-G, Liu S-M, Ren J-S et al. What are the clinical symptoms and physical signs for non-small cell lung cancer before diagnosis is made? A nation-wide multicenter 10-year retrospective study in China. *Cancer Med* 2019; 8(8):4055–69. doi: 10.1002/cam4.2256.
50. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590.

51. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):149S-160S. doi: 10.1378/chest.07-1358.
52. Wang XS, Shi Q, Lu C, Basch EM, Johnson VE, Mendoza TR et al. Prognostic value of symptom burden for overall survival in patients receiving chemotherapy for advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010; 116(1):137–45. doi: 10.1002/cncr.24703.
53. Chevillat AL, Novotny PJ, Sloan JA, Basford JR, Wampfler JA, Garces YI et al. The value of a symptom cluster of fatigue, dyspnea, and cough in predicting clinical outcomes in lung cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42(2):213–21. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.11.005.
54. Marinis F de, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(1):30–6 [Stand: 19.10.2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18166838/>.
55. iOMEDICO AG. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients - AIO-TRK-0315: Interim analysis 2020, Database cut 30.06.2020, Roche Pharma AG; 2020.
56. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123(1 Suppl):97S-104S. doi: 10.1378/chest.123.1_suppl.97s.
57. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(6):533–40. doi: 10.1016/s0305-7372(03)00105-1.
58. Caissie A, Nguyen J, Chen E, Zhang L, Sahgal A, Clemons M et al. Quality of life in patients with brain metastases using the EORTC QLQ-BN20+2 and QLQ-C15-PAL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(4):1238–45. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.025.
59. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; 2018 [Stand: 19.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.
60. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); 2021 [Stand: 20.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl/@@guideline/html/index.html>.
61. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6):649–55.
62. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project:

- Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(12):1675–84. doi: 10.1097/JTO.0000000000000678.
63. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(7):990–1003. doi: 10.1097/JTO.0000000000000559.
64. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(11):1515–22. doi: 10.1097/JTO.0000000000000673.
65. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17762336/>.
66. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1):39–51 [Stand: 01.04.2021]. Verfügbar unter: <https://www.jto.org/action/showPdf?pii=S1556-0864%2815%2900017-9>.
67. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Ausgabe; 2019 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=1E16F4294014B8054C1950FEB3EAF40B.1_cid290?__blob=publicationFile.
68. Blum T, van Kleihues Tol K. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz: Lungenkarzinom;: Krebsregisterdaten zeigen Versorgung; 2020 [Stand: 18.10.2021]. Verfügbar unter: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf.
69. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(14):1505–17 [Stand: 18.10.2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150489/>.
70. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3

- trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(7):924–37 [Stand: 19.10.2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122901/>.
71. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378(24):2288–301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
 72. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22(2):198–211. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0.
 73. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* 2020; 31(8):1056–64 [Stand: 01.04.2021]. Verfügbar unter: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2939796-9>.
 74. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol* 2019; 14(7):1233–43. doi: 10.1016/j.jtho.2019.03.007.
 75. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38(31):3592–603. doi: 10.1200/JCO.20.00505.
 76. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK -rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 2017; 389(10072):917–29 [Stand: 19.10.2021]. Verfügbar unter: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30123-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30123-X/fulltext).
 77. Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(22):2251–8. doi: 10.1200/JCO.2017.77.4794.
 78. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(23):2167–77 [Stand: 19.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1408440?articleTools=true>.
 79. Shaw AT, Riely GJ, Bang Y-J, Kim D-W, Camidge DR, Solomon BJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results,

- including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 2019; 30(7):1121–6. doi: 10.1093/annonc/mdz131.
80. Dziadziuszko R, Krebs MG, Braud F de, Siena S, Drilon A, Doebele RC et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39(11):1253–63. doi: 10.1200/JCO.20.03025.
 81. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med* 2020; 383(7):640–9 [Stand: 28.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1916623>.
 82. Hess LM, Han Y, Zhu YE, Bhandari NR, Sireci A. Characteristics and outcomes of patients with RET-fusion positive non-small lung cancer in real-world practice in the United States. *BMC Cancer* 2021; 21(1):28. doi: 10.1186/s12885-020-07714-3.
 83. Wong WB, Wu N, Gupta R. Real-world characteristics, treatment patterns and outcomes of RET+ NSCLC compared to other rare driver mutations. *JCO* 2018; 36(15_suppl):e18706-e18706. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e18706.
 84. Song Z, Yu X, Zhang Y. Clinicopathologic characteristics, genetic variability and therapeutic options of RET rearrangements patients in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2016; 101:16–21 [Stand: 28.10.2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27794403/>.
 85. Tsai T-H, Wu S-G, Hsieh M-S, Yu C-J, Yang JC-H, Shih J-Y. Clinical and prognostic implications of RET rearrangements in metastatic lung adenocarcinoma patients with malignant pleural effusion. *Lung Cancer* 2015; 88(2):208–14 [Stand: 28.10.2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773866/>.
 86. Cong X-F, Yang L, Chen C, Liu Z. KIF5B-RET fusion gene and its correlation with clinicopathological and prognostic features in lung cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2019; 12:4533–42 [Stand: 28.10.2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31289444/>.
 87. Bhandari NR, Hess LM, Han Y, Zhu YE, Sireci AN. Efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *Immunotherapy* 2021; 13(11):893–904. doi: 10.2217/imt-2021-0035.
 88. Roche Registration GmbH. Fachinformation: GAVRETO, Stand November 2021.
 89. Lilly USA LLC. Prescribing Information RETEVMO™ (selpercatinib) capsules, for oral use: Stand der Information: Mai 2020; 2020 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213246s000lbl.pdf.
 90. Blueprint Medicines. Prescribing Information GAVRETO: Stand der Information: September 2020; 2020 [Stand: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213721s000lbl.pdf.

91. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, Johnson M, Gainor J et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(9):813–24. doi: 10.1056/NEJMoa2005653.
92. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer - Version 4.2021: Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines); 2021 [Stand: 15.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>.
93. Nasser H, Robinson AG, Temin S, Baker S, Brahmer JR, Ellis PM et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *JCO* 2021; 39(9):1040–91. doi: 10.1200/JCO.20.03570.
94. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(3):151–67 [Stand: 21.04.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7938338/pdf/nihms-1670396.pdf>.
95. Belli C, Anand S, Gainor JF, Penault-Llorca F, Subbiah V, Drilon A et al. Progresses Toward Precision Medicine in RET-altered Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2020; 26(23):6102–11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1587.
96. Shen T, Pu X, Wang L, Yu Z, Li J, Zhang Y et al. Association Between RET Fusions and Efficacy of Pemetrexed-based Chemotherapy for Patients With Advanced NSCLC in China: A Multicenter Retrospective Study. *Clin Lung Cancer* 2020; 21(5):e349–e354. doi: 10.1016/j.clcc.2020.02.006.
97. Drilon A, Bergagnini I, Delasos L, Sabari J, Woo KM, Plodkowski A et al. Clinical outcomes with pemetrexed-based systemic therapies in RET-rearranged lung cancers. *Ann Oncol* 2016; 27(7):1286–91. doi: 10.1093/annonc/mdw163.
98. Lee J, Ku BM, Shim JH, La Choi Y, Sun J-M, Lee S-H et al. Characteristics and outcomes of RET-rearranged Korean non-small cell lung cancer patients in real-world practice. *Jpn J Clin Oncol* 2020; 50(5):594–601 [Stand: 19.10.2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083304/>.
99. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019; 30(8):1321–8 [Stand: 19.10.2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31125062/>.
100. Offin M, Guo R, Wu SL, Sabari J, Land JD, Ni A et al. Immunophenotype and Response to Immunotherapy of RET-Rearranged Lung Cancers. *JCO Precis Oncol* 2019; 3. doi: 10.1200/PO.18.00386.
101. Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F, Doubre H, Ricordel C, Ropert S et al. Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC With BRAF, HER2, or MET Mutations or RET Translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol* 2020; 15(4):628–36. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.129.

102. Dudnik E, Bshara E, Grubstein A, Fridel L, Shochat T, Roisman LC et al. Rare targetable drivers (RTDs) in non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes with immune check-point inhibitors (ICPi). *Lung Cancer* 2018; 124:117–24. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.07.044.
103. Addeo A, Passaro A, Malapelle U, Luigi Banna G, Subbiah V, Friedlaender A. Immunotherapy in non-small cell lung cancer harbouring driver mutations. *Cancer Treat Rev* 2021; 96:102179. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102179.
104. Subbiah V, Yang D, Velcheti V, Drilon A, Meric-Bernstam F. State-of-the-Art Strategies for Targeting RET-Dependent Cancers. *JCO* 2020; 38(11):1209–21. doi: 10.1200/JCO.19.02551.
105. Drusbosky LM, Rodriguez E, Dawar R, Ikpeazu CV. Therapeutic strategies in RET gene rearranged non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 2021; 14(1):50. doi: 10.1186/s13045-021-01063-9.
106. Roskoski R, Sadeghi-Nejad A. Role of RET protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment RET-driven thyroid and lung cancers. *Pharmacol Res* 2018; 128:1–17. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.021.
107. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *JCO* 2013; 31(27):3327–34 [Stand: 19.10.2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23816960/>.
108. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(7):629–40 [Stand: 19.10.2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959700/>.
109. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2012; 13(3):239–46 [Stand: 19.10.2021]. Verfügbar unter: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(11\)70393-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(11)70393-X/fulltext).
110. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18(7):874–86 [Stand: 19.10.2021]. Verfügbar unter: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30339-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30339-X/fulltext).
111. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25):2385–94 [Stand: 19.10.2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23724913/>.

112. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019; 2018(29):iv192-iv237 [Stand: 19.10.2021].
Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/content/download/227453/3874538/1/ESMO-CPG-mNSCLC-18SEPT2019.pdf>.
113. Roche Pharma AG. Epidemiologisches Modell Pralsetinib. 2021.
114. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) an Roche Pharma AG. Stadienverteilung des NSCLC in den Jahren 2000-2014; persönliche Kommunikation.
115. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer* 2015; 90(3):528–33. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.10.007.
116. Robert Koch-Institut. 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, Zeitraum 2014-2017. Datenstand 16.03.2021; 2021 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
117. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Ausgabe: Korrigierte Fassung vom 17.08.2020; 2019 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
118. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: Stand: November 2016; 2016 [Stand: 13.10.2021]. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
119. Robert Koch-Institut. Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, Zeitraum 1999 - 2017; 2021 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
120. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet): IQWiG-Berichte - Nr. 612. Auftrag: A17-67. Version 1.0 [online]. Stand: 28.03.2018; 2018 [Stand: 13.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2247/2018-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alectinib-D-326.pdf%20%5BZugriff:%2007.01.2019%5D.
121. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte - Nr. 378. Auftrag: A15-59. Version 1.0 [online]. Stand: 30.03.2016; 2016 [Stand: 13.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf.
122. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte - Nr. 552. Auftrag: A17-32. Version 1.0 [online]. Stand: 25.10.2017; 2017

- [Stand: 13.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2007/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-D-296.pdf.
123. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Stand: 16.03.2017; 2017 [Stand: 07.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4252/2017-03-16_AM-RL-XII_Crizotinib_D-261_TrG.pdf.
124. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Stand: 18.02.2021; 2021 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7323/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-558_TrG.pdf.
125. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: IQWiG-Berichte - Nr. 472. Auftrag: A16-59. Version 1.0 [online]. Stand: 22.12.2016; 2016 [Stand: 13.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1711/Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib-2016-10-01-D-261.pdf.
126. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Entrectinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte - Nr. 1003. Auftrag: A20-75. Version 1.0 [online]. Stand: 27.11.2020; 2020 [Stand: 13.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4034/2020-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Entrectinib_D-558.pdf.
127. Kim H-J, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statist. Med.* 2000; 19(3):335–51. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z.
128. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1-9; 2019 [Stand: 06.12.2021]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile.
129. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib: Stand: 02.09.2021.; 2021 [Stand: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7815/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-655_TrG.pdf.

130. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin): Stand: 04.06.2020; 2020 [Stand: 13.10.2021].
131. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brigatinib (Neues Anwendungsgebiet: NSCLC, ALK+, ALK-Inhibitor-naive Patienten): Stand: 15.10.2020; 2020 [Stand: 08.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6935/2020-10-15_AM-RL_XII_Brigatinib_D-542_TrG.pdf.
132. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib): Stand: 20.08.2020; 2020 [Stand: 13.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf.
133. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dacomitinib: Stand: 17.10.2019; 2019 [Stand: 13.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6061/2019-10-17_AM-RL-XII_Dacomitinib_D-442_TrG.pdf.
134. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT): Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 31. DKK 2014 Lungenkrebs 21.02.2014.
135. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom – Survival: Stand: 29.08.2021; 2021 [Stand: 13.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
136. Consonni D, Pierobon M, Gail MH, Rubagotti M, Rotunno M, Goldstein A et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(6):djv059. doi: 10.1093/jnci/djv059.
137. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V: IQWiG-Berichte - Nr. 576. Auftrag: A17-50. Version 1.0 [online]. Stand: 27.12.2017; 2017 [Stand: 13.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2106/2017-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-313.pdf%20%5BZugriff:%2031.01.2019%5D.

138. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-Fusions-positives NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: IQWiG-Berichte - Nr. 1130. Auftrag: A21-27. Version 1.0 [online]. Stand: 11.06.2021. [Stand: 13.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4547/2021-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selpercatinib_D-655.pdf.
139. Hardtstock F, Myers D, Li T, Cizova D, Maywald U, Wilke T et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. *BMC Cancer* 2020; 20(1):260. doi: 10.1186/s12885-020-06738-z.
140. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(3):447–61. doi: 10.1185/03007995.2013.860372.
141. Lilly Deutschland GmbH. Modul 3 Selpercatinib [Stand: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4543/2021-03-12_Modul3A_Selpercatinib.pdf.
142. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020: Stand: 24.03.2021 [Stand: 13.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
143. DESTATIS. Durchschnittliche Bevölkerung Deutschland_2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem

*Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pralsetinib	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden	400 mg einmal täglich oral	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht vorbehandelte Patienten, TPS \geq 50 %				
Pembrolizumab	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1	200 mg alle 21 Tage intravenös	17,4 Zyklen	1

	exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen.			
Nicht vorbehandelte Patienten, TPS < 50 %				
<i>Kombinationstherapie Cisplatin oder Carboplatin mit Vinorelbin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder nab-Paclitaxel^a</i>				
Cisplatin	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie (TPS < 50 %)	75 – 80 mg/m ² KOF alle 21 Tage intravenös	17,4 Zyklen	1
Carboplatin		500 mg/m ² KOF alle 21 Tage intravenös	17,4 Zyklen	1
Vinorelbin		25 -30 mg/m ² KOF an zwei Tagen alle 21 Tage intravenös	17,4 Zyklen	2
Docetaxel		75 mg/m ² KOF alle 21 Tage intravenös	17,4 Zyklen	1
Paclitaxel		175 mg/m ² KOF alle 21 Tage intravenös	17,4 Zyklen	1
Pemetrexed		500 mg/m ² KOF alle 21 Tage intravenös	17,4 Zyklen	1
nab-Paclitaxel			100 mg/m ² KOF an Tag 1, 8 und 15 eines jeden 21-Tage-Zyklus intravenös	17,4 Zyklen
<i>Kombinationstherapie Pembrolizumab mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin</i>				
Pembrolizumab	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie (TPS < 50 %)	200 mg alle 21 Tage intravenös	17,4 Zyklen	1
+ Pemetrexed		500 mg/m ² KOF alle 21 Tage intravenös	17,4 Zyklen	1
Cisplatin		75 mg/m ² KOF alle 21 Tage intravenös	17,4 Zyklen	1
Carboplatin		500 mg/m ² KOF alle 21 Tage intravenös	17,4 Zyklen	1
Vorbehandelte Patienten				

Pemetrexed	Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie	500 mg/m ² KOF alle 21 Tage intravenös	17,4 Zyklen	1
Docetaxel + Nintedanib (VARGATEF®)	Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie	<u>Docetaxel</u> 75 mg/m ² KOF an Tag 1 von 21 Tagen intravenös <u>Nintedanib</u> 400 mg an den Tagen 2 bis 21 oral	<u>Docetaxel</u> 17,4 Zyklen <u>Nintedanib</u> 17,4 Zyklen	<u>Docetaxel</u> 1 <u>Nintedanib</u> 20
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	200 mg alle 21 Tage intravenös	17,4 Zyklen	1
Nivolumab	Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen	240 mg alle 14 Tage intravenös	26,1 Zyklen	1
Atezolizumab	Erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie	1.200 mg alle 21 Tage intravenös	17,4 Zyklen	1

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl

für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

^a: nab-Paclitaxel nur in Kombination mit Carboplatin

Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphomkinase, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor), KOF: Körperoberfläche; m: Meter; mg: Milligramm; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer); PD-L1: Programmed Death-Ligand 1, RET: Rearranged-during-transfection; TPS: Tumor Proportion Score

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-13 angegebenen Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels sowie der ZVT wurden den Fachinformationen entnommen (1–15). Die Fachinformationen enthalten keine Angaben zur maximalen Behandlungsdauer. Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was beispielsweise einer maximalen Anzahl von 17,4 Zyklen bei einer 3-wöchentlichen Dosierung entspricht.

Es ist anzumerken, dass in den verschiedenen Fachinformationen unterschiedliche Dosierungen von Cisplatin angegeben werden (1, 8). Für das vorliegende Dossier soll die Dosierung von 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Cisplatin als Bestandteil in einer Kombinationstherapie zugrunde gelegt werden, sofern in der Fachinformation des Kombinationspräparats keine abweichende Angaben gemacht werden (8).

Darüber hinaus ist festzuhalten, dass Behandlungen mit Carboplatin nicht für das Anwendungsgebiet zugelassen sind. Es liegt jedoch ein Beschluss des G-BA zur Änderung der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Off-Label-Use vor, wonach Carboplatin bei Patienten mit NSCLC verordnungsfähig ist, die ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie haben (16). Für eine Therapie mit Carboplatin in Kombination mit den hier dargestellten Kombinationspartnern empfiehlt der G-BA eine Dosierung von 500 mg/m² KOF bzw. einer Area under the Curve von 6.0 (16). Für das vorliegende Dossier wird eine Dosierung von 500 mg/m² KOF alle drei Wochen verwendet. Für die Kombinationsmedikamente wird jeweils die gleiche Dosierung wie für die Therapie mit Cisplatin zugrunde gelegt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pralsetinib	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht vorbehandelte Patienten, TPS \geq 50 %			
Pembrolizumab	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht- kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD- L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen bei Erwachsenen.	Zyklisch	17,4
Nicht vorbehandelte Patienten, TPS < 50 %			
<i>Kombinationstherapie Cisplatin oder Carboplatin mit Vinorelbin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder nab-Paclitaxel^a</i>			
Cisplatin	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht- kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie (TPS < 50 %)	Zyklisch	17,4
Carboplatin		Zyklisch	17,4
Vinorelbin		Zyklisch	34,8
Docetaxel		Zyklisch	17,4
Paclitaxel		Zyklisch	17,4
Pemetrexed		Zyklisch	17,4
nab-Paclitaxel		Zyklisch	52,1
<i>Kombinationstherapie Pembrolizumab mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin</i>			
Pembrolizumab	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht- kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie (TPS < 50 %)	Zyklisch	17,4
+ Pemetrexed		Zyklisch	17,4
Cisplatin		Zyklisch	17,4
Carboplatin		Zyklisch	17,4

Vorbehandelte Patienten			
Pemetrexed	Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie	Zyklisch	17,4
Docetaxel + Nintedanib (VARGATEF®)	Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie	<u>Docetaxel</u> Zyklisch <u>Nintedanib</u> Zyklisch	<u>Docetaxel</u> 17,4 <u>Nintedanib</u> 348
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Zyklisch	17,4
Nivolumab	Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen	Zyklisch	26,1
Atezolizumab	Erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie	Zyklisch	17,4
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: nab-Paclitaxel nur in Kombination mit Carboplatin.</p> <p>Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphomkinase, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor), KOF: Körperoberfläche; m: Meter; mg: Milligramm; nab: nanoparticle albumin bound, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer); PD-L1: Programmed Death-Ligand 1, RET: Rearranged-during-transfection; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pralsetinib	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden	365	400 mg entspricht 4*100 mg	146.000,0 mg (365*400 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht vorbehandelte Patienten, TPS \geq 50 %				
Pembrolizumab	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne	17,4	200 mg entspricht 2*100 mg	3.480,0 mg (17,4*200 mg)

	EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen			
Nicht vorbehandelte Patienten, TPS < 50 %				
<i>Kombinationstherapie Cisplatin oder Carboplatin mit Vinorelbin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder nab-Paclitaxel^a</i>				
Cisplatin	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie (TPS < 50 %)	17,4	80 mg/m ² * 1,90 m ² =, 152 mg entspricht 1*100 mg + 1*50 mg + 1*10 mg	2.784,0 mg (17,4*160 mg)
Carboplatin		17,4	500 mg/m ² * 1,90 m ² = 950 mg entspricht 2*450 mg + 1*50 mg	16.530,0 mg (17,4* 950 mg)
Vinorelbin		34,8	25 -30 mg/m ² * 1,90 m ² = 47,5- 57 mg entspricht 1*50 mg bzw. 1*50 mg + 1*10 mg	1.740,0 – 2.088,0 mg (34,8*50 mg – 34,8*60 mg)
Docetaxel		17,4	75 mg/m ² * 1,90 m ² = 142,5 mg entspricht 2*80 mg	2.784,0 mg (17,4*160,0 mg)
Paclitaxel		17,4	175 mg/m ² * 1,90 m ² = 332,5 mg entspricht 2*100 mg + 1*150 mg	6.090,0 mg (17,4*350,0 mg)
Pemetrexed		17,4	500 mg/m ² * 1,90 m ² = 950 mg entspricht 2*500 mg	17.400,0 mg (17,4*1000 mg)
nab-Paclitaxel			52,1	100 mg/m ² * 1,90 m ² = 190 mg entspricht 2*100 mg

<i>Kombinationstherapie Pembrolizumab mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin</i>				
Pembrolizumab	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie (TPS < 50 %)	17,4	200 mg entspricht 2*100 mg	3.480,0 mg (17,4*200 mg)
+ Pemetrexed		17,4	500 mg/m ² * 1,90 m ² = 950 mg entspricht 2*500 mg	17.400,0 mg (17,4*1000 mg)
Cisplatin		17,4	75 mg/m ² * 1,90 m ² = 142,5 mg entspricht 1*100 mg + 1*50 mg	2.610,0 mg (17,4*150 mg)
Carboplatin		17,4	500 mg/m ² * 1,90 m ² =, 950 mg entspricht 2*450 mg + 1*50 mg	16.530,0 mg (17,4* 950 mg)
Vorbehandelte Patienten				
Pemetrexed	Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie	17,4	500 mg/m ² * 1,90 m ² = 950 mg entspricht 2*500 mg	17.400,0 mg (17,4*1000 mg)
Docetaxel + Nintedanib (VARGATEF®)	Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom	<u>Docetaxel</u>	<u>Docetaxel</u>	<u>Docetaxel</u>
		17,4	75 mg/m ² * 1,90 m ² = 142,5 mg entspricht 2*80 mg	2.784,0 mg (17,4*160 mg)
		<u>Nintedanib</u>	<u>Nintedanib</u>	<u>Nintedanib</u>
		348	zweimal täglich 200 mg	139.200,0 mg (348*2*200 mg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	(NSCLC) mit Adenokarzinom -Histologie nach Erstlinien-chemotherapie		entspricht 2*2*100 mg	
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	17,4	200 mg entspricht 2*100 mg	3.480,0 mg (17,4*200 mg)
Nivolumab	Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert	26,1	240 mg entspricht 2*100 mg + 1*40 mg	6.264,0 mg (26,1*240 mg)
Atezolizumab	Erwachsene Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie	17,4	1.200 mg entspricht 1*1.200 mg	20.880,0 mg (17,4*1.200 mg)

^a: nab-Paclitaxel nur in Kombination mit Carboplatin.

Alle Angaben in m² bzw. mg/m² beziehen sich auf die Körperoberfläche (KOF).

Abkürzungen: KOF: Körperoberfläche, m: Meter, mg: Milligramm, nab: nanoparticle albumin bound, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer); PD-L1: Programmed Death-Ligand 1, RET: Rearranged-during-transfection, TPS: Tumor Proportion Score

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B.

IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch hängt von der Anzahl der verabreichten Zyklen bzw. der Therapiedauer, der Definition des Standardpatienten und der verbrauchten Menge in mg (ggf. in Abhängigkeit von der Körperoberfläche [m²]) ab.

Für Wirkstoffe, die individuell entsprechend dem Körpergewicht oder der KOF dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes berechnet (17). Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener 77,0 kg und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 172 cm. Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois die durchschnittliche KOF mit 1,90 m² berechnet (18):

$$KOF = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184 \quad (G = \text{Gewicht}, H = \text{Körpergröße})$$

$$KOF = 1,90 \text{ m}^2 \text{ (gerundet auf 2 Nachkommastellen).}$$

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde dem G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pralsetinib	10.108,12 € (Gavreto 100mg Kapseln 120 Stück ^d)	9.532,35€ [1,77 ^a , 574,00 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Pembrolizumab	3.037,06 € (Keytruda [®] Durchstechflasche, 25 mg/ml)	2.865,12 € [1,77 ^a , 170,17 ^b]
Cisplatin	17,26 € (Cisplatin Accord [®] Durchstechflasche, 10 mg/10 ml)	15,19 € [1,77 ^a , 0,30 ^b]
	47,46 € (Cisplatin [®] Neocorp [®] Durchstechflasche, 1 mg/ml, 50 mg)	41,08 € [1,77 ^a , 4,61 ^b]
	76,31 € (Cisplatin Accord [®] Durchstechflasche, 100 mg/100 ml)	71,44 € [1,77 ^a , 3,10 ^b]
Vinorelbin	156,44 € (Vinorelbin PhaRes [®] Durchstechflasche, 10 mg/ml)	136,27 € [1,77 ^a , 6,90 ^b , 11,50 ^c]
	38,63 € (Vinorelbin Accord [®] Durchstechflasche, 10 mg/ml)	35,55 € [1,77 ^a , 1,31 ^b]
Docetaxel	585,00 € (Docetaxel axios [®] Durchstechflasche, 20 mg/ml, 80 mg)	555,99 € [1,77 ^a , 27,24 ^b]
Paclitaxel	450,59 € (Paclitaxel Kabi [®] Durchstechflasche, 6 mg/ml, 150 mg)	427,96 € [1,77 ^a , 20,86 ^b]
	289,19 € (Paclitaxel PhaRes [®] Durchstechflasche, 100 mg)	274,22 € [1,77 ^a , 13,20 ^b]
Pemetrexed	601,47 € (Seacross Durchstechflasche 500 mg)	571,68 € [1,77 ^a , 28,02 ^b]
Carboplatin	34,38 € (Carboplatin Kabi [®] Durchstechflasche, 10 mg/ml, 50 mg/5 ml)	31,50 € [1,77 ^a , 1,11 ^b]

	227,97 € (Carboplatin Kabi® Durchstechflasche, 10 mg/ml, 450 mg/45 ml)	215,91 € [1,77 ^a , 10,29 ^b]
nab-Paclitaxel	429,09 € (Abraxane® Durchstechflasche, 5 mg/ml, 100 mg)	374,41 € [1,77 ^a , 52,91 ^b]
Nintedanib	2.761,03 € (Vargatef® 100 mg Weichkapseln, 120 Stück)	2.759,26 € [1,77 ^a]
Nivolumab	544,32 € (Opdivo® Durchstechflasche, 10 mg/ml, 40 mg)	513,02 € [1,77 ^a , 29,53 ^b]
	1.344,24 € (Opdivo® Durchstechflasche, 10 mg/ml, 100 mg)	1.268,66 € [1,77 ^a , 73,81 ^b]
Atezolizumab	4.128,95 € (Tecentriq® Durchstechflasche, 120 mg)	3.894,65 € [1,77 ^a , 232,53 ^b]
^a Apothekenrabatt (1,77 EUR; § 130 Abs. 1 SGB V) ^b Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel (§ 130a Abs. 1 SGB V) ^c Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (§130a Abs. 3b SGB V) ^d Darüber hinaus wird eine Packung mit 60 Tabletten angeboten, die jedoch für die weiteren Berechnungen nicht herangezogen wird, da der Preis pro Tablette gleich ist zur Packung mit 120 Tabletten. Stand: 15.09.2021 EUR: Euro, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm, ml: Milliliter, nab: nanoparticle albumin bound, SGB: Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) maßgeblich (19). Die Höhe des Rabatts durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel (§ 130 SGB V) beträgt 1,77 € (20). Zur Berechnung der Arzneimittelkosten wurden, sofern vorhanden und relevant, die entsprechenden Festbeträge berücksichtigt bzw. jeweils die wirtschaftlichste Packung herangezogen. Als Grundlage wurde die Lauer-Taxe verwendet, abgerufen am 28.09.2021 (Stand 15.09.2021). Ein möglicher Verwurf bei der Berechnung der Einzeldosierungen für einen Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m² wurde berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pralsetinib	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht vorbehandelte Patienten, TPS \geq 50 %				
Pembrolizumab	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17,4
Nicht vorbehandelte Patienten, TPS < 50 %				
<i>Kombinationstherapie Cisplatin oder Carboplatin mit Vinorelbin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder nab-Paclitaxel^a</i>				
Cisplatin	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie (TPS < 50 %)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Prä- und Posthydratation: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung	1	17,4
		Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Inf.-lsg., 37,5 g	1	17,4
		Voruntersuchung Tonschwellenaudiometrische	1	17,4

		Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)		
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	1	17,4
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17,4
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2	34,8
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	2	34,8
Docetaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17,4
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Orale Gabe: 20 mg Dexamethason	2	34,8
		Diphenhydramin (50 mg/Tag, i. v.)	1	17,4
		Cimetidin 300 mg/Tag, i. v.	1	17,4
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	1	17,4
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Zweimal tägliche orale Gabe: Dexamethason (2x 4 mg/Tag, oral)	3	52,2
		Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 – 1000 µg)	21	365

		Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1000 µg)	1	6
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17,4
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3	52,1
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	3	52,1
<i>Kombinationstherapie Pembrolizumab mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin</i>				
Pembrolizumab	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie (TPS < 50 %)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17,4
+ Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Zweimal tägliche orale Gabe: Dexamethason (2x 4 mg/Tag, oral)	3	52,2
		Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 – 1000 µg)	21	365
		Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1000 µg)	1	6
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17,4
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Prä- und Posthydratation: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung	1	17,4
		Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Inf.-lsg., 37,5 g	1	17,4
		Voruntersuchung Tonschwellenaudiometrische	1	17,4

		Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)		
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	1	17,4
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17,4
Vorbehandelte Patienten				
Pemetrexed	Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Zweimal tägliche orale Gabe: Dexamethason (2x 4 mg/Tag, oral)	3	52,2
		Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 – 1000 µg)	21	365
		Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1000 µg)	1	6
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17,4
<i>Kombinationstherapie Docetaxel mit Nintedanib</i>				
Docetaxel	Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17,4
+ Nintedanib (VARGATEF®)		-	-	-
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17,4

	vorheriger Chemotherapie			
Nivolumab	Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17,4
Atezolizumab	Erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17,4
<p>^a: nab-Paclitaxel nur in Kombination mit Carboplatin.</p> <p>Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphomkinase, EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor), i.v.: intravenös, KOF: Körperoberfläche; m: Meter; mg: Milligramm; nab: nanoparticle albumin bound, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer); PD-L1: Programmed Death-Ligand 1, RET: Rearranged-during-transfection; TPS: Tumor Proportion Score</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nachfolgend werden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die jeweiligen Therapien kurz beschrieben. Soweit nicht anders beschrieben, werden die zusätzlich notwendigen Leistungen der jeweiligen Fachinformation entnommen.

Pralsetinib

Bei der Therapie mit Pralsetinib fallen gemäß Fachinformation keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (14).

Pembrolizumab

Bei Pembrolizumab ist ein Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern fällig, und es muss die EBM-Ziffer 02100 (Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten) berücksichtigt werden (10).

Cisplatin

Für sämtliche Therapien mit Cisplatin sind mehrere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Neben dem Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung auch die Prä- und Posthydratation, die Prämedikation mit einer forcierten Diurese, sowie die tonschwellenaudiometrische Voruntersuchung und die Kosten einer praxisklinischen Betreuung von einer Dauer von mehr als 4 Stunden (1).

Vinorelbin

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei einer Therapie mit Vinorelbin umfassen die Kosten für den Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung sowie die mit einer Infusion der Dauer von mindestens 10 Minuten verbundenen Kosten (11).

Docetaxel

Bei der Therapie mit Docetaxel sind die Kosten für den Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung sowie die mit einer Infusion der Dauer von mindestens 10 Minuten verbundenen Kosten zu berücksichtigen (2).

Paclitaxel

Bei Therapien mit Paclitaxel fallen ebenfalls zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an: neben dem Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung auch die praxisklinische Betreuung von einer Dauer mit mehr als 2 Stunden, sowie an Tagen der Verabreichung von Paclitaxel die orale Gabe von Dexamethason, die intravenöse Verabreichung von Diphenhydramin und Cimetidin (7, 12).

Pemetrexed

Bei einer Behandlung mit Pemetrexed sind für die GKV neben den Kosten für eine Infusion von einer Dauer von mindestens 10 Minuten weitere zusätzlich notwendige Leistungen zu berücksichtigen: Es fällt der Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung an, zudem soll an Tagen der Pemetrexed-Behandlung zweimal Dexamethason (à 4 mg) gegeben werden, zusätzlich muss die tägliche orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350-1000 µg) sowie die intramuskuläre Injektion mit Vitamin B12 (1000 µg) berücksichtigt werden (9).

Carboplatin

Bei sämtlichen Therapien mit Carboplatin müssen die Kosten für den Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung sowie die mit einer Infusion der Dauer von mindestens 10 Minuten verbundenen Kosten berücksichtigt werden (6).

Nab-Paclitaxel

Bei der Therapie mit nab-Paclitaxel sind die Kosten für den Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung sowie die mit einer Infusion der Dauer von mindestens 10 Minuten verbundenen Kosten zu berücksichtigen (4).

Nintedanib

Bei der Verabreichung von Nintedanib (als Bestandteil einer Kombinationstherapie mit Docetaxel) sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen (3).

Nivolumab

Bei einer Therapie mit Nivolumab sind als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern sowie die Kosten für eine Infusion der Dauer von mindestens 10 Minuten zu berücksichtigen (5).

Atezolizumab

Für die Therapie von Atezolizumab ist ein Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern sowie die EBM-Ziffer 02100 (Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten) zu berücksichtigen (15).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) ¹	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	7,45 €
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) ¹	81,00 €
Voruntersuchung Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	16,24 €
Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	97,00 €
Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	49,28 €
¹ : Sonstige GKV-Leistung Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (21, 22)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab bzw. der Anlagenübersicht zur Hilfstaxe entnommen (21, 22). Darüber hinaus fallen wie in Tabelle 3-17 beschrieben bei Therapien mit Paclitaxel, Pemetrexed sowie Cisplatin weitere Kosten an, auf die im Folgenden genauer eingegangen werden soll.

Paclitaxel

Laut der Fachinformation von Paclitaxel müssen alle Patienten vor der Anwendung eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten erhalten (7). Die Prämedikation mit Dexamethason erfolgt bei oraler Gabe ca. 12 und 6 Stunden vor der Paclitaxel-Gabe mit einer Wirkstärke von jeweils 20 mg. Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistungen wird das Präparat von TAD Pharma GmbH (50*20 mg, PZN: 13721936, GKV-Preis: 116,84 €) herangezogen. Für die GKV entstehen somit Kosten von 4,67 € pro Paclitaxel-Gabe.

Daneben ist vor einer Gabe von Paclitaxel eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum durchzuführen. Hierzu zählt die intravenöse Verabreichung von Dimetinden (1 mg pro 10 kg

Körpergewicht pro Tag). Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistungen wird das Präparat der Pharmore GmbH herangezogen (Injektionslösung 5*4 mg, PZN: 14039916, GKV-Preis: 14,93 €). Mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg (17) werden zwei der Injektionslösungen pro Verabreichung benötigt, somit entstehen der GKV zusätzliche Kosten in Höhe von 5,97 €.

Des Weiteren ist gemäß Fachinformation als Prämedikation ein H₂-Antagonist erforderlich. Hier ist eine intravenöse Verabreichung von 300 mg Cimetidin, die 30-60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe zu geben ist, vorgesehen. Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird das Präparat von Ratiopharm herangezogen (H₂-Blocker-ratiopharm 200 mg/2 ml Injektionslösung, 10 Stück, PZN: 4109633, GKV-Preis: 19,03 €). Für eine Gabe von Cimetidin entstehen der GKV somit Kosten in Höhe von 3,81 €.

Insgesamt müssen neben den oben genannten Kosten für Paclitaxel somit auch noch weitere zusätzlichen Kosten für die GKV in Höhe von 14,45 € berücksichtigt werden.

Pemetrexed

Laut Fachinformation von Pemetrexed muss eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid erfolgen, was einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entspricht (9). Dabei ist Dexamethason am Tag vor der Gabe von Pemetrexed, am Tag der Verabreichung selbst sowie am Tag nach der Pemetrexed-Gabe zu verabreichen. Grundlage der Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistungen ist das Präparat von TAD Pharma GmbH (100*4 mg, PZN: 13754404, GKV-Preis: 77,50 €). Somit entstehen der GKV Kosten in Höhe von 1,55 € pro Verabreichung.

Daneben müssen zur Reduktion der Toxizität Patienten laut Fachinformation sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed mindestens fünf Dosen Folsäure erhalten, anschließend täglich eine orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 – 1000 µg) sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis. Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird das Präparat von Verla-Pharm Arzneimittel GmbH & Co. KG herangezogen (FOLVERLAN 0,4 mg Tabletten, 100 Stück, PZN: 1032982, GKV-Preis: 12,06 €). Je Behandlungstag sind 1 bis 3 Tabletten zu 0,4 mg einzusetzen, womit der GKV Kosten in Höhe von 0,12 bis 0,36 € entstehen.

Laut Fachinformation benötigen die behandelten Patienten eine intramuskuläre Injektion mit Vitamin B₁₂ (1000 µg) in der Woche vor der ersten Dosis von Pemetrexed sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus. Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung werden hier der Kosten einer Injektion des Präparats der MIBE GmbH herangezogen (VITAMIN B₁₂ 1.000 µg Inject Jenapharm Ampullen, 10 Stück, PZN: 7146994, GKV-Preis: 6,66 €). Somit sind pro Ampulle Kosten in Höhe von 0,67 € zu veranschlagen.

Insgesamt sind bei der Therapie mit Pemetrexed somit neben den oben genannten Kosten noch zusätzliche Kosten in Höhe von 2,34 bis 2,58 € zu berücksichtigen.

Cisplatin

Gemäß Fachinformation ist vor und nach der Anwendung von Cisplatin für eine ausreichende Hydrierung zu sorgen (8). Etwa zwei bis zwölf Stunden vor der Anwendung von Cisplatin ist eine Prähydratation über eine intravenöse Infusion von 100-200 ml einer isotonischen Kochsalzlösung (0,9 %) pro Stunde über einen Zeitraum von 6 bis 12 Stunden notwendig. Nach der Anwendung von Cisplatin ist eine intravenöse Infusion von weiteren 2 Litern mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 100-200 ml pro Stunde über einen Zeitraum von 6 bis 12 Stunden notwendig. Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von 2,6 bis 4,4 Litern Kochsalzlösung, die zur Prä- und Posthydratation notwendig ist. Für die zu applizierende Menge werden die Kochsalzlösungen von DEMO Pharmaceuticals GmbH (10*500 ml, PZN: 10275241, GKV-Preis: 20,26 €, sowie 10*1000 ml, PZN: 10275258, GKV-Preis: 32,58 €) herangezogen. Es werden je nach Menge 3 Beutel à 1000 ml oder 4 Beutel à 1000 ml plus 1 Beutel mit 500 ml benötigt. Die Kosten für die GKV belaufen sich somit auf 9,77 € bis 15,06 €.

Daneben ist laut Fachinformation von Cisplatin eine forcierte Diurese zu veranlassen, wenn die zu verabreichenden Cisplatin-Dosen über 60 mg/m^2 KOF liegen (8). Die forcierte Diurese erfolgt durch die intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %ige Lösung. Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird die Mannitol-Infusionslösung von Serumwerk Bernburg (10*500 ml, PZN: 7511123, GKV-Preis: 94,64 €) herangezogen, womit für die GKV zusätzliche Kosten für die forcierte Diurese von 9,46 € entstehen.

Somit müssen bei der Gabe von Cisplatin neben den oben genannten Kosten noch weitere zusätzliche Kosten in Höhe von 19,23 bis 24,52 € berücksichtigt werden.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pralsetinib	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht vorbehandelte Patienten, TPS \geq 50 %			
Pembrolizumab	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen bei Erwachsenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63 €
		Summe der zusätzlichen GKV-Leistungen	1.365,03 €
Nicht vorbehandelte Patienten, TPS < 50 %			
<i>Kombinationstherapie Cisplatin oder Carboplatin mit Vinorelbin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder nab-Paclitaxel^a</i>			
Cisplatin	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie (TPS < 50 %)	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Prä- und Posthydratation: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung	170,00 – 262,04 €
		Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Inf.-lsg., 37,5 g	164,60 €
		Voruntersuchung Tonschwellenaudiometrie	282,58 €

	ische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	
	Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM- Ziffer: 01511)	1.687,80 €
	Summe der zusätzlichen GKV- Leistungen	3.714,38 – 3.806,42 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
	Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63 €
	Summe der zusätzlichen GKV- Leistungen	1.539,03 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.818,80 €
	Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	259,26 €
	Summe der zusätzlichen GKV- Leistungen	3.078,06 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
	Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63 €
	Summe der zusätzlichen GKV- Leistungen	1.539,03 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
	Orale Gabe: 20 mg Dexamethason	81,26 €

	Diphenhydramin (50 mg/Tag, i. v.)	103,88 €
	Cimetidin (300 mg/Tag, i. v.)	66,29 €
	Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM- Ziffer: 01510)	857,47 €
	Summe der zusätzlichen GKV- Leistungen	2.518,30 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
	Zweimal tägliche orale Gabe: Dexamethason (2x 4 mg/Tag, oral)	80,91 €
	Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 – 1000 µg)	43,80 – 131,40 €
	Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1000 µg)	24,12 €
	Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63 €
	Summe der zusätzlichen GKV- Leistungen	1.687,86 – 1.775,46 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.220,10 €
	Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	388,15 €
	Summe der zusätzlichen GKV- Leistungen	4.608,25 €

<i>Kombinationstherapie Pembrolizumab mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin</i>			
Pembrolizumab	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie (TPS < 50)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		PD-L1-Testung (Biomarker)	39,49 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63 €
		Summe der zusätzlichen GKV-Leistungen	1.404,52€
+ Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Zweimal tägliche orale Gabe: Dexamethason (2*4 mg/Tag, oral)	80,91 €
		Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 – 1000 µg)	43,80 – 131,40 €
		Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1000 µg)	24,12 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63 €
		Summe der zusätzlichen GKV-Leistungen	1.687,86 – 1775,46€
		Cisplatin	
Prä- und Posthydratation: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung	170,00 – 262,04 €		
Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Inf.-lsg., 37,5 g	164,60 €		
Voruntersuchung Tonschwellenaudiometr	282,58 €		

		ische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	1.687,80 €
		Summe der zusätzlichen GKV-Leistungen	3.714,38 – 3.806,42 €
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63 €
		Summe der zusätzlichen GKV-Leistungen	1.539,03 €
Vorbehandelte Patienten			
Pemetrexed	Behandlung in Zweitlinien-therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Zweimal tägliche orale Gabe: Dexamethason (2*4 mg/Tag, oral)	80,91 €
		Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 – 1000 µg)	43,80 – 131,40 €
		Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1000 µg)	24,12 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63 €
		Summe der zusätzlichen GKV-Leistungen	1.687,86 – 1.775,46€
<i>Kombinationstherapie Docetaxel mit Nintedanib</i>			
Docetaxel	Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €

	oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach	Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63 €
		Summe der zusätzlichen GKV-Leistungen	1.539,03 €
+ Nintedanib	Erstlinienchemotherapie	-	-
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63 €
		Summe der zusätzlichen GKV-Leistungen	1.365,03 €
Nivolumab	Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63 €
		Summe der zusätzlichen GKV-Leistungen	1.365,03 €
Atezolizumab	Erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63 €
		Summe der zusätzlichen GKV-Leistungen	1.365,03 €
<p>a: nab-Paclitaxel nur in Kombination mit Carboplatin. EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Inf.-Lsg.: Infusionslösung, i.v.: intravenös, mg: Milligramm, nab: nanoparticle albumin bound, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer), PD-L1: Programmed Death-Ligand 1, TPS: Tumor Proportion Score</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pralsetinib (Gavreto)	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RET-Fusionspositivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden	115.976,93€			115.976,93€
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht vorbehandelte Patienten, TPS ≥ 50 %					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1	99.706,18 €	129,63 €	1.235,40 €	101.071,21 €

	exprimierende Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen.				
Nicht vorbehandelte Patienten, TPS < 50 %					
<i>Kombinationstherapie Cisplatin mit Vinorelbin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed</i>					
Cisplatin (Accord/NeoCorp®) 152,0 mg	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie (TPS < 50 %)	2.222,15 €	2.304,98 – 2.397,02 €	1.409,40 €	5.936,53 – 6.028,58 €
Vinorelbin (PhaRes, Ratiopharm®)		+ 4.742,20 – 5.979,34 €	+ 259,26 €	+ 2.818,80 €	Kombination: 13.756,79 – 15.085,97 €
Paclitaxel (Kabi/PhaRes)		+ 16.989,36 €	+ 1.108,90 €	+ 1.409,40 €	Kombination: 25.444,19 – 25.536,24 €
Cisplatin (Accord/NeoCorp®) 142,5 mg		1.957,84 €	2.304,98 – 2.397,02 €	1.409,40 €	5.672,22 – 5.764,26
Docetaxel (Axios)		+ 19.348,45 €	+ 129,63 €	+ 1.409,40 €	Kombination: 26.559,71 – 26.651,75 €
Pemetrexed (Seacross)		+ 19.894,46 €	+ 258,36 – 345,96 €	+ 1.409,40 €	Kombination 27.234,45 – 27.414,10 €
<i>Kombinationstherapie Carboplatin mit Vinorelbin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin (Kabi)	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie (TPS < 50 %)	8.061,77 €	129,63 €	1.409,40 €	9.600,80 €
Vinorelbin (PhaRes, Ratiopharm®)		+ 4.742,20 – 5.979,34 €	+ 259,26 €	+ 2.818,80 €	Kombination 17.421,05 – 18.658,19 €
Docetaxel (Axios)		+ 19.348,45 €	+ 129,63 €	+ 1.409,40 €	Kombination 30.488,28 €
Paclitaxel (Kabi/PhaRes)		+ 16.989,36 €	+ 1.108,90 €	+ 1.409,40 €	Kombination 29.108,46 €
Pemetrexed (Seacross)		+ 19.894,46 €	+ 258,36 – 345,96 €	+ 1.409,40 €	Kombination 31.163,02 – 31.250,62 €

nab-Paclitaxel (ABRAXANE [®])		+ 39.013,52 €	+ 388,15 €	+ 4.220,10 €	Kombination 53.222,57 €
<i>Kombinationstherapie Pembrolizumab mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin</i>					
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie (TPS < 50 %)	99.706,18 €	129,63€	1.235,40 €	101.071,21 €
+ Pemetrexed (ALIMTA [®])		+ 19.894,46 €	+ 258,36 – 345,96 €	+ 1.409,40 €	Pembrolizumab plus Pemetrexed 122.633,43 – 122.721,03 €
Cisplatin (Accord/Neocorp [®])		+ 1.957,85 €	+ 2.304,98 – 2.397,02 €	+ 1.409,40 €	Kombination 128.305,66 – 128.485,30 €
Carboplatin (Kabi)		+ 8.061,77 €	+ 129,63 €	+ 1.409,40 €	Kombination 132.234,23 – 132.321,83 €
Vorbehandelte Patienten					
Pemetrexed (ALIMTA [®])	Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie	19.894,46 €	258,36 – 345,96 €	1409,40 €	21.562,22 – 21.649,82 €
Docetaxel (Axios) + Nintedanib (VARGATEF [®])	Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach	<u>Docetaxel</u> 19.348,45 €	<u>Docetaxel</u> 129,63 €	<u>Docetaxel</u> 1.409,40 €	<u>Docetaxel</u> 20.887,48 €
		<u>Nintedanib</u> 32.007,42 €	<u>Nintedanib</u> -	<u>Nintedanib</u> -	<u>Nintedanib</u> 32.007,42 €
					Kombination 52.894,90 €

	Erstlinien-chemotherapie				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	99.706,18 €	129,63 €	1.235,40 €	101.071,21 €
Nivolumab (OPDIVO®)	Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert	79.613,87 €	129,63 €	1.235,40 €	80.978,90 €
Atezolizumab (TECENTRIQ®)	Erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie.	67.766,91 €	129,63 €	1.235,40 €	69.131,94 €
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, Quellen: (23, 24)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Therapie des fortgeschrittenen NSCLC ist stark im Wandel. Dies ist vor allem durch die Identifikation molekulargenetischer Subtypen des NSCLC bedingt, die zielgerichtet behandelt werden können. Erst seit diesem Jahr steht für Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC eine zielgerichtete Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Selpercatinib ist für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, zugelassen (25). Die Zulassung für Pralsetinib umfasst alle erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden (14).

Im Folgenden werden Faktoren dargestellt, die den Versorgungsanteil von Pralsetinib beeinflussen.

Eine Voraussetzung für die Therapie mit RET-Inhibitoren wie Pralsetinib ist die molekularbiologische Testung auf eine RET-Genfusion. Die Testung ist vor Beginn der Behandlung obligat (14). Aufgrund der Tatsache, dass erst vor Kurzem ein RET-Inhibitor für Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC zugelassen wurde, erfolgt noch keine regelhafte Testung der Patienten mit NSCLC (26). Da jedoch im Bereich des NSCLC weitere zielgerichtete Medikamente für molekulargenetische Subtypen mit Alterationen von ALK, BRAF, EGFR oder ROS1 zu Verfügung stehen, ist davon auszugehen, dass die Testung eines weiteren Markers rasch etabliert werden kann. Dennoch zeigen die Auswertungen des CRISP Registers auch, dass keine 100 %-ige Testrate zu erreichen ist. Für die bereits lange etablierten Biomarker ALK, BRAF, EGFR und ROS1 beim Nicht-Plattenepithel NSCLC lag die Testrate im Jahr 2020 im Bereich von 71 – 76 % (26).

Des Weiteren werden aktuell randomisierte Studien mit RET-Inhibitoren in der Erstlinienbehandlung des RET-Fusions-positiven NSCLC durchgeführt, so dass ein Teil der Patienten in den kommenden Jahren innerhalb klinischer Studien und nicht in der Regelversorgung behandelt werden wird. An den vergleichenden Studien zu Selpercatinib und Pralsetinib für nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC nehmen in Deutschland 18 Zentren teil (27, 28).

Laut Fachinformation liegen für Pralsetinib neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Darreichungsform keine weiteren Kontraindikationen vor (14).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch einen Teil der Behandlung erhalten haben.

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Pralsetinib überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird. Die Applikation erfolgt in oraler Form und die Patienten benötigen in der Regel keine stationäre Versorgung.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der genannten Faktoren ist davon auszugehen, dass der Versorgungsanteil deutlich geringer ausfallen wird, als in Abschnitt 3.2.3 angegeben. Dies hat zur Folge, dass auch die Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt für Pralsetinib geringer sein werden als in den Angaben in Abschnitt 3.3.5. Die Dynamik in der Therapie des RET-Fusions-positiven NSCLC und den beschriebenen Faktoren hat zur Folge, dass Quellen zu den einzelnen Parametern nicht verfügbar bzw. schnell überholt sind und derzeit keine zuverlässige Aussage für die zukünftige Versorgungssituation mit Pralsetinib ermöglichen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen für die Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.6 wurden hauptsächlich den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel entnommen (1–15). Darüber hinaus basieren die Angaben zur Therapie mit Carboplatin auf dem Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use (16).

Die Kosten der Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe (Stand 15.09.2021) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V, § 130a SGB V und § 130b SGB V bestimmt. Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM entnommen (21).

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und der durchschnittlichen Körpergröße wurden dem aktuellen Mikrozensus des Statistischen Bundesamts entnommen (17).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Accord Healthcare Limited. Cisplatin Accord 1 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand April 2015; 2015 [Stand: 28.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2018-06/FI_Cisplatin_Stand%20042015.pdf.
2. axios Pharma GmbH. Docetaxel axios 20 mg/ml: Stand März 2014; 2014 [Stand: 28.09.2021]. Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/80521.pdf.
3. Boehringer Ingelheim International GmbH. Vargatef® Weichkapseln: Stand April 2021; 2021 [Stand: 28.09.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021070>.
4. Bristol-Myers Squibb Pharma EIGG. Abraxane® 5 mg/ml, Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion: Stand April 2021; 2021 [Stand: 28.09.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012534>.
5. Bristol-Myers Squibb Pharma EIGG. OPDIVO® 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand August 2021; 2021 [Stand: 28.09.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022541>.
6. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Carboplatin Kabi 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Februar 2020; 2020 [Stand: 28.09.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014209>.

7. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2020; 2020 [Stand: 28.09.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012010>.
8. Hexal AG. Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand März 2020; 2020 [Stand: 28.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51012978_spc_it-1599743915.pdf.
9. Lilly Deutschland GmbH. ALIMTA®: Stand April 2020; 2020 [Stand: 28.09.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008614>.
10. MSD Sharp & Dohme GmbH. KEYTRUDA® 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand August 2021; 2021 [Stand: 28.09.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021480>.
11. Pharma Resources GmbH. Vinorelbin PhaRes 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand April 2015; 2015 [Stand: 28.09.2021]. Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/70586.pdf.
12. Pharma Resources GmbH. Paclitaxel PhaRes 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Januar 2017; 2017 [Stand: 28.09.2021]. Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/85996.pdf.
13. ratiopharm GmbH. Vinorelbin-ratiopharm® Vinorelbin-ratiopharm® 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand März 2017; 2017 [Stand: 28.09.2021]. Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/75818.pdf.
14. Roche Registration GmbH. Fachinformation: GAVRETO, Stand November 2021.
15. Roche Registration GmbH. Tecentriq® 1.200 mg: Stand September 2021; 2021 [Stand: 28.09.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021700>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) [Stand: 29.10.2021].
17. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung: 2017: Erscheinungsfolge: vierjährlich; 2018 [Stand: 14.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
18. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5):303-11; discussion 312-3.
19. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 18 Absatz 9 des Gesetzes vom 19. Mai 2020 (BGBl. I S. 1018) geändert worden ist: Zuletzt

- geändert durch Art. 18 G v.19.5.2020 I 1018; 2020 [Stand: 14.10.2021]. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf.
20. GKV Spitzenverband. Deutscher Apothekerverband e.V: Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013; 2013 [Stand: 15.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf.
 21. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 4. Quartal 2021: Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); 2021 [Stand: 14.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2021.pdf.
 22. GKV Spitzenverband. Anlagenübersicht zur Hilfstaxe: Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Teil 2: Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern.; 2021 [Stand: 29.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20210215_Anlage_3_16.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf.
 23. Roche Registration GmbH. Berechnungen zu den Jahrestherapiekosten, nicht vorbehandelte Patienten.
 24. Roche Registration GmbH. Berechnungen zu den Jahrestherapiekosten, vorbehandelte Patienten.
 25. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Retsevmo® 40 mg/ 80 mg Hartkapseln: Stand Juni 2021; 2021 [Stand: 19.10.2021]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023262>.
 26. iOMEDICO AG. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients - AIO-TRK-0315: Interim analysis 2020, Database cut 30.06.2020, Roche Pharma AG; 2020.
 27. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of RET Fusion-Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT04222972, BO42864; 2021 [Stand: 29.09.2021]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04222972>.
 28. Loxo Oncology, Inc., Eli Lilly and Company. LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy With or Without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: NCT04194944, 17479; 2021 [Stand: 29.09.2021]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04194944>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem deutschen European Public Assessment Report – Product Information (EPAR-PI) Anhang I (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) bzw. der Fachinformation zu Gavreto entnommen (1, 2). Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

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.

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. In Tabelle 3-21 sind empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen angegeben.

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisanpassungen für Gavreto bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung (<i>interstitial lung disease, ILD</i>)	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.

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
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.
	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.
^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 3-22 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 3-22: 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 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 [upper limit of normal, ULN] und 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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pneumonitis/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).

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 abbrechen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hämorrhagische 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 abbrechen (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 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 (EKGs) 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 abbrechen (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 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 Wechselwirkungen

Pharmakokinetische 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 Plasmakonzentrationen 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 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 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

• Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird (3).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-23: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Pneumonitis	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p><u>Fachinformation:</u> Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</p> <p><u>Packungsbeilage:</u> Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Einnahme von Gavreto beachten? Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?</p> <p>Empfehlung zu Dosisunterbrechung, Dosisreduktion und Abbruch in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</p> <p>Empfehlung, dass Gesundheitsdienstleister ihren</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Darstellung kumulierter Daten in Periodic Safety Update Report, PSUR/ Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PBRER.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>

	<p>Patienten raten, neue oder sich verschlimmernde Atemwegssymptome sofort zu melden.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	
Hypertonie	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <u>Fachinformation:</u> Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</p> <p><u>Packungsbeilage:</u> Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Einnahme von Gavreto beachten? Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?</p> <p>Empfehlung zu Dosisunterbrechung, Dosisreduktion und Abbruch in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</p> <p>Hinweis zur Überwachung in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation</p> <p>Empfehlung, bei unkontrollierter Hypertonie keine Behandlung zu beginnen.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Darstellung kumulierter Daten in PSUR/PBRER.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>
Blutung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <u>Fachinformation:</u> Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</p> <p><u>Packungsbeilage:</u></p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Darstellung kumulierter Daten in PSUR/PBRER.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>

	<p>Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Einnahme von Gavreto beachten? Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?</p> <p>Empfehlung zu Dosisunterbrechung, Dosisreduktion und Abbruch in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	
Erhöhte Transaminasewerte	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <u>Fachinformation:</u> Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</p> <p>Empfehlung zu Dosisunterbrechung, Dosisreduktion und Abbruch in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</p> <p>Hinweis zur Überwachung</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Darstellung kumulierter Daten in PSUR/PBRER.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Das Risiko wird in der Studie GP43163 bei gesunden und lebergeschädigten Probanden bewertet.</p>
Embryo-fetale Toxizität	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <u>Fachinformation:</u> Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p><u>Packungsbeilage:</u> Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Einnahme von Gavreto beachten?</p> <p>Hinweise zur Verwendung von Verhütungsmitteln in den Abschnitten 4.4 und 4.6 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Packungsbeilage</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Darstellung kumulierter Daten in PSUR/PBRER.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>

	<p>Hinweis zur Vermeidung der Behandlung im Falle einer Schwangerschaft</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	
Schwere Infektionen	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <u>Fachinformation:</u> Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</p> <p>Empfehlung zu Dosisanpassung und Abbruch in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Darstellung kumulierter Daten in PSUR/PBRER.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>
QT-Verlängerung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <u>Fachinformation:</u> Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.5: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Darstellung kumulierter Daten in PSUR/PBRER.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <u>Fachinformation:</u> Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 5.2: Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Empfehlung zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Darstellung kumulierter Daten in PSUR/PBRER.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie GP43163 geplant; finale Protokolleinreichung Mai 2021</p>

	<p>Hinweis zur Vermeidung der Behandlung bei schweren Leberfunktionsstörungen</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	
Arzneimittelwechselwirkungen	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <u>Fachinformation:</u> Die folgenden Abschnitte enthalten Empfehlungen zum Risikomanagementansatz:</p> <p>Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.5: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Abschnitt 5.2: Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>„Dosisanpassung bei Anwendung mit starken Cytochrom-P-450 (CYP)3A4-Inhibitoren oder kombinierten P-Glykoprotein (P gp)-Inhibitoren und starken CYP3A4-Inhibitoren“, „Dosisanpassung bei Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren“, „Arzneimittelwechselwirkungen“, und „Starke CYP3A4-Inhibitoren oder kombinierte P gp- und starke CYP3A4-Inhibitoren“ und Vermeidung von „Sensitive[n] CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, P gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1-, MATE1- und MATE2-K-Substrate[n] mit enger therapeutischer Breite“</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Darstellung kumulierter Daten in PSUR/PBRER.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie GP43162 geplant; finale Protokolleinreichung Mai 2021</p>
Abkürzungen: PBRER: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PSUR: Periodic Safety Update Report		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: EPAR, Risk-Management-Plan (EU-RMP als Teil des EPARs), die Fachinformation und die (deutsche) Produktinformation von Gavreto (1–4).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Roche Registration GmbH. EPAR Produktinformation GAVRETO; 2021.
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation: GAVRETO, Stand November 2021.
3. European Medicines Agency. Assessment Report GAVRETO; 2021.
4. Roche Registration GmbH. Assessment Report GAVRETO: EU Risk Management Plan; 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend	-	-

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand vom November 2021 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation: GAVRETO, Stand November 2021.