



## (21321) GAVRETO, Roche Pharma (Schweiz) AG

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. September 2022 in der Indikation NSCLC

#### 1 Zulassung Swissmedic

GAVRETO wurde von Swissmedic per 12. August 2021 befristet mit folgender Indikation zugelassen:

##### **„RET-Fusion-positives Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom**

*Gavreto ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem RET-Fusion-positivem (RET = REarranged during Transfection) nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert, die eine systemische Therapie benötigen und bei denen es nach einer vorherigen Behandlung zu einer Progression gekommen ist.*

##### **Medulläres Schilddrüsenkarzinom mit RET-Mutation**

*Gavreto ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RET-Mutierten medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) indiziert, die eine systemische Therapie benötigen und bei denen es nach einer vorherigen Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren zu einer Progression gekommen ist.*

##### **RET-Fusion-positives Schilddrüsenkarzinom**

*Gavreto ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RET-Fusion-positivem Schilddrüsenkarzinom indiziert, die eine systemische Therapie benötigen und bei denen es nach einer vorherigen Behandlung, einschliesslich radioaktivem Jod, zu einer Progression gekommen ist.*

*Die Wirksamkeit und Sicherheit von Gavreto wurde bei Patienten mit weiteren onkogenen Treibermutationen nicht untersucht.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

##### **Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus**

Pralsetinib ist ein Kinaseinhibitor von Wildtyp-RET, onkogenen RET-Fusionen (CCDC6-RET) und RET-Mutationen (RET-V804L, RET-V804M und RET-M918T). Bestimmte RET-Fusionsproteine und aktivierende Punktmutationen in RET können durch Hyperaktivierung nachgeschalteter Signalwege, die zu einer unkontrollierten Zellproliferation führen, ein Tumorwachstum verursachen.

##### **Standard of Care**

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt- und bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Der nicht-kleinzellige Lungenkrebs (NSCLC) macht

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern  
Postadresse: 3003 Bern  
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



rund 80-85 % aller Lungenkrebsfälle aus, wobei das Adenokarzinom der häufigste histologische Subtyp ist, gefolgt von Plattenepithelkarzinom (squamous cell carcinoma). Patientinnen und Patienten mit NSCLC haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Für die grosse Mehrzahl von Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ [Onkopedia und Lancet 2021;398: 535-554].

Die Behandlung richtet sich nach dem Alter der Patienten, Performance Status, Tumorhistologie und molekularem Profil. Nach Ausschluss von allen Patientinnen und Patienten mit onkogenen Treiber, die von einer gezielten Therapie profitieren können, besteht die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit hoher PD-L1-Expression (>50%) aus einer Monotherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor. Beim metastasierten NSCLC ohne oder mit geringer PD1-Expression erfolgt die Erstlinienbehandlung als Kombinationstherapie, üblicherweise aus einem Immun-Checkpoint-Inhibitor und einer Chemotherapie. Wenn keine Immun-Checkpoint-Inhibitoren empfohlen werden, besteht die Erstlinienbehandlung aus einer Chemotherapie. Bei Patientinnen und Patienten mit zielgerichteten Mutationen wie EGFR, ALK, ROS und BRAF besteht die Erstlinienbehandlung aus dem entsprechenden Kinase-Inhibitor.

RET-Genfusionen wurden bei 1-2 % der NSCLC identifiziert, insbesondere beim Adenokarzinom, wobei KIF5B 83.6 % und CCD6 15.1 % der RET-Fusionen ausmachen. Patientinnen und Patienten mit NSCLC und RET-Arrangements weisen folgende klinisch-pathologische Merkmale auf: Alter ≤ 60 Jahre, eher schlecht differenzierte Tumore und keine Vorgeschichte mit Rauchen. Bis dato wurden Multikinase Inhibitoren (MKIs), wie Cabozantinib, Vandetanib, oder Lenvatinib bei RET-Fusion positiven Tumoren eingesetzt, da sie unter anderem auch eine RET-inhibierende Aktivität aufweisen. Die Gesamtansprechrate (ORR) unter MKI Therapie liegt zwischen 16%–47% und das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei 4.5 – 7.3 Monaten. Hohe Toxizitätsraten mit notwendigen Dosisreduktionen in 53% bis 73% der behandelten Patientinnen und Patienten wurden beobachtet [Onkopedia und *Lancet Oncology*, 2021 Jul;22(7):959-969].

Seit Februar 2021 ist in der Schweiz RETSEVMO (Selpercatinib) – der erste spezifische Inhibitor der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase – zur Monotherapie beim metastasierten RET-fusionspositiven NSCLC als Zweitlinientherapie zugelassen.

**Studie 1 ARROW (BLU-667-1101); NCT03037385 – Gainor, J.F. (2021). Pralsetinib for RET fusion-positive nonsmall-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncology*, 2021 Jul;22(7):959-969**

Bei dieser offenen, nicht randomisierten, multizentrischen, klinischen Phase-I/II-Studie mit mehreren Kohorten werden Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion-positivem NSCLC, medullärem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Mutation oder anderen fortgeschrittenen soliden Tumoren mit RET-Veränderung teil. Die Studie ist am Laufen, in der vorliegenden Publikation wurden die Interimsdaten der 87 Patientinnen und Patienten der Kohorte der RET-Fusion-positivem metastasiertem NSCLC, die zuvor mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden, vorgestellt. Im Median hatten die Patientinnen und Patienten 2 systemische Vortherapien (Bereich: 1-6).

In einer ersten Phase wurde mittels **Dosiseskalation** die maximal tolerierte Dosis festgestellt und die Phase II Dosis empfohlen. In der anschliessenden zweiten Phase mit **Expansionsteil** wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von 400mg Pralsetinib einmal täglich oral in verschiedenen Indikationen (NSCLC, RET-aberrantem Schilddrüsenkarzinom u.a.) und teilweise in Abhängigkeit der Vorbehandlung geprüft.

Der primäre Endpunkt ORR lag bei 61% (95% Konfidenzintervall (CI): 50-71) mit 6% kompletter Remission, 55% partieller Remission und 30% stabiler Tumorerkrankung als bestes Therapieansprechen. In den sekundären Endpunkten wurde die mediane Ansprechdauer (duration of response) nicht erreicht (95% CI: 15.2-NE). Das mediane PFS betrug 17.1 Monate (95% CI: 8.3-22.1) und das mediane OS wurde noch nicht erreicht.

## Sicherheit / Verträglichkeit

Auszug aus Swissmedic Fachinformation (basierend auf 471 Patientinnen und Patienten aus AR-RÖW):

Die Sicherheit von GAVRETO wurde in der offenen, einarmigen Studie 1 (ARROW) bei 471 Patienten untersucht, die mit 400 mg 1 ml täglich behandelt wurden. An der Studie nahmen Patienten mit RET-Fusion-positivem NSCLC, medullärem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Mutation oder anderen fortgeschrittenen soliden Tumoren mit RET-Veränderung teil. Die Patienten erhielten eine Anfangsdosis von 400 mg einmal täglich, bis sie die Therapie nicht mehr vertrugen oder ihre Erkrankung fortschritt. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (>20 %) bei mit Pralsetinib behandelten Patientinnen und Patienten sind Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Hypertonie, Husten, Obstipation, Diarrhoe, erhöhte Aspartataminotransferase (AST), erhöhte Alaninaminotransferase (ALT), Schmerzen im Bewegungsapparat, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Abgeschlagenheit, Ödem und Pyrexie. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Pneumonie (10.0 %), Pneumonitis (5.1 %), Anämie (3.0 %) und Harnwegsinfektion (3.0 %).

Sicherheit / Verträglichkeit bei der NSCLC-Sicherheitspopulation:

Die durchschnittliche Behandlungsdauer in der NSCLC-Sicherheitspopulation (einschliesslich aller bis zum Datenschnitt eingeschlossenen Patienten; n=233) betrug 8.1 Monate. Als häufigsten unerwünschten Wirkungen (>20%) bei mit Pralsetinib behandelten Patientinnen und Patienten traten erhöhte Leberenzyme (AST und ALT), Abnahme Leukozyten, Neutropenie, Anämie, Obstipation und Abgeschlagenheit auf. Die häufigsten Grad 3-4 unerwünschten Wirkungen (>2%) waren Abnahme Leukozyten, Neutropenie, Lymphopenie, Anämie, Hypertonie, erhöhte Kreatinkinase im Blut und Abgeschlagenheit. Es trat eine unerwünschte Wirkung Grad 5 (Pneumonie) auf.

## Medizinische Leitlinien

### ESMO: Metastatic non-small cell lung cancer: 15 September 2020

Bei RET positiven Tumoren spricht die ESMO eine Empfehlung für den Einsatz von Selpercatinib und Pralsetinib in späteren Therapie-Linien aus [III, B]. Generell wird eine Rekrutierung in laufende Studien empfohlen.

#### «Treatment of NSCLC with other actionable oncogenic drivers

*[...] RET fusions are found in 1%–2% of NSCLC and tend to be mutually exclusive to other lung cancer drivers. Although RET-selective inhibitors have not yet been developed, several multitarget agents with anti-RET activity have been evaluated in preclinical models and clinical trials. The activity of multi-kinase inhibitors (cabozantinib, vandetanib, sunitinib, sorafenib, alectinib, lenvatinib, nintedanib, ponatinib and regorafenib) in patients with RETrearranged NSCLC (ORR 16%–47% and mPFS 2.3–7.3 months) is clearly inferior to the responses and survival outcomes seen with selective TKIs in other oncogene-addicted NSCLC models. These studies are small and subject to selection bias and results of heterogeneous benefit [III, C].*

*In contrast, selpercatinib (LOXO-292) and **pralsetinib** (BLU-667) selectively block RET, avoiding other targets and the associated treatment-limiting side effects. Both RET inhibitors are currently in late-stage clinical trials, and pralsetinib was approved by the FDA in September 2020 for the treatment of adults with metastatic RET fusion-positive NSCLC. Updated data from selpercatinib and pralsetinib in patients with advanced RET-fusion-positive NSCLC demonstrate potent, durable and broad antitumour activity, with treatment being well tolerated. [...]*

*Randomised phase III trials of selpercatinib/pralsetinib versus platinum-pemetrexed ChT with or without pembrolizumab are planned or are ongoing (NCT04222972, NCT04194944). Targeting RET can be recommended if selpercatinib or pralsetinib is available in late lines of treatment [III, B]; however, recruitment into open trials is encouraged. »*

### NCCN: Non-Small Cell Lung Cancer (Version 7.2021); October 29, 2021

Bei RET-Rearrangement positivem fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC wird ab der 1. Linie Selpercatinib oder Pralsetinib empfohlen.

## ASCO: Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations (J Clin Oncol 39:1040-1091), 2021

«Recommendations 11.1, 11.2, and 11.3. For patients with stage IV NSCLC and driver alterations in RET

- In the first-line setting, selpercatinib may be offered or standard treatment based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate) or **Pralsetinib** [Provisionally included pending confirmatory data] may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

Recommendations 12.1, 12.2, and 12.3. For patients with stage IV NSCLC and driver alterations in RET

- In the second-line setting, if RET-targeted therapy was given in the first-line setting, standard treatment based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of Recommendation: moderate).
- In the second-line setting, if RET-targeted therapy was not given in the first-line setting, selpercatinib may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate) or **Pralsetinib** [Provisionally included pending confirmatory data] may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak). »

## Onkopedia: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Juli 2021

### «6.1.6.2.6 RET-Alterationen

Das RET Gen kodiert eine Rezeptortyrosinkinase, die in unterschiedlichen Zellen aktiv ist. RET kann beim NSCLC mit unterschiedlichen Genen fusionieren. Häufigster Fusionspartner ist KIF5B, andere Gene sind CCDC6, NCOA, TRIM33, CUX1, KIAA1217, FRMD4A und KIAA1468. Der konkrete Fusionspartner spielt möglicherweise eine Rolle für die Prognose der Erkrankung und für die Effektivität der Therapie. RET-Genumlagerungen werden bei 1-2% der NSCLC-Patient\*innen nachgewiesen. Sie sind assoziiert mit Adenokarzinomen, jüngerem Alter und Nicht-Raucher-Anamnese. RET-Genumlagerungen treten selten mit anderen Treiber Mutationen auf.

Im Februar 2021 wurde mit Selpercatinib das erste, gezielte Medikament für diese Patient\*innen von der EMA zugelassen [90], siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Als weiteres Medikament ist Pralsetinib von der FDA zugelassen [91]. Pralsetinib führte bei 27 nicht vorbehandelten Patient\*innen zu einer Remissionsrate von 70% und bei 80% zu einer Remissionsdauer von >6 Monaten. Bei 87 mit Cisplatin vorbehandelten Patient\*innen lag die Remissionsrate bei 57% [91]. Mit Selpercatinib wurde bei 39 nicht vorbehandelten Patient\*innen eine Ansprechrquote von 85% und bei mit Cisplatin vorbehandelten Patient\*innen von 64% erzielt. Auch diese Remissionen waren nachhaltig.

Einige der für andere Tumorentitäten zugelassenen Multikinase-Inhibitoren sind bei Patient\*innen mit RET-Genalterationen wirksam. Dazu gehören Cabozantinib, Vandetanib, Lenvatinib und Sunitinib. Die Remissionsraten liegen zwischen 15 – 47%. Sie wurden vor allem bei Patient\*innen mit fortgeschrittener Erkrankung nach Versagen der Erstlinientherapie eingesetzt. »

### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es stehen keine Head-to-Head-Daten zur Verfügung.

RETSEVMO (Selpercatinib) ist der erste zugelassene RET-Kinase-Inhibitor in der Schweiz:

In der multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-I/II-Studie LIBRETTO-001 konnten für Selpercatinib in der NSCLC-Kohorte folgende Daten erhoben werden:

Im primären Analysensatz, welcher 105 zuvor behandelte Patienten mit RET-fusionspositivem NSCLC umfasste, betrug die objektive Ansprechrquote (objective response rate, ORR) 63.8% (95% CI: 53.9-73) und die mediane Ansprechdauer 17.5 Monate (95% CI: 12-nicht bestimmbar (NB)) bei einer medianen Beobachtungszeit von 15.67 Monaten. Das PFS betrug 16.5 Monate. Die zulassungsrelevante Studie war offen und nicht randomisiert und es gab weder eine Gruppe mit aktiver Vergleichssubstanz noch mit Placebo.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Für das Krankheitsbild des metastasierten RET-Fusion-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit einer Platin-Chemotherapie liegen Interim-Wirksamkeitsdaten einer einarmigen, nicht randomisierten, offenen Phase I/II-Studie mit 87 Patienten vor (Studie 1 – ARROW). Die ORR beim vorliegenden Datenschnitt betrug 61%. Das mediane PFS betrug 17.1 Monate. Die mittlere Behandlungsdauer in der Indikation RET-Fusion-positives metastasiertes NSCLC in der Sicherheits-Population (n=233; Patientinnen und Patienten mit und ohne Vorbehandlung mit platinbasierter Chemotherapie) der Studie 1 (ARROW) betrug 8.1 Monate. Die mittlere Behandlungsdauer bei der indikationsrelevanten Population (Patientinnen und Patienten unter Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie, ab Zweitlinientherapie) ist nicht klar.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen befristet erfüllt:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen**

Die empfohlene Dosierung von GAVRETO beträgt 400 mg oral einmal täglich (4 Kaps. zu je 100 mg) bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

Die Kontrolle einiger Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung der Behandlung und/oder Dosisreduktionen erfordern. Bei Unverträglichkeiten wird eine Dosisanpassung in 100 mg-Schritten vorgenommen. Bei Patientinnen und Patienten, welche die Dosis von 100 mg oral einmal täglich nicht vertragen, ist GAVRETO dauerhaft abzusetzen.

GAVRETO liegt in der Packungsgrösse von 120 Hartkapseln zu 100 mg vor. Dies deckt bei der Standarddosierung ein Intervall von 30 Tagen ab. Die Dosisstärke von 100 mg ermöglicht die Umsetzung von Dosisreduktionen. Die mittlere Behandlungsdauer in der Indikation RET-Fusion-positives metastasiertes NSCLC in der Sicherheits-Population (n=233; Patientinnen und Patienten mit und ohne Vorbehandlung mit platinbasierter Chemotherapie) der Studie 1 (ARROW) betrug 8.1 Monate. Die mittlere Behandlungsdauer bei der indikationsrelevanten Population (Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung einer platinbasierten Chemotherapie) ist nicht klar.

Das Vorhandensein einer RET-Genfusion (NSCLC und nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom) oder einer Mutation (MTC) muss vor Beginn der Therapie mit GAVRETO durch einen validierten Test für RET-Fusionen und RET-Mutationen bestätigt werden.

#### **Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden**

##### **EMA: Assessment report – Gavreto – Pralsetinib – 19.11.2021**

###### *« 4. Recommendations - Outcome*

*Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considers by consensus that the benefit-risk balance of Gavreto is favourable in the following indication: Gavreto is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with rearranged during transfection (RET) fusion-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) not previously treated with a RET inhibitor. The CHMP therefore recommends the granting of the conditional marketing authorisation subject to the following conditions: [...]*

- Periodic Safety Update Reports [...]*
- Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product – Risk Management Plan (RMP) [...]*
- Specific Obligation to complete post-authorisation measures for the conditional marketing authorization [...]*

*Specific obligation to complete post-authorisation measures for the conditional marketing authorization  
This being a conditional marketing authorization and pursuant to Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe the following measures:*

*Due date 31 December 2022: In order to further confirm the efficacy and safety of pralsetinib in the treatment of adult patients with RET fusion-positive advanced NSCLC, the MAH should submit the results of efficacy evaluable patients (approximately 116 treatment-naïve NSCLC patients and more*

follow-up of the 136 NSCLC previously treated with platinum therapy) of study BLU-667-1101, a Phase ½ Study of pralsetinib in patients with thyroid cancer, NSCLC and other advanced solid tumours. Due date 31 December 2026: In order to further confirm the efficacy and safety of pralsetinib in the treatment of adult patients with RET fusion-positive advanced NSCLC, the MAH should submit the results of study BLU-667-2303, a randomized, open-label, Phase 3 Study of pralsetinib versus standard of care for first line treatment of RET fusion-positive, metastatic NSCLC.»

**FDA Multi-disciplinary Review and Evaluation {213721} Pralsetinib; Version date: July 24, 2019**

«In the opinion of the reviewers, the submitted evidence meets the statutory evidentiary standard for accelerated approval. Pralsetinib has a favorable benefit-risk profile in the indicated population based on the high response rate and durable responses observed in a patient population with a life-threatening disease and an unmet medical need. Given the relatively limited duration of follow-up for both cohorts and the small number of treatment-naïve patients in the primary efficacy analysis population for this application, the current data are considered adequate to support accelerated approval rather than regular approval. Due to the relatively low incidence of RET fusion alterations in NSCLC, conduct of a randomized trial in this patient population may be difficult. To verify the clinical benefit of pralsetinib in patients with RET fusion positive NSCLC, additional data will be obtained from the clinical trial which supported this approval, the ARROW study. Blueprint has initiated a randomized, controlled trial of pralsetinib compared to platinum-based chemotherapy with or without pembrolizumab as first-line treatment for patients with metastatic RET fusion-positive NSCLC (Study BLUE-667-2303; AcceleRET Lung), and submission of data from this trial will be requested as a post-marketing commitment to provide additional information regarding outcomes with pralsetinib in the treatment-naïve patient population.

The review team's regulatory recommendation is to grant pralsetinib accelerated approval for the following indication: "For the treatment of adult patients with metastatic rearranged during transfection (RET) fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) as detected by an FDA approved test." [...] In a single arm study such as ARROW, a direct comparison of pralsetinib-associated toxicity observed with currently available therapy (chemotherapy, anti-PD(L)1 antibodies) is not possible.»

**Beurteilung ausländischer Institute**

**IQWiG und G-BA Beschluss erteilt am 14.12.2021, Stellungnahmeverfahren mit Beschlussfassung vom 16.06.2022 und Befristung des Beschlusses bis 31.12.2027**

« [...]

c) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie: Zusatznutzen nicht belegt.

d) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie: Zusatznutzen nicht belegt.

e) 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: Zusatznutzen nicht belegt.

[...]

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.»

**NICE**, Pralsetinib for RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer [ID 3875] In development [GID-TA10770] Expected publication date: 03 August 2022

**HAS, Commission de la transparence avis conditionnel 23 Mars 2022**

«Indication concernée : En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection) non précédemment traités par un inhibiteur de RET.

- **SMR : FAIBLE** en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules dans (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection) en 2ème ligne et plus de traitement, dans l'attente des nouvelles données d'efficacité et de tolérance. Le maintien de cet avis est conditionné à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum de 3 ans sur la base des résultats de l'étude de phase III en

1ère ligne de traitement (AcceleRET-Lung, analyse principale pour décembre 2024) dans le CBNPC avec une fusion du gène RET. **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection) en 1ère ligne.

- **ADMR:**
- En 1 ère ligne de traitement du CBNPC avancé, RET positif Sans objet.
- En 2ème ligne de traitement et plus du CBNPC avancé RET positif, non précédemment traité par un inhibiteur de RET
- Prenant en compte:
  - *la qualité peu robuste de la démonstration de l'efficacité de GAVRETO (pralsetinib) fondée sur les données d'une étude de phase I/II (ARROW), non comparative;*
  - *l'absence de données issues d'une comparaison externe avec une méthodologie adaptée;*
  - *les incertitudes sur le maintien de l'efficacité des pourcentages de réponses objectives observés avec un court recul. Les résultats avec une plus longue période de suivi sont attendus pour décembre 2022;*
  - *la valeur pronostique de la fusion RET mal déterminée en l'absence notamment de données comparatives dans le CBNPC ;*
  - *le besoin médical important partiellement couvert à cette ligne de traitement ; la Commission de la Transparence considère que GAVRETO (pralsetinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une fusion du gène RET, en 2ème ligne de traitement et plus.*
- **ISP :** GAVRETO (pralsetinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
- **Place dans la stratégie thérapeutique:**
- Compte tenu:
  - *de l'inclusion dans l'étude d'une population hétérogène de patients avec une faible représentativité de patients naïfs de tout traitement (75 patients sur les 233 évaluable au cut-off de novembre 2020);*
  - *de l'impossibilité d'évaluer l'apport de GAVRETO (pralsetinib) par rapport aux chimiothérapies en l'absence de comparaison directe (essai monobras) alors que cette comparaison était possible;*
  - *de l'existence d'une étude de phase III, en 1ère ligne, évaluant GAVRETO (pralsetinib) par rapport aux chimiothérapies ± immunothérapie, dont l'analyse principale est attendue pour décembre 2024;*
  - *la Commission considère que GAVRETO (pralsetinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en 1ère ligne de traitement, chez des patients non précédemment traités.*
  - *Dans le traitement de 2ème ligne et plus, la Commission prend en compte les points suivants:*
  - *le faible niveau de preuve des données : essai monobras dont les résultats sont fondés sur un taux de réponse objective (68% dans la population globale de l'étude);*
  - *le besoin médical en 2ème ligne de traitement où les options thérapeutiques sont plus réduites ;*
  - *et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance;*
- **la Commission considère que GAVRETO (pralsetinib), en monothérapie, est une option de traitement en 2ème ligne et plus.**
- **Population cible:** Elle est estimée entre 84 et 257 patients dans l'indication de CBNPC avancé avec fusion RET, en 2ème ligne et plus.
- **Taux de remboursement proposé:** 100 %»

#### **TLV Beschlussfassung 22. April 2022, Veröffentlicht am 25. April 2022**

Die Ergebnisse der Wirksamkeitsvergleiche zwischen Pralsetinib und den Vergleichsoptionen sind mit Unsicherheiten behaftet, da es sich bei der Zulassungsstudie um eine einarmige Phase-I/II-Studie mit unausgereiften Daten handelt und indirekte Vergleiche verwendet wurden. Auch wenn die Quantifizierung vom Ausmaß der Unterschiede in der Wirksamkeit schwierig ist, geht das TLV davon aus, dass Pralsetinib eine bessere Wirksamkeit hat als die Komparatoren.

Die Mehrheit der Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Kosten pro QALY für die Behandlung nicht höher sind als die Kosten pro QALY, für die Behandlung sehr schwerer Erkrankungen. Insgesamt ist das TLV der Ansicht, dass die Kosten von Gavreto angemessen sind und dass die Kriterien des § 15 des Leistungsgesetzes somit erfüllt sind.

### Medizinischer Bedarf

RET-Genfusionen werden bei 1-2 % der NSCLC identifiziert, insbesondere bei Adenokarzinomen. Patienten mit NSCLC und RET-Arrangements weisen folgende klinisch-pathologische Merkmale auf: Alter ≤ 60 Jahre, eher schlecht differenzierte Tumore und keine Vorgeschichte mit Rauchen. Bis dato wurden Multikinase Inhibitoren (MKIs), wie Cabozantinib, Vandetanib, oder Lenvatinib bei RET-Fusion positiven Tumoren eingesetzt, da sie unter anderem auch eine RET-inhibierende Aktivität aufweisen. Die ORR unter MKI Therapie liegt zwischen 16%–47% und das mediane PFS bei 4.5 – 7.3 Monaten. Hohe Toxizitätsraten wurden beobachtet mit 53% bis 73% der Patientinnen und Patienten, die aufgrund von UAW die Dosis reduzieren mussten [Onkopedia und *Lancet Oncology*, 2021 Jul;22(7):959-969]. Seit Februar 2021 ist in der Schweiz RETSEVMO (Selpercatinib) – der erste spezifische Inhibitor der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase – zur Monotherapie beim metastasierten RET-fusionspositiven NSCLC als Zweitlinientherapie zugelassen, wird aber zurzeit nicht vergütet. Es besteht ein medizinischer Bedarf für zielgerichtete, wirksamere und verträglichere Therapien.

### Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die erforderliche Packung und Dosisstärke für die Therapie entsprechend der Fachinformation ist vorhanden. Das BAG sieht zwar einen medizinischen Bedarf für RET-Kinase Inhibitoren. Mit der aktuellen Datenlage lässt sich das Kriterium der Zweckmässigkeit jedoch nicht abschliessend beurteilen. Der klinische Vorteil lässt sich nicht vergleichen mit bisher zugelassenen und vergüteten weniger spezifischen Therapieoptionen, so bleibt auch der Platz in der Therapielandschaft unklar. Direkte Vergleichsstudien resp. auch vs. Placebo fehlen, der effektive Mehrnutzen kann nicht beurteilt werden.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für GAVRETO/120 Stk/100mg:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	MTK (30 Tage) [Fr.]
Opdivo (Nivolumab)	Vial 240mg/24ml	3084.05	240mg alle 2 Wochen	6'608.68
Tecentriq (Atezolizumabum)	Vial 1200mg/20ml	4581.30	1200mg alle 3 Wochen	6'544.71
Keytruda (Pembrolizumab)	Vial 100mg/4ml, 2 Vial	4534.58	200mg alle 3 Wochen	6'477.97
			TQV-Niveau	6'543.79
			TQV-Preis (FAP)	6'543.79

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 15. Juli 2022, Preisen aus 4 Referenzländern (A, D, DK, S) und Wechselkursen zu Fr. 1.05/Euro, Fr. 0.1412/DKK und Fr. 0.1019/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

GAVRETO	APV (FAP)
Hartkapsel, 100mg, 120 Stk	7'408.58

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,

GAVRETO	FAP	Wirtschaftlicher Preis	Rückerstattung*
Hartkapsel, 100mg, 120 Stk	Fr. 7'408.58	Fr. 6'976.18	Fr. 432.40

\* Zum Zeitpunkt der Verfügung. Sollte sich der FAP von GAVRETO im Rahmen eines anderen Verfahrens ändern, kann sich die Höhe der Rückerstattung (Differenz zum wirtschaftlichen Preis) entsprechend ändern und die Zulassungsinhaberin ist angehalten, dann die neu zu berechnende Differenz zum wirtschaftlichen Preis zurückzuerstatten.

Es wird der APV-Preis in der SL als FAP aufgeführt. Der FAP liegt gemäss vorstehender Tabelle über dem berechneten wirtschaftlichen Preis. Die Differenz zum wirtschaftlichen Preis ist durch eine Rückerstattung an die Krankenversicherer auszugleichen.

- zu Preisen von:

GAVRETO	FAP	PP
Hartkapsel, 100mg, 120 Stk	Fr. 7'408.58	Fr. 7839.80

- Für GAVRETO wird aufgrund der unsicheren Datenlage (befristete Zulassung) und als zusätzlicher Wirksamkeitsnachweis ein Vorleistungsmodell umgesetzt. In einem Vorleistungsmodell gehen sämtliche Therapiekosten zu Lasten der Zulassungsinhaberin bis ein Ansprechen der Therapie gezeigt wurde. Das Therapieansprechen von GAVRETO wird in der Hauptindikation (NSCLC) entsprechend der ARROW Studie nach 2 Monaten festgestellt.

- mit Limitierungen:

„Befristete Limitation bis 12. August 2023

**2L NSCLC:**

Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

GAVRETO als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem RET-Fusions-positivem (RET=REarranged during Transfection) nicht – kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie benötigen und bei denen es nach einer vorherigen Behandlung zu einer Progression gekommen ist. Die Behandlung von GAVRETO erfolgt bis zur Progression der Erkrankung. Eine Rotation innerhalb der RET-Inhibitoren wird ausschliesslich bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten vergütet.

Die Zulassungsinhaberin Roche Pharma (Schweiz) AG vergütet die ersten 2 bezogenen Packungen GAVRETO 100mg 120 Stk auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, zum aktuellen FAP vollständig zurück. Die Zulassungsinhaberin Roche Pharma (Schweiz) AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin zudem für jede zusätzlich bezogene Packung GAVRETO 100mg 120 Stk einen Betrag von Fr. 432.40 zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen. Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21321.01.“

- mit folgenden Auflagen:

- Die Roche Pharma (Schweiz) AG vergütet die in den ersten 2 Monaten nach Therapiebeginn bezogenen Packungen (max. 2 Packungen GAVRETO) auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, zum aktuellen FAP vollständig zurück.
- Die Roche Pharma (Schweiz) AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede zusätzliche bezogene Packung 100mg 120 Stk einen Anteil von Fr. 432.40 zurück.
- Die Roche Pharma (Schweiz) AG verpflichtet sich dem BAG jährlich per Stichtag 31. Dezember bis Ende März des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung die Anzahl und Höhe der getätigten Rückerstattung pro Krankenversicherer in der Indikation NSCLC (aufgeteilt in Vorleistung und Rückvergütung) zu melden.
- 12 Monate nach befristeter Aufnahme von GAVRETO in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von GAVRETO zu überprüfen. Dem BAG sind hierzu anfangs des 10. Monats (bis spätestens Juli 2023) nach Aufnahme von GAVRETO in die SL das Formular Anhang 4 (APV-Formular)

sowie die entsprechenden Länderbestätigungen und ein aktualisierter TQV einzureichen, damit gegebenenfalls eine Preissenkung fristgerecht auf den 01. Oktober 2023 erfolgen kann. Liegen die mittels im Juli 2023 gültigen APV und im Juli 2023 gültigen TQV ermittelten wirtschaftlichen Preise zum Zeitpunkt 12 Monate nach Änderung der Limitierung unter den aktuellen FAP, so sind die FAP auf die ermittelten wirtschaftlichen Preise zu senken. Ohne Einreichung der Unterlagen rsp. Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird GAVRETO per 30. September 2023 aus der SL gestrichen.

- Kommt es bei der Wirtschaftlichkeitsprüfung nach 12 Monaten zu einer Preissenkung von GAVRETO, werden die Rückerstattungen entsprechend angepasst.
- Aufgrund der befristeten Zulassung von Swissmedic (gültig bis 12. August 2023) hat die Zulassungsinhaberin möglichst früh, spätestens jedoch bis zum 10. Juli 2023 die Zulassungsent-scheide von Swissmedic bezüglich einer unbefristeten Zulassung bzw. einer Verlängerung der befristeten Zulassung einzureichen. Im Falle einer fehlenden Verlängerung der Zulassung durch Swissmedic oder bei Nichteinreichen der erforderlichen Dokumente, wird GAVRETO per 31. August 2023 aus der SL gestrichen.
- Die Aufnahme erfolgt befristet voraussichtlich auf 2 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von GAVRETO ab dem 31. August 2024 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.
- Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches sind die effektiven Patientenzahlen anzugeben. Zudem hat die Roche Pharma (Schweiz) AG Angaben zur Therapiedauer beendeter und laufender Therapien zu machen. Die Angaben der Zulassungsinhaberin unter 2.3.5 Wirtschaftlichkeit zu diesem Punkt werden überprüft und allfällige Anpassungen oder Auflagen für eine weitere SL-Listung geprüft.

## **5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 12. August 2023.**