

## 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 (mehrseitige 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.