



IQWiG-Berichte – Nr. 1315

**Pralsetinib  
(RET-Fusions-positives  
NSCLC) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-168  
Version: 1.0  
Stand: 11.03.2022

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Pralsetinib (RET-Fusions-positives NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

14.12.2021

## Interne Auftragsnummer

A21-168

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Jörg Trojan, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Erika Baumbach
- Moritz Felsch
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Dominik Schierbaum
- Sonja Schiller
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

### **Schlagwörter**

Pralsetinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Pralsetinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>11</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>14</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>14</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>17</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	18
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	18
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>24</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	26
3.2.2 Verbrauch .....	26
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	27
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	27
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	28
3.2.6 Versorgungsanteile .....	29
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>30</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>30</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>30</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>32</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>33</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>38</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>48</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>53</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....</b>	<b>54</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pralsetinib.....	3
Tabelle 3: Pralsetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pralsetinib.....	9
Tabelle 5: Pralsetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	15
Tabelle 6: Pralsetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	30
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	32
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	33

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	19

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AUC	Area under the Curve
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GOP	Gebührenordnungsposition
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MTC	Medullary Thyroid Cancer (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
NSCLC	Non small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RET	Rearranged During Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control



## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pralsetinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pralsetinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pralsetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pralsetinib (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50$ % der Tumorzellen; Erstlinientherapie	Pembrolizumab als Monotherapie
2	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50$ % der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin oder Carboplatin<sup>b</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie<sup>d</sup> oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>f</sup></li> </ul>
3	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin oder Carboplatin<sup>b</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>f</sup></li> </ul>
4	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel<sup>g</sup> oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>h</sup> oder</li> <li>▪ Nivolumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab<sup>i</sup> oder</li> <li>▪ Atezolizumab oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>j</sup></li> </ul>

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pralsetinib (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
5	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben und dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Pralsetinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb Best supportive Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>b. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>c. Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)</p> <p>d. nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen und bei nicht plattenepithelialer Histologie</p> <p>e. nur bei plattenepithelialer Histologie</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (PD-L1 Expression <math>\geq 1</math> % der Tumorzellen)</p> <p>j. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1;</p>		

Der pU folgt bei der Formulierung seiner Fragestellungen und der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dem G-BA nur zum Teil:

Für Fragestellung 1 (Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC mit einer Programmed Cell Death-Ligand 1 [PD-L1]-Expression  $\geq 50$  % der Tumorzellen; Erstlinientherapie) folgt der pU dem G-BA und benennt Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (Fragestellung 1a des pU).

Bei Fragestellung 2 (Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $< 50$  % der Tumorzellen; Erstlinientherapie) folgt der pU dem G-BA eingeschränkt und benennt nur einen Teil der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Fragestellung 1b des pU).

Die Fragestellungen 3 bis 5 des G-BA bearbeitet der pU nicht separat, sondern betrachtet die vorbehandelten Patientinnen und Patienten, abweichend von der Festlegung des G-BA, gemeinsam (Fragestellung 2 des pU). Der pU benennt für alle vorbehandelten Patientinnen und Patienten, unabhängig von der Vortherapie, einen Teil der vom G-BA für Fragestellung 4 festgelegten Vergleichstherapien.

Die Abweichungen des pU bleiben ohne Konsequenz für die vorliegende Bewertung, da der pU keine geeignete Evidenz für Pralsetinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### **Ergebnisse**

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten oder adjustierten indirekten Vergleich von Pralsetinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Allerdings wurde die für Fragestellung 2 potenziell relevante laufende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) AcceleRET Lung identifiziert, in die nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem RET-Fusions-positivem NSCLC eingeschlossen wurden, die entweder eine Behandlung mit Pralsetinib oder eine platinbasierte Chemotherapie mit oder ohne Pembrolizumab erhielten. Ergebnisse der Studie liegen noch nicht vor.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz***

Da der pU keine RCTs für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche identifiziert, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Pralsetinib durch und legt Ergebnisse der 1-armigen Studie ARROW vor. Eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch. Stattdessen zieht er für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien Daten aus der RCT IMpower132 heran. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU wurden keine zusätzlichen, potenziell relevanten, weiteren Untersuchungen zu Pralsetinib identifiziert. Die Vollständigkeit des Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht überprüft.

Bei der Studie ARROW handelt es sich um eine 1-armige Studie, in die Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) oder anderen RET-alterierten soliden Tumoren eingeschlossen werden. Die Patientinnen und Patienten werden einmal täglich in 4-wöchigen Zyklen mit Pralsetinib behandelt.

### ***Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung***

Die vom pU vorgelegten Daten sind aus den folgenden Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pralsetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen:

- Aufgrund des 1-armigen Studiendesigns ist auf Basis der Studie ARROW keine Ableitung eines Zusatznutzens von Pralsetinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.
- Der pU führt keine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen für die Vergleichstherapie durch. Für seinen angestrebten Vergleich unter Anwendung von Propensity Score Analysen zieht der pU für die Vergleichsseite die Studie IMpower132 heran. Der Studienpool des pU für die weiteren Untersuchungen ist aufgrund der fehlenden Informationsbeschaffung aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch potenziell unvollständig.
- Der pU führt die Propensity Score Analysen nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben durch und stellt die Ergebnisse lediglich ergänzend dar. Ergebnisse für Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen legt er nur für die Studie ARROW vor. Die für den Vergleich der Studien ARROW und IMpower132 vorgelegten Ergebnisse sind damit unvollständig.
- Unabhängig von diesen Mängeln liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

Zusammenfassend liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Pralsetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden, keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pralsetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pralsetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pralsetinib.

Tabelle 3: Pralsetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50$ % der Tumorzellen; Erstlinientherapie	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50$ % der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin oder Carboplatin<sup>b</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie<sup>d</sup> oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>f</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin oder Carboplatin<sup>b</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>e</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
4	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel<sup>g</sup> oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>h</sup> oder</li> <li>▪ Nivolumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab<sup>i</sup> oder</li> <li>▪ Atezolizumab oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>j</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
5	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Pralsetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben und dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Pralsetinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb Best supportive Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>b. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>c. Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)</p> <p>d. nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und bei nicht plattenepithelialer Histologie</p> <p>e. nur bei plattenepithelialer Histologie</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (PD-L1 Expression <math>\geq 1</math> % der Tumorzellen)</p> <p>j. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pralsetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pralsetinib (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50$ % der Tumorzellen; Erstlinientherapie	Pembrolizumab als Monotherapie
2	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50$ % der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin oder Carboplatin<sup>b</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie<sup>d</sup> oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>f</sup></li> </ul>
3	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin oder Carboplatin<sup>b</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>f</sup></li> </ul>
4	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel<sup>g</sup> oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>h</sup> oder</li> <li>▪ Nivolumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab<sup>i</sup> oder</li> <li>▪ Atezolizumab oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>j</sup></li> </ul>
5	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pralsetinib (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben und dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Pralsetinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb Best supportive Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>b. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>c. Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)</p> <p>d. nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen und bei nicht plattenepithelialer Histologie</p> <p>e. nur bei plattenepithelialer Histologie</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (PD-L1 Expression <math>\geq 1</math> % der Tumorzellen)</p> <p>j. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>		

Der pU folgt bei der Formulierung seiner Fragestellungen und der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dem G-BA nur zum Teil:

Für Fragestellung 1 (Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  % der Tumorzellen; Erstlinientherapie) folgt der pU dem G-BA und benennt Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (Fragestellung 1a des pU).

Bei Fragestellung 2 (Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $< 50$  % der Tumorzellen; Erstlinientherapie) folgt der pU dem G-BA eingeschränkt und benennt nur einen Teil der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Fragestellung 1b des pU).

Die Fragestellungen 3 bis 5 des G-BA bearbeitet der pU nicht separat, sondern betrachtet die vorbehandelten Patientinnen und Patienten, abweichend von der Festlegung des G-BA, gemeinsam (Fragestellung 2 des pU). Der pU benennt für alle vorbehandelten Patientinnen und Patienten, unabhängig von der Vortherapie, einen Teil der vom G-BA für Fragestellung 4 festgelegten Vergleichstherapien.

Die Abweichungen des pU bleiben ohne Konsequenz für die vorliegende Bewertung, da der pU keine geeignete Evidenz für Pralsetinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Da für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen verwertbare Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung aller 5 Fragestellungen nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen (siehe Abschnitte 2.3, 2.4 und 2.5).

### **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Pralsetinib (Stand zum 04.10.2021)
- bibliografische Recherchen zu Pralsetinib (letzte Suche am 04.10.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pralsetinib (letzte Suche am 04.10.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pralsetinib (letzte Suche am 04.10.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- bibliografische Recherche zu Pralsetinib (letzte Suche am 28.12.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

### **Direkter Vergleich**

Aus seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU für die vorliegende Nutzenbewertung keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Pralsetinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch durch die Vollständigkeitsprüfung wurde keine direkt vergleichende RCT identifiziert.

Allerdings wurde die für Fragestellung 2 potenziell relevante laufende RCT AcceleRET Lung [3] identifiziert, in die nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem RET-Fusions-positivem NSCLC eingeschlossen wurden, die entweder eine Behandlung mit Pralsetinib oder eine platinbasierte Chemotherapie mit oder ohne Pembrolizumab erhielten. Ergebnisse der Studie liegen noch nicht vor.

### **Weitere Untersuchungen**

Da der pU keine RCTs für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche identifiziert, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Pralsetinib durch und legt Ergebnisse der 1-armigen Studie ARROW [4] vor. Eine

Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch. Stattdessen zieht er für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien Daten aus einer RCT heran, für die ihm individuelle Patientendaten vorliegen.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU wurden keine zusätzlichen, potenziell relevanten, weiteren Untersuchungen zu Pralsetinib identifiziert. Die Vollständigkeit des Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht überprüft.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pralsetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

### **Vom pU vorgelegte Evidenz**

#### ***Studie ARROW***

Bei der Studie ARROW handelt es sich um eine 1-armige Studie, in die Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) oder anderen RET-alterierten soliden Tumoren eingeschlossen wurden. In Phase I der Studie wurde die Dosis von Pralsetinib eskaliert, in Phase II erhalten die Patientinnen und Patienten 400 mg Pralsetinib einmal täglich in 4-wöchigen Zyklen. Die Patientinnen und Patienten werden bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder zum Abbruch der Therapie behandelt. Abhängig von der Art der Vorbehandlung (keine Vorbehandlung, platinbasierte Vorbehandlung oder spezifische Vorbehandlung), Herkunft der Patientinnen und Patienten (China oder Rest der Welt) und Art des Tumors (NSCLC, MTC, andere) gibt es in der Studie 9 Kohorten, von denen 3 Patientinnen und Patienten mit NSCLC umfassen:

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

Ko-primäre Endpunkte der Studienphase II sind die objektive Ansprechrate und die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben und Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Studie ARROW ist noch laufend.

Der pU stützt seine Nutzenbewertung maßgeblich auf die Ergebnisse der Studie ARROW. Aufgrund des 1-armigen Studiendesigns ist auf Basis der Studie ARROW aber keine Ableitung eines Zusatznutzens von Pralsetinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.

***Vom pU vorgelegte Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie potenziell unvollständig***

Der pU führt keine Suche nach weiteren Untersuchungen für die Vergleichstherapie durch. Dem pU liegen patientenindividuelle Daten aus den Studien IMpower132 [5] und IMpower110 [6] vor. In diese Studien wurden behandlungsnaive Patientinnen und Patienten mit NSCLC eingeschlossen, die jedoch nicht auf eine RET-Fusion getestet waren, und die jeweils mit einer Kombination aus Platin und Pemetrexed behandelt wurden. Der pU strebt einen Vergleich mit den Patientinnen und Patienten der Studie ARROW unter Anwendung von Propensity Score Analysen an. Für den Vergleich zieht er jedoch nur die Studie IMpower132 heran. Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass die Studienpopulation dieser Studie aus seiner Sicht besser mit den Patientinnen und Patienten aus der Studie ARROW vergleichbar sei, da die Patientinnen und Patienten, im Gegensatz zur Studie IMpower110, nicht nach PD-L1-Status selektioniert wurden. Der pU führt die Propensity Score Analysen nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben durch und stellt die Ergebnisse lediglich ergänzend dar. Ergebnisse für Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen legt er nur für die Studie ARROW vor. Zudem gibt der pU nicht an, zu welcher Fragestellung die Ergebnisse dieser Analysen Aussagen erlauben. Informationen zum PD-L1-Status der Patientinnen und Patienten, die Rückschlüsse auf die relevante Fragestellung geben könnten, legt der pU ebenfalls nicht vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Der Studienpool des pU für die weiteren Untersuchungen ist aufgrund der fehlenden Informationsbeschaffung aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie potenziell unvollständig. Zudem führt der pU den Vergleich nur für einzelne Endpunkte durch. Unabhängig von diesen Mängeln liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

***Propensity Score Analyse nicht geeignet***

Unabhängig von der Vollständigkeit des Studienpools sind die vom pU ergänzend dargestellten Propensity Score Analysen nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies liegt zum einen daran, dass die Methodik der Analyse nicht ausreichend dokumentiert ist. In seinem Dossier beschreibt der pU beispielsweise nicht seine Herangehensweise zur Identifizierung und Auswahl von Confoundern. Der pU gibt zudem an, dass die Confounder Geschlecht und ZNS-Metastasen auch nach der von ihm durchgeführten Gewichtung nicht balanciert seien, zieht daraus jedoch keine Konsequenz. Da die Patientinnen und Patienten in der Studie IMpower132 nicht auf eine RET-Fusion getestet waren, führt der pU die Propensity Score Analyse zudem auf Basis der Annahme durch, die RET-Fusion sei kein starker prognostischer Faktor. Die vom pU zitierten Arbeiten sind jedoch nicht geeignet, diese Annahme ausreichend zu stützen [7-13]. Der pU stellt die Ergebnisse der Propensity Score Analysen daher nur ergänzend dar. Angaben z. B. zu Positivität und Überlappung der mittels Propensity Score Analyse verglichenen Patientengruppen macht der pU nicht. Das Vorgehen des pU ist insgesamt nicht sachgerecht.

## **Fazit**

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pralsetinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Die Ergebnisse aus der 1-armigen Studie ARROW allein sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da keine Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Zudem ist der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet, da der pU keine Informationsbeschaffung nach Studien für die Vergleichstherapie durchführt und der Studienpool damit potenziell unvollständig ist. Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pralsetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

## **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pralsetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pralsetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pralsetinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Pralsetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin oder Carboplatin<sup>b</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie<sup>d</sup> oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>f</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	Erwachsene mit RET-Fusionspositivem fortgeschrittenen NSCLC nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin oder Carboplatin<sup>b</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>e</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
4	Erwachsene mit RET-Fusionspositivem fortgeschrittenen NSCLC nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel<sup>g</sup> oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>h</sup> oder</li> <li>▪ Nivolumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab<sup>i</sup> oder</li> <li>▪ Atezolizumab oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>j</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
5	Erwachsene mit RET-Fusionspositivem fortgeschrittenen NSCLC nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Pralsetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben und dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Pralsetinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb Best supportive Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>b. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>c. Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)</p> <p>d. nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und bei nicht plattenepithelialer Histologie</p> <p>e. nur bei plattenepithelialer Histologie</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (PD-L1 Expression <math>\geq 1</math> % der Tumorzellen)</p> <p>j. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für das gesamte Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pralsetinib [14]. Demnach wird Pralsetinib angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit fortgeschrittenem NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 7. Auflage [15].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der angepassten Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA in:

- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  % der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 1),
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $< 50$  % der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2),
- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem Programmed Cell Death 1 (PD-1) / PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Fragestellung 3),
- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Fragestellung 4) und
- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 5).

In Modul 3 finden sich keine Angaben zur Aufteilung der Zielpopulation in die einzelnen Fragestellungen.

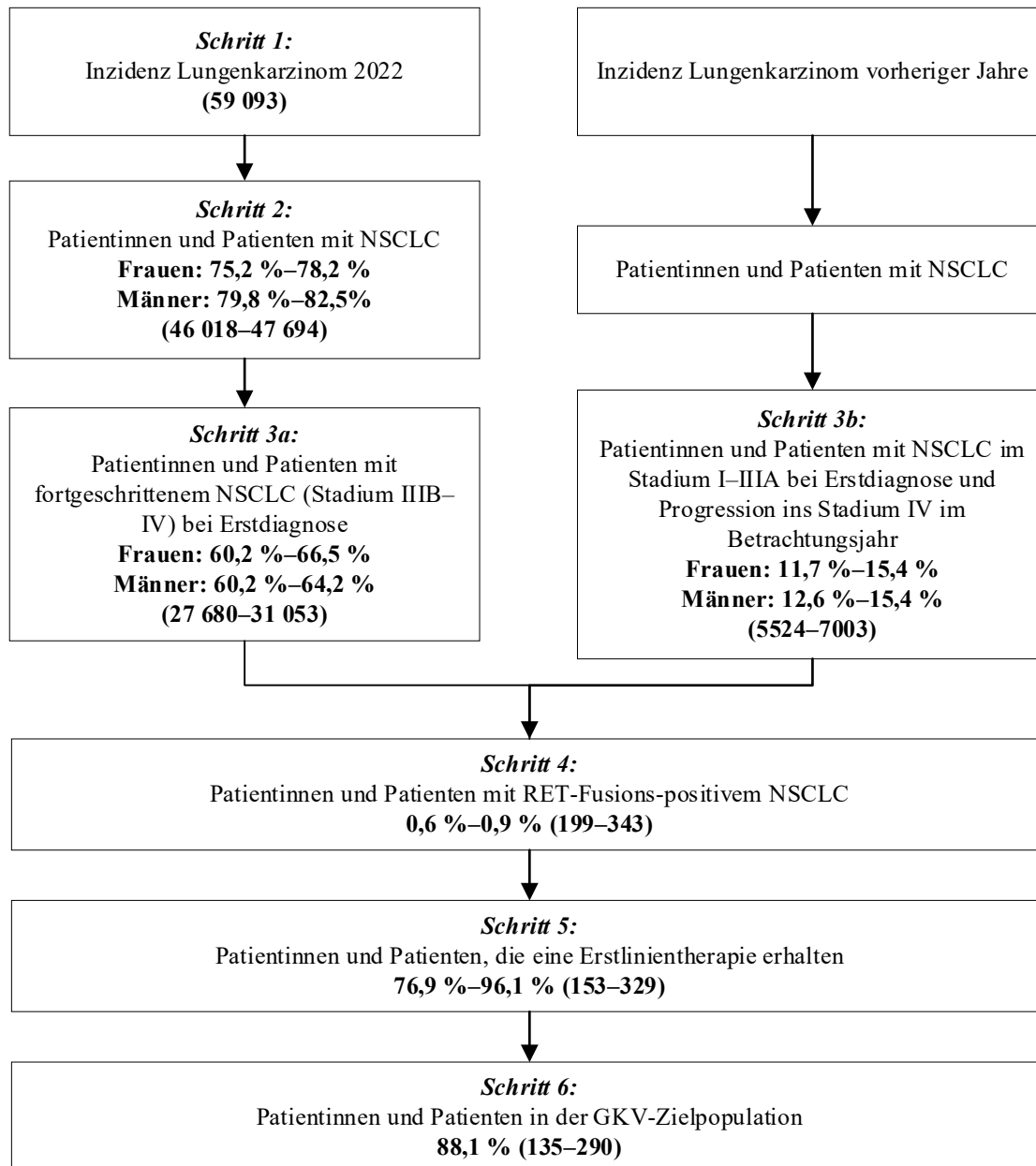
In der Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie besteht.

### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU beschreibt einen hohen medizinischen Bedarf für eine zielgerichtete effektive Behandlung von Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC ab der Erstlinie. Er erläutert, dass Pralsetinib für Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC die einzige zugelassene zielgerichtete Therapieoption in der Erstlinie darstellt.

### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2022

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2022. Er extrapoliert die bis zum Jahr 2017 für Deutschland verfügbaren Inzidenzraten des Lungenkarzinoms, klassifiziert mit den Diagnosecodes C33 bis C34 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Laut pU erfolgt dies anhand der Joinpoint-

Methode in Anlehnung an die Vorgehensweise des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [16] durch Fortschreibung der mittleren jährlichen Veränderungen der Inzidenzraten je 100 000 Einwohner nach Altersgruppe und Geschlecht beginnend in 2018 bis ins Jahr 2027. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts in der Variante 6 [17]. Insgesamt schätzt der pU eine Anzahl von 59 093 Patientinnen und Patienten (24 599 Frauen und 34 494 Männer), die im Jahr 2022 neu an einem Lungenkarzinom erkranken.

Für die nachfolgenden Schritte 2 bis 5 orientiert sich der pU an den Tragenden Gründen zu verschiedenen Beschlüssen in ähnlichen Anwendungsgebieten [18-23].

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 75,2 % bis 78,2 % für Frauen und von 79,8 % bis 82,5 % für Männer an. Die unteren Anteilswerte bestimmt der pU anhand einer Registerstudie der GEKID, in die ca. 132 000 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinomdiagnose zwischen 2002 und 2010 eingeschlossen wurden [24]. Die Obergrenzen basieren laut pU auf einer Auswertung von Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) zu ca. 207 900 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom in den Jahren 2000 bis 2014. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von insgesamt 46 018 bis 47 694 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

### **Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB bis IV) bei Erstdiagnose**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose entnimmt der pU einer weiteren Auswertung der ADT aus den Jahren 2011 bis 2014 einen Anteilswert von 60,2 % für Patientinnen und Patienten, die sich im Stadium IIIB oder IV befinden [25]. Als Obergrenze setzt der pU auf Basis der bereits beschriebenen Registerstudie der GEKID für das fortgeschrittene NSCLC Anteilswerte von ca. 66,5 % für Frauen und 64,2 % für Männer an [24]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 berechnet der pU eine Anzahl von insgesamt 27 680 bis 31 053 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose.

### **Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit NSCLC, deren Erkrankung in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und die im Betrachtungsjahr ins Stadium IV progredieren**

Der pU führt aus, dass bei alleiniger Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose diejenigen Patientinnen und Patienten vernachlässigt werden, die mit einer Diagnose in früheren Stadien (I bis IIIA) im Krankheitsverlauf eine Progression in ein fortgeschrittenes Stadium erleiden. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung zunächst in einem früheren Stadium

diagnostiziert wurde und im Krankheitsverlauf eine entsprechende Progression aufweist, schätzt der pU wie folgt:

Für die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose in den Stadien I bis IIIA befinden, verweist der pU auf die in Schritt 3a beschriebenen Auswertungen der GEKID für die Untergrenze (33,5 % der Frauen bzw. 35,8 % der Männer in den Stadien I bis IIIA) [24] und auf die Auswertung der ADT für die Obergrenze (geschlechtsunspezifisch 39,9 % in den Stadien I bis IIIA) [25].

Zusätzlich zieht der pU die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit NSCLC heran, die bei Erstdiagnose keine Metastasierung aufweisen und innerhalb von 5 bzw. 15 Jahren nach Diagnosestellung eine Metastasierung als Progressionsereignis erleiden. Hierfür verweist er auf eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zu 21 229 Patientinnen und Patienten mit NSCLC aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2019, die bei Erstdiagnose keine Metastasierung aufwiesen. Der Auswertung entnimmt er Anteilswerte in Höhe von 35,1 % für eine Metastasierung innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung als Untergrenze und 38,6 % für eine Metastasierung innerhalb von 15 Jahren nach Diagnosestellung als Obergrenze.

Insgesamt schätzt er für diesen Schritt eine Spanne von 11,7 % bis 15,4 % für Frauen und 12,6 % bis 15,4 % für Männer, deren Erkrankung in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und die im Betrachtungsjahr ins Stadium IV progredieren. Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten zu ermitteln, die im Jahr 2022 in ein metastasiertes Stadium progredieren, überträgt der pU diese Spannen auf von ihm geschätzte Mittelwerte der inzidenten Patientinnen und Patienten mit NSCLC der vorherigen 5 bzw. 15 Jahre. Auf diese Weise schätzt der pU für Schritt 3b eine Anzahl von 5524 bis 7003 Patientinnen und Patienten.

#### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC**

Mit Verweis auf das Verfahren zu Selpercatinib [23] setzt der pU für das RET-Fusions-positive NSCLC eine Anteilsspanne von 0,6 % bis 0,9 % an. Die Untergrenze basiert dabei auf einer Auswertung von 3000 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV, deren Tumorproben zwischen 2014 und 2018 an einer deutschen Universitätsklinik molekulardiagnostisch untersucht wurden [26]. Die Obergrenze lässt sich anhand einer Auswertung des CRISP-Registers zu 1303 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die zwischen Dezember 2015 und Juni 2020 in das Register eingeschlossen und auf eine RET-Fusion getestet wurden, nachvollziehen [27]. Übertragen auf die Summe der Schritte 3a und 3b berechnet der pU eine Anzahl von 199 bis 343 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC.

#### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten**

Für diejenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 4, die eine Erstlinientherapie erhalten, setzt der pU u. a. mit Verweis auf frühere Verfahren [18-21,23] eine Anteilsspanne von 76,9 % bis 96,1 % an.

Für die Untergrenze basiert der Anteilswert auf der deutschen Kohorte der 2009 und 2010 durchgeführten EPICLIN-Lung-Studie (ca. 210 Patientinnen und Patienten im Stadium IV) [28]. Die Obergrenze geht zurück auf eine GKV-Routinedatenanalyse von Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) PLUS aus Sachsen und Thüringen, die Angaben zu ca. 3,2 Millionen Versicherten für den Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016 enthält [29]. Gemäß einer Auswertung zu 1009 identifizierten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die im Anschluss an ihre 1. Diagnose im fortgeschrittenen Stadium über 36 Monate in den Daten beobachtet werden konnten – im Beobachtungszeitraum verstorbene Patientinnen und Patienten wurden dabei ebenfalls mit ausgewertet – erhielten 96,1 % eine systemische Therapie.

Die Anteilsspanne überträgt der pU auf das Ergebnis aus Schritt 4 und schätzt somit eine Anzahl von 153 bis 329 Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten.

### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,1 % [30,31] ermittelt der pU eine Anzahl von 135 bis 290 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer potenziellen Unterschätzung auszugehen. Im Folgenden werden einzelne kritische Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert:

Wie der pU korrekt anmerkt, handelt es sich bei der vorliegenden Zielpopulation um eine Patientengruppe, die in verschiedenen Therapielinien behandelt werden kann, solange noch kein selektiver RET-Inhibitor gegeben wurde. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl Patientinnen und Patienten in der Erstlinie als auch Patientinnen und Patienten in den Folgelinien, sofern sie noch nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden. Demnach lässt sich die zu betrachtende Patientenpopulation, für die eine Behandlung mit Pralsetinib infrage kommt, in 3 Patientengruppen unterteilen:

- Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium bei Erstdiagnose im Betrachtungsjahr (Patientengruppe 1)
- Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren (Patientengruppe 2)
- Patientinnen und Patienten, die bereits im Vorjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, aber vor dem Betrachtungsjahr keine Behandlung mit einem RET-Inhibitor erhalten haben (Patientengruppe 3)

***Zu den Schritten 1 und 3: im Betrachtungsjahr neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose bzw. Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose in einem früheren Stadium und Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr***

Durch das Vorgehen des pU werden ausschließlich Patientinnen und Patienten der Patientengruppen 1 und 2 berücksichtigt. Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung bereits im Vorjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweist, aber die vor dem Betrachtungsjahr keine Behandlung mit einem RET-Inhibitor erhalten haben (Patientengruppe 3), werden durch das Vorgehen hingegen vernachlässigt. Dies führt potenziell zu einer Unterschätzung.

***Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC***

Die vom pU angegebenen Anteile des NSCLC an allen Lungenkarzinomen lassen sich anhand der Angaben des pU rechnerisch sowie methodisch nicht im Detail nachvollziehen. Nähere Angaben zur Methodik bei der Einteilung in histologische Gruppen wären wünschenswert. Im Vergleich zu bisherigen Verfahren in ähnlichen Anwendungsgebieten und in Anbetracht der Quellen liegen diese Anteilswerte jedoch in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass seitens der ADT aktuellere Auswertungen zur Verfügung stehen, in denen Angaben bis einschließlich zum Diagnosejahr 2018 enthalten sind [32,33].

***Zu Schritt 3: Stadienverteilung***

Bei der vom pU herangezogenen Auswertung der ADT handelt es sich um einen 1-seitigen Tabellenauszug, in dem u. a. separate Angaben zu den Stadien III, IIIA und IIIB enthalten sind [25]. Zur Ermittlung der Anteilswerte in Schritt 3 rechnet der pU die Angaben für Stadium III scheinbar jeweils zur Hälfte den Stadien IIIA bzw. IIIB zu. Dieses Vorgehen ist mit Unsicherheit behaftet, da die tatsächliche Stadienverteilung von dieser Annahme abweichen kann.

***Zu Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose in einem früheren Stadium und Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr***

Der pU weist korrekt darauf hin, dass durch sein Vorgehen keine Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die aus einem früheren Stadium in das Stadium IIIB progredieren. Jedoch werden bei den Metastasierungen innerhalb von 5 bzw. 15 Jahren auch Progressionsereignisse von Stadium IIIB nach Stadium IV erfasst. Dies führt zu leicht gegenläufigen Abweichungen in diesem Schritt.

Die Angaben des pU in Modul 3 zu den Auswertungen des TRM beziehen sich auf eine Auswertung zu einem älteren Datenstand des TRM. In einer aktuelleren Auswertung zum Stand vom 03.01.2022 werden auf Basis von 22 645 Patientinnen und Patienten mit NSCLC ohne Metastasierung bei Erstdiagnose aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2020 geringfügig niedrigere Anteilswerte von 34,2 % und 37,7 % für eine Metastasierung innerhalb von 5 bzw. innerhalb von 15 Jahren nach Diagnose angegeben [34].

### ***Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie***

Grundsätzlich kommt als Obergrenze für alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 eine Erstlinientherapie infrage.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht mit Verweis auf Angaben des RKI [35] von steigenden Erkrankungsraten bei Frauen und sinkenden Erkrankungsraten bei Männern aus. Unter Berücksichtigung dieser Annahme und dem beschriebenen Vorgehen schätzt der pU für das Jahr 2027 eine Anzahl von 163 bis 350 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (vor Berücksichtigung des GKV-Anteils).

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  % der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 1):
  - Pembrolizumab als Monotherapie
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $< 50$  % der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2):
  - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) oder
  - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder
  - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder
  - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten ohne epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)- oder anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positive Tumormutationen und bei nicht plattenepithelialer Histologie) oder



- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)
- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Fragestellung 3):
  - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) oder
  - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder
  - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder
  - Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)
- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Fragestellung 4):
  - Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren) oder
  - Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder
  - Nivolumab oder
  - Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, PD-L1-Expression  $\geq 1$  % der Tumorzellen) oder
  - Atezolizumab oder
  - Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)
- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 5):
  - patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin

In Modul 3 A finden sich keine Angaben zu den nachfolgenden Therapien, die Bestandteil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind: Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin, Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin, Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel, Gemcitabin (Monotherapie), Vinorelbin (Monotherapie), Docetaxel (Monotherapie), Afatinib, Erlotinib, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab.

Zudem entspricht die Einteilung in einzelne Fragestellungen und die Zuordnung der Vergleichstherapien nur teilweise der Festlegung des G-BA. In den nachfolgenden Abschnitten werden die Angaben des pU jeweils für diejenigen Fragestellungen kommentiert und dargestellt, für die sie Bestandteil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [14,36-45].

Gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [46]. Der pU legt für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde. Des Weiteren geht er bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Vinorelbin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

Da in den Fachinformationen [14,36-45] und in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [46] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Pembrolizumab und Atezolizumab ist darauf hinzuweisen, dass gemäß den Fachinformationen [44,45] neben dem vom pU jeweils angegebenen Behandlungsmodus (200 mg Pembrolizumab bzw. 1200 mg Atezolizumab alle 3 Wochen; 17,4 Behandlungstage) auch abweichende Behandlungsmodi möglich sind. So kann Pembrolizumab auch in einer geringeren Frequenz mit höherer Dosierung (400 mg alle 6 Wochen; 8,7 Behandlungstage) verabreicht werden, während Atezolizumab sowohl in einer höheren Frequenz mit geringerer Dosierung (840 mg alle 2 Wochen; 26,1 Behandlungstage) als auch in einer geringeren Frequenz mit höherer Dosierung (1680 mg alle 4 Wochen; 13 Behandlungstage) verabreicht werden kann.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [14,36-45].

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Pralsetinib, Pembrolizumab, Nintedanib, Nivolumab und Atezolizumab – richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße (Körpergröße: 1,72 m; Körpergewicht: 77,0 kg) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [47] zugrunde.

Den Fachinformationen lässt sich für Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin keine explizite Dosierungsempfehlung entnehmen. Für den Verbrauch von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin setzt der pU die laut Fachinformation typische Dosierung für Cisplatin von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF im Falle einer Kombinationstherapie zur Behandlung von kleinzelligen und nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen an [41].

Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [46] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m<sup>2</sup> KOF bzw. Area under the Curve (AUC) 6 mg/ml \* min pro Gabe angegeben. Zusätzlich wird gemäß der Fachinformation von nab-Paclitaxel [38] für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine Dosierung für Carboplatin empfohlen, die einer AUC von 6 mg \* min/ml entspricht. Der pU setzt für seine Berechnung für Carboplatin jeweils eine Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF an.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pralsetinib weichen geringfügig vom Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2021, der erstmaligen Listung, ab.

Die Angaben zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021 wieder.

Für Cisplatin, Vinorelbin und Paclitaxel verwendet der pU zur Erreichung der Zieldosis jeweils Präparate verschiedener Hersteller. Für Vinorelbin ist zudem ein Präparat mit wirtschaftlicheren Packungsgrößen verfügbar.

Für Docetaxel lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen zwar eine zweckmäßigere Stückelung darstellen, die jedoch unwirtschaftlicher ist als die vom pU veranschlagte Stückelung.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Pralsetinib und Nintedanib – Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Der pU veranschlagt:

- für alle Therapieregime – mit Ausnahme von Pralsetinib – Kosten für die Infusionstherapie,

- für Therapieregime mit Pemetrexed bzw. Paclitaxel Kosten für die Begleitmedikation und
- für Therapieregime mit Cisplatin Kosten für die Hydrierung und die forcierte Diurese mit Mannitol sowie für eine tonschwellenaudiometrische Untersuchung an.

Der pU setzt für die Infusionskosten die Gebührenordnungspositionen (GOP) 02100 (Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten), 01510 (Beobachtung und Betreuung; Dauer mehr als 2 Stunden) bzw. 01511 (Beobachtung und Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs der Kassenärztlichen Bundesvereinigung an [48]. Insgesamt ist zu beachten, dass bei Kombinationstherapien die Gesamtdauer der Behandlung betrachtet werden muss und die verschiedenen GOP nicht nebeneinander berechnungsfähig sind, wodurch abweichende Infusionskosten entstehen.

Die angegebenen Kosten für die Begleitmedikation für Paclitaxel sowie die Kosten für die Hydrierung und die forcierte Diurese für Cisplatin liegen – trotz einzelner Abweichungen von den Angaben in der Lauer-Taxe – in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für eine tonschwellenaudiometrische Untersuchung sind ebenfalls nachvollziehbar.

Für Pemetrexed setzt der pU zu hohe Kosten für die Obergrenze der Begleitmedikation an. Dies liegt vor allem in der Dosierung von Folsäure mit täglich 3 Tabletten à 400 µg begründet, wodurch die maximal empfohlene Dosierung gemäß Fachinformation (1000 µg) [42] überschritten wird.

Für alle Wirkstoffe fallen gemäß Fachinformationen [14,36-45,49] (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU berücksichtigt die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika korrekt gemäß Hilfstaxe.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

#### **Zu bewertende Therapie**

Der pU ermittelt für Pralsetinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 115 976,93 €. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Arzneimittelkosten sind trotz der geringfügigen Abweichungen (siehe Abschnitt 3.2.3) in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die angegebenen Jahrestherapiekosten für die Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten jeweils Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

### ***Arzneimittelkosten***

Für Therapieregime mit Vinorelbin sind die Untergrenzen der Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenzen stellen hingegen aufgrund wirtschaftlicherer verfügbarer Packungsgrößen (siehe Abschnitt 3.2.3) eine Überschätzung dar.

Für Therapieregime mit Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten unterschätzt, da für Paclitaxel bei Veranschlagung von Präparaten desselben Herstellers (siehe Abschnitt 3.2.3) höhere Kosten anfallen.

Für Cisplatin in Kombination mit Docetaxel oder in Kombination mit Pemetrexed bzw. in Kombination mit Pembrolizumab und Pemetrexed liegen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten trotz der abweichenden Kosten bei Verwendung von Präparaten mit Cisplatin desselben Herstellers (siehe Abschnitt 3.2.3) in einer plausiblen Größenordnung.

Für Atezolizumab sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für den von ihm gewählten Behandlungsmodus plausibel. Bei Veranschlagung der anderen Behandlungsmodi (siehe Abschnitt 3.2.1) ergeben sich höhere Arzneimittelkosten.

Die angegebenen Arzneimittelkosten für die weiteren Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel.

### ***Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe***

Die Kosten für die Infusionstherapie weichen teilweise von den Angaben des pU ab.

Für alle Therapieregime fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU berücksichtigt die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika korrekt gemäß Hilfstaxe. Für Therapieregime mit Pembrolizumab und für Atezolizumab können je nach Behandlungsmodus (siehe Abschnitt 3.2.1) auch geringere bzw. höhere Kosten für die Infusionstherapie sowie für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe anfallen.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU benennt als Faktoren, die den Versorgungsanteil von Pralsetinib beeinflussen können, unter anderem die Kontraindikationen gemäß Fachinformation von Pralsetinib [14], die Notwendigkeit einer molekularbiologischen Testung auf die RET-Genfusion sowie den Einschluss von Patientinnen und Patienten in laufende Studien, weshalb diese Patientinnen und Patienten nicht in der Regelversorgung behandelt werden. Zudem erwartet der pU, dass eine Therapie mit Pralsetinib überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Pralsetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50$ % der Tumorzellen; Erstlinientherapie	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50$ % der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin oder Carboplatin<sup>b</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie<sup>d</sup> oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>f</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin oder Carboplatin<sup>b</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>e</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
4	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel<sup>g</sup> oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>h</sup> oder</li> <li>▪ Nivolumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab<sup>i</sup> oder</li> <li>▪ Atezolizumab oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>j</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 6: Pralsetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
5	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben und dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Pralsetinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb Best supportive Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>b. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>c. Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)</p> <p>d. nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und bei nicht plattenepithelialer Histologie</p> <p>e. nur bei plattenepithelialer Histologie</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (PD-L1 Expression <math>\geq 1</math> % der Tumorzellen)</p> <p>j. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Pralsetinib	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden, davon	135–290	Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten von einer potenziellen Unterschätzung auszugehen. Dies liegt darin begründet, dass durch das Vorgehen des pU diejenigen Patientinnen und Patienten vernachlässigt werden, deren Erkrankung bereits im Vorjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweist, aber die vor dem Betrachtungsjahr keine Behandlung mit RET-Inhibitoren erhalten haben. In Modul 3 finden sich keine Angaben zur Aufteilung der Zielpopulation in die einzelnen Fragestellungen.
	Erwachsene mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 1)	k. A.	
	Erwachsene mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2)		
	Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Fragestellung 3)		
	Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Fragestellung 4)		
Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 5)			
<p>a. Angabe des pU                      G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection</p>			



#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Pralsetinib	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden	115 976,93	0	0	115 976,93	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Pembrolizumab	Erwachsene mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 1)	99 706,18	129,63	1235,40	101 071,21	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Je nach Behandlungsmodus können auch geringere Kosten für die Infusionstherapie sowie für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe anfallen. Zudem fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin <sup>b</sup>	Erwachsene mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2)	121 558,49	2692,97–2872,61	4054,20	128 305,66–128 485,30	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind (in der Größenordnung) plausibel. Je nach Behandlungsmodus können für Pembrolizumab auch geringere Kosten für die Infusionstherapie sowie für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe anfallen. Zudem fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin <sup>b</sup>		127 662,41	517,62–605,22	4054,20	132 234,23–132 321,83	

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel <sup>c</sup>	siehe oben	k. A.				-
Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel <sup>c</sup>						
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2) sowie Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Fragestellung 3)	6964,35–8201,49	2564,24–2656,28	4228,20	13 756,79–15 085,97	Für Therapieregime mit Vinorelbin sind die Untergrenzen der angegebenen Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenzen stellen hingegen eine Überschätzung dar.
+ Gemcitabin		k. A.				
+ Docetaxel		21 306,29	2434,61–2526,65	2818,80	26 559,71–26 651,75	
+ Paclitaxel		19 211,51	3413,88–3505,92	2818,80	25 444,19–25 536,24	
+ Pemetrexed <sup>d</sup>		21 852,30	2563,34–2742,98	2818,80	27 234,45–27 414,10	Für alle Therapieregime fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.  Die angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Carboplatin	siehe oben					siehe oben
+ Vinorelbin		12 803,96– 14 041,10	388,89	4228,20	17 421,05– 18 658,19	
+ Gemcitabin		k. A.				
+ Docetaxel		27 410,22	259,26	2818,80	30 488,28	
+ Paclitaxel		25 051,13	1238,53	2818,80	29 108,46	
+ Pemetrexed <sup>d</sup>		27 956,23	387,99– 475,59	2818,80	31 163,02– 31 250,62	
+ nab-Paclitaxel		47 075,29	517,78	5629,50	53 222,57	
Gemcitabin <sup>e</sup>	Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Fragestellung 4)	k. A.				-
Vinorelbin <sup>e</sup>		k. A.				-
Docetaxel <sup>f</sup>		k. A.				-
Pemetrexed <sup>g</sup>		19 894,46	258,36– 345,96	1409,40	21 562,22– 21 649,82	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Atezolizumab fallen bei Veranschlagung der anderen Behandlungsmodi höhere Arzneimittelkosten an. Für alle Therapieregime fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.  Die angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Für Pembrolizumab und für Atezolizumab können je nach Behandlungsmodus auch geringere bzw. höhere Kosten für die Infusionstherapie sowie für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe anfallen.
Nivolumab		79 613,87	129,63	1235,40	80 978,90	
Pembrolizumab <sup>h</sup>		99 706,18	129,63	1235,40	101 071,21	
Atezolizumab		67 766,91	129,63	1235,40	69 131,94	
Docetaxel + Nintedanib <sup>i</sup>	51 355,87	129,63	1409,40	52 894,90		

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar	
patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von	Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 5)						
Pemetrexed		19 894,46	258,36–345,96	1409,40	21 562,22–21 649,82	Die angegebenen Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.	
Docetaxel + Nintedanib		51 355,87	129,63	1409,40	52 894,90		
Afatinib		k. A.					-
Erlotinib							
Docetaxel							
Docetaxel + Ramucirumab							
Vinorelbin							

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU bzw. eigene Aufsummierung auf Basis der Angaben des pU  b. nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und bei nicht plattenepithelialer Histologie  c. nur bei plattenepithelialer Histologie  d. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie  e. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung  f. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren  g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie  h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, PD-L1-Expression <math>\geq 1</math> % der Tumorzellen  i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; TPS: Tumor Proportion Score</p>						

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

##### ***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.*

Tabelle 1-19: Empfohlene Dosisanpassungen für Gavreto bei Nebenwirkungen

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

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

### **Dosisanpassungen bei bestimmten Arzneimittelwechselwirkungen**

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

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

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

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

### **Dosisanpassung bei Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren**

*Die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib mit starken CYP3A4-Induktoren ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Wenn die gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A4-Induktor nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von Pralsetinib ab Tag 7 der gleichzeitigen Verabreichung von Pralsetinib mit dem starken CYP3A4-Induktor auf das Doppelte der aktuellen Pralsetinib-Dosis zu erhöhen.*



*Nach Absetzen des starken CYP3A4-Induktors für mindestens 14 Tage, ist die Dosis von Pralsetinib, die vor der Anwendung des Induktors eingenommen wurde, wieder aufzunehmen.*

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

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

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### *Art der Anwendung*

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

### **Gegenanzeigen**

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

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Pneumonitis/Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

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

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

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

#### Hypertonie

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

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

#### Erhöhte Transaminasewerte

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

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

#### 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 abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### QT-Verlängerung

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

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

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

#### Arzneimittelwechselwirkungen

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

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

#### Fertilität und Schwangerschaft

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

*Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, während der Anwendung von Gavreto eine Schwangerschaft zu vermeiden. Bei Patientinnen ist während der Behandlung mit Pralsetinib eine hochwirksame, nicht-hormonelle Verhütungsmethode erforderlich, da unter Pralsetinib hormonelle Kontrazeptiva unwirksam sein können. Wenn eine hormonelle Verhütungsmethode unvermeidbar ist, sind Kondome in Kombination mit der hormonellen Verhütungsmethode zu verwenden. Eine zuverlässige Verhütungsmethode muss für 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 Plasmakonzentration von Pralsetinib erhöhen, wodurch Inzidenz und Schweregrad der Nebenwirkungen von Pralsetinib zunehmen können. Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Pralsetinib einmal täglich mit Itraconazol 200 mg einmal täglich (einem starken CYP3A4- und P gp-Inhibitor) erhöhte die C<sub>max</sub> von Pralsetinib um 84 % und die Fläche unter der Kurve (area under the curve [AUC]) 0- ∞ um 251 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Pralsetinib.*

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

#### *Starke CYP3A4-Induktoren*

*Die gleichzeitige Verabreichung von Pralsetinib mit starken CYP3A4-Induktoren kann die Plasmakonzentrationen von Pralsetinib senken, was die Wirksamkeit von Pralsetinib verringern kann. Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Pralsetinib als Einzeldosis mit Rifampicin 600 mg einmal täglich (einem starken CYP3A4-Induktor) senkte die C<sub>max</sub> von Pralsetinib um 30 % und die AUC<sub>0-∞</sub> 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.*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Hoffmann-La Roche. A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (AcceleRET-Lung) [online]. 2021 [Zugriff: 18.01.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222972>.
4. Gainor JF, Curigliano G, Kim D-W et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(7): 959-969. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00247-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00247-3).
5. Nishio M, Barlesi F, West H et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *J Thorac Oncol* 2021; 16(4): 653-664. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.025>.
6. Herbst RS, Giaccone G, Marinis F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 383(14): 1328-1339. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1917346>.
7. Wong WB, Wu N, Gupta R. Real-world characteristics, treatment patterns and outcomes of RET+ NSCLC compared to other rare driver mutations. *J Clin Oncol* 2018; 36(15\_suppl): e18706-e18706. [https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.e18706](https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e18706).
8. Tsai T-H, Wu S-G, Hsieh M-S et al. Clinical and prognostic implications of RET rearrangements in metastatic lung adenocarcinoma patients with malignant pleural effusion. *Lung Cancer* 2015; 88(2): 208-214. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.02.018>.
9. 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.09.002>.
10. Hess LM, Han Y, Zhu YE et al. 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. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-07714-3>.
11. Cong X-F, Yang L, Chen C et al. KIF5B-RET fusion gene and its correlation with clinicopathological and prognostic features in lung cancer: a meta-analysis. *Oncotargets Ther* 2019; 12: 4533-4542. <https://dx.doi.org/10.2147/OTT.S186361>.



12. Sireci A, Hess LM, Han Y et al. Clinical outcomes between patients with and without RET fusions in advanced/metastatic non-small cell lung cancer in the United States. *J Clin Oncol* 2020; 38(15\_suppl): e21693-e21693.  
[https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.e21693](https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e21693).
13. Bhandari NR, Hess LM, Han Y et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *Immunotherapy* 2021; 13(11): 893-904. <https://dx.doi.org/10.2217/imt-2021-0035>.
14. Roche Registration. Fachinformation: GAVRETO, Stand November 2021.
15. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K 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).  
<https://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a>.
16. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile).
17. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1-9 [online]. 2019. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?blob=publicationFile>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6061/2019-10-17\\_AM-RL-XII\\_Dacomitinib\\_D-442\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6061/2019-10-17_AM-RL-XII_Dacomitinib_D-442_TrG.pdf).
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6477/c16ba7bbc8caf790cf8d2e7915fbf5ab/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_nAWG\\_D-473\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6477/c16ba7bbc8caf790cf8d2e7915fbf5ab/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-473_TrG.pdf).

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6935/2020-10-15\\_AM-RL\\_XII\\_Brigatinib\\_D-542\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6935/2020-10-15_AM-RL_XII_Brigatinib_D-542_TrG.pdf).
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Ramucirumab\\_D-515\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf).
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7323/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Entrectinib\\_D-558\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7323/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-558_TrG.pdf).
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7815/2021-09-02\\_AM-RL-XII\\_Selpercatinib\\_D-655\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7815/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-655_TrG.pdf).
24. Eberle A, Jansen L, Castro F et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2015; 90(3): 528-533. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.10.007>.
25. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. an Roche Pharma A.G. Stadienverteilung des NSCLC in den Jahren 2000-2014; persönliche Kommunikation.
26. Volckmar AL, Leichsenring J, Kirchner M 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): 649-661. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.32133>.
27. iOmedico. Patients with locally advanced or metastatic NSCLC and RET alteration in the German CRISP registry [unveröffentlicht]. 2020.
28. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. Current medical research and opinion 2014; 30(3): 447-461. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.860372>.

29. Hardtstock F, Myers D, Li 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. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-06738-z>.
30. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020: Stand: 24.03.2021 [online]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2020\\_CPS\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf).
31. Destatis. Durchschnittliche Bevölkerung Deutschland\_2021.
32. Blum T, Barlag H. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. 2018 [Zugriff: 25.01.2022]. URL: [https://www.adt-netzwerk.de/Forschung\\_mit\\_Krebsregisterdaten/Qualitaetskonferenzen/Allgemein/bisherige\\_Auswertungen/7\\_BOQK\\_2018/thumbID.php?id=X%2FA%2FqwAMDuIwUz6Ba8UO9Fj2O ccENwu4YVEz226SDvFeqmySUzcEvmYOPIlnkw6nVKQ8k1I3D7phVDqLYpALq1fyMpl FbQjpNFo8tmDACqtA4CqLBAUN6Q%3D%3D](https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Qualitaetskonferenzen/Allgemein/bisherige_Auswertungen/7_BOQK_2018/thumbID.php?id=X%2FA%2FqwAMDuIwUz6Ba8UO9Fj2O ccENwu4YVEz226SDvFeqmySUzcEvmYOPIlnkw6nVKQ8k1I3D7phVDqLYpALq1fyMpl FbQjpNFo8tmDACqtA4CqLBAUN6Q%3D%3D).
33. Blum T, Kleihues van Tol K. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom; Krebsregisterdaten zeigen Versorgung [online]. 2020 [Zugriff: 25.01.2022]. URL: [https://download.adt-netzwerk.com/8\\_qk\\_2020/8\\_boqk\\_2020\\_lunge.pdf](https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf).
34. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC; Survival [online]. 2022 [Zugriff: 26.01.2022]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N\\_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf).
35. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. 2016 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
36. axios Pharma. Docetaxel axios 20 mg/ml. Stand März 2014 [online]. 2014. URL: [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/80521.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/80521.pdf).
37. Boehringer Ingelheim International. Vargatef Weichkapseln. Stand April 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021070>.
38. Bristol-Myers Squibb Pharma. Abraxane 5 mg/ml, Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Stand April 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012534>.
39. Bristol-Myers Squibb Pharma. OPDIVO 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand August 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022541>.

40. Fresenius Kabi Deutschland. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand September 2020 [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012010>.
41. Hexal. Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand März 2020 [online]. 2020. URL: [https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51012978\\_spc\\_it-1599743915.pdf](https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51012978_spc_it-1599743915.pdf).
42. Lilly Deutschland. ALIMTA. Stand April 2020 [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008614>.
43. ratiopharm. Vinorelbin-ratiopharm Vinorelbin-ratiopharm 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand März 2017 [online]. 2017. URL: [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/75818.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/75818.pdf).
44. Roche Registration. Tecentriq 1.200 mg. Stand September 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021700>.
45. M. S. D. Sharp Dohme. KEYTRUDA 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand August 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021480>.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.
47. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
48. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 4. Quartal 2021 [online]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_4\\_Quartal\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4_Quartal_2021.pdf).
49. Fresenius Kabi Deutschland. Carboplatin Kabi 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Februar 2020 [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014209>.

## Anhang A Suchstrategien

### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
Pralsetinib OR BLU-667

### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
Pralsetinib* OR BLU-667 OR BLU667 OR (BLU 667)

### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
Pralsetinib OR BLU 667 OR BLU-667 OR BLU667

## Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Trojan, Jörg	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?