



(21321) GAVRETO, Roche Pharma (Schweiz) AG

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

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.

Beschreibung der Indikation und der bisher in dieser Indikation eingesetzten Therapien

Schilddrüsenkarzinome sind die häufigsten bösartigen Erkrankungen des endokrinen Systems. Sie werden in verschiedene Haupt-Typen eingeteilt:

Bundesamt für Gesundheit BAG

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

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



- **Differenzierte Karzinome (DTC):**
 - Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC), ca. 60% aller Fälle
 - Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC), ca. 30 % aller Fälle
 - Hürthle-Zell-Karzinom
 - Wenig differenzierte Schilddrüsenkarzinome („poorly differentiated thyroid cancer“, PDTC)
- **Medulläre Karzinome (MTC)**, ca. 5% aller Fälle
- **Undifferenzierte oder anaplastische Karzinome (ATC)**, ca. 5% aller Fälle.

Je nach zugrundeliegender Histologie unterscheiden sich diese Tumoren deutlich in klinischer Präsentation, Prognose und Therapie, wobei die sogenannten DTC die beste Prognose aufweisen, während das MTC vermehrt zu Fernmetastasen neigt. Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom ist eine sehr seltene Erkrankung mit besonders aggressivem Verlauf.

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome (DTC) stammen von den Follikelepithelzellen der Schilddrüse, den sogenannten Thyreozyten, ab und werden nach histologischem Wachstumsmuster in das häufigere papilläre (PTC) und das seltenere follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC) unterteilt. Weiter sind noch das Hürthle-Zell-Karzinom und die wenig differenzierten Schilddrüsenkarzinome („poorly differentiated thyroid cancer“, PDTC) zu nennen, die ebenfalls dem DTC zugeordnet werden. Das Thyreoglobulin, das aus den Thyreozyten gebildet wird, ist ein wichtiger Tumormarker für postoperatives Follow-up und hilft auch beim Monitoring von systemischen Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung. Ein weiteres Charakteristikum der Thyreozyten ist, dass diese aktiv an der Bildung der Schilddrüsenhormone T3/T4 unter Metabolisierung von Jod beteiligt sind und somit radioaktiv markiertes Jod im Rahmen einer Radiojodtherapie einen wichtigen Bestandteil im Management dieser Tumoren darstellt. Die Radiojodtherapie wird sowohl im adjuvanten Setting als auch im fortgeschrittenen/metastasierten Setting angewendet und kann wiederholt durchgeführt werden, wobei bei Letzterem ab einem Ansprechen von < 6–12 Monaten von einer sogenannten radiojodrefraktären Erkrankung gesprochen wird.

Das **medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC)**, auch C-Zell-Karzinom genannt, entsteht aus den parafollikulären Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse, die Calcitonin produzieren. Es tritt familiär (ca. 25%) oder sporadisch (ca. 75%) auf. Die drei, mit der gehäuften Entstehung von MTC assoziierten, familiären Tumor-Syndrome werden durch Keimbahnmutationen im RET Gen verursacht. RET ist ein Rezeptormolekül, funktionell eine Tyrosinkinase. RET Mutationen werden auch bei etwa der Hälfte der Patienten mit sporadisch auftretenden MTC nachgewiesen, davon bei 85% der Patienten als M918T Mutation. Eine M918T Mutation geht mit einer schlechteren Prognose einher im Vergleich zu anderen Mutationen. Neben RET spielen andere Tyrosinkinasen eine wichtige Rolle in der Progression und der Metastasierung des MTC. Das MTC metastasiert lymphogen und hämatogen. In der Klinik fällt eine vergrößerte Schilddrüse, Heiserkeit, Dysphagie und weitere Effekte der Kompression umliegender Organe auf und die Calcitonin-Konzentration im Serum ist gesteigert.

Geheilt werden können Patientinnen und Patienten nur durch eine Lobektomie oder Thyreoidektomie, solange der Tumor auf die Schilddrüse begrenzt ist. Bei Metastasen und progressivem Schilddrüsenkarzinom werden neben der symptomatischen Behandlung Operationen, perkutane Interventionen, metabolische Strahlentherapie mit Jod-131 oder zielgerichtete Therapien mit einem Tyrosinkinaseinhibitor bei für Jod nicht aufnahme-fähigen Metastasen vorgeschlagen.

Studie 1

Subbiah, V., et al (2021). Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Aug;9(8):491-501.

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 (MTC) 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 76 Patientinnen und Patienten mit MTC mit RET-Mutation (21 ohne und 55 mit Vorbehandlung) und der 9 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion positivem Schilddrüsenkrebs vorgestellt.

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.

Kohorte MTC mit RET-Mutation nach Vorbehandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib (n=55):

Die Wirksamkeit wurde bei 55 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem MTC mit RET-Mutation nach Vorbehandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib (oder beiden) untersucht. Der primäre Endpunkt Gesamtansprechrate (ORR) lag bei 60% (95% Konfidenzintervall (CI): 46-73) mit 2% kompletter Remission, 58% partieller Remission und 33% stabiler Tumorerkrankung als bestes Therapieansprechen. In den sekundären Endpunkten zeigte sich eine mediane Zeit bis zum ersten Therapie-Ansprechen von 3.7 Monaten, die mediane Ansprechdauer (duration of response), das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das mediane Gesamtüberleben (OS) wurden noch nicht erreicht. Die 1-Jahres PFS Rate wurde bei einem medialen Follow-up von 14.9 Monaten auf 75% (95% CI: 63-86) geschätzt. Das 1-Jahres OS Rate wurde bei einem medialen Follow-up von 16.5 Monaten auf 89% (95% CI: 81-97) geschätzt.

Kohorte RET-Fusion-positives Schilddrüsenkarzinom nach Vorbehandlung mit radioaktivem Jod und mit Sorafenib und/oder Lenvatinib (n=9):

Bei allen Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion-positivem Schilddrüsenkarzinom (n=9) musste der Tumor nach Standardtherapie progredient und nach RECIST Version 1.1 messbar sein, und es musste mit vor Ort durchgeführten Tests eine RET-Fusion nachgewiesen werden. Die Patientinnen und Patienten hatten im Median 2 Vortherapien (Bereich: 1–8) erhalten, dabei waren 100% mit radioaktivem Jod und 56% mit Sorafenib und/oder Lenvatinib vorbehandelt. Der primäre Endpunkt ORR wurde von 89% (95% CI: 52-100) erreicht mit 0% kompletter Remission, 89% partieller Remission und 11% stabiler Tumorerkrankung als bestes Therapieansprechen. In den sekundären Endpunkten zeigte sich eine mediane Zeit bis zum ersten Therapie-Ansprechen von 1.9 Monaten, die mediane Ansprechdauer (duration of response), das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das mediane Gesamtüberleben (OS) wurden noch nicht erreicht. Die 1-Jahres PFS Rate wurde bei einem medialen Follow-up von 12.9 Monaten auf 81% geschätzt. Das 1-Jahres OS Rate wurde bei einem medialen Follow-up von 15.8 Monaten auf 91% (95% CI: 74-100) geschätzt.

Sicherheit / Verträglichkeit

Auszug aus Swissmedic Fachinformation (basierend auf 471 Patientinnen und Patienten aus ARROW):

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-Sicherheitspopulation mit RET-alteriertem Schilddrüsenkarzinom:

Die durchschnittliche Behandlungsdauer in der Sicherheitspopulation mit RET-alteriertem Schilddrüsenkarzinom (n=142) betrug 12.3 Monate. Als häufigsten unerwünschten Wirkungen (>20%) bei mit Pralsetinib behandelten Patientinnen und Patienten traten erhöhte Leberenzyme (AST und ALT), Abnahme Leukozyten, Neutropenie, Hyperphosphatämie, Obstipation und Abgeschlagenheit auf. Die häufigsten Grad 3-4 unerwünschten Wirkungen (>2%) waren Abnahme Leukozyten, Neutropenie, Anämie, Hypertonie, erhöhte Kreatinkinase und Abgeschlagenheit. Es trat eine unerwünschte Wirkung Grad 5 (Pneumonie) auf.

Medizinische Leitlinien

ESMO: Thyroid cancer (Annals of Oncology 30); 2019

Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC):

Als systemische Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem MTC und progressiver/ symptomatischer Erkrankung nach Operation werden Vandetanib oder Cabozantinib aufgeführt.

Radiojod-refraktäres fortgeschrittenes/metastasiertes differenziertes Schilddrüsenkarzinom

(DTC): Werden bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit multiplen Läsionen als systemischen Therapieoptionen die Multikinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib aufgeführt.

NCCN: Thyroid Carcinoma (Version 2.2021); September 1, 2021

Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC):

Bei fortgeschrittenen oder metastasierten MTC wird bei einem Rezidiv oder bei persistierender, symptomatischer Erkrankung wird als systemische Therapieoption Vandetanib, Cabozantinib, Selpercatinib (bei RET- Mutierten MTC) oder Pralsetinib (bei RET- Mutierten MTC) aufgeführt.

Rezidiertes, fortgeschrittenes und/oder metastasiertes, nicht für Radiojod-Therapie in Frage kommendes differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC):

Als systemische Therapieoptionen werden Lenvatinib oder Sorafenib genannt, bei RET-Fusions positiven papillären Schilddrüsenkarzinom, follikulären Schilddrüsenkarzinom und Hürthle-Zell-Karzinom wird zudem Pralsetinib als systemische Therapieoption aufgeführt.

Anaplastisches Karzinom:

Als systemische Therapieoptionen bei metastasiertem RET-Fusion positivem Karzinom wird Pralsetinib und Selpercatinib aufgeführt.

ASCO; Doctor-Approved Patient Information from ASCO; Approved by the Cancer.Net Editorial Board (<http://www.cancer.net/about-us/cancernet-editorial-board>), 01/2021

«[...] For **papillary and follicular thyroid cancers**, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has approved several targeted therapies:

- In 2013, the FDA approved a targeted therapy called **sorafenib (Nexavar)** for later-stage or recurrent differentiated thyroid cancer when I-131 therapy (see above) has not worked. Common side effects of sorafenib include hand-foot skin reactions or other skin problems, diarrhea, fatigue, weight loss, and high blood pressure.
- In 2015, the FDA approved a targeted therapy called **lenvatinib (Lenvima, E7080)** for later stage differentiated thyroid cancer when surgery, I-131 treatment, or both have not worked. The side effects of lenvatinib include high blood pressure, diarrhea, decreased appetite, decreased weight, and nausea.
- In 2018, the FDA approved **larotrectinib (Vitrakvi)** for rare cases of papillary and follicular thyroid cancers that have an NTRK gene fusion mutation. The side effects for larotrectinib include fatigue, nausea, dizziness, vomiting, constipation, and diarrhea.
- In 2019, the FDA also approved **entrectinib (Rozlytrek)** for thyroid tumors with an NTRK gene fusion mutation. Common side effects of entrectinib are fatigue, constipation, swelling, dizziness, taste problems, diarrhea, nausea, nerve pain or discomfort, shortness of breath, muscle pain, thinking and memory problems, weight gain, cough, vomiting, fever, joint pain, and vision changes.
- In 2020, the FDA approved **pralsetinib (Gavreto)** and **selpercatinib (Retsevmo)** for rare cases of advanced metastatic RET fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy. The side effects of pralsetinib include constipation, hypertension, fatigue, musculoskeletal pain (pain in the muscles, bones, and/or nerves), and diarrhea. The side effects of selpercatinib include dry mouth, diarrhea, hypertension, fatigue, swelling, increased cholesterol, rash, and constipation. Selpercatinib can also affect the levels of platelets and certain enzymes and proteins in the body. These levels need to be monitored every 2 weeks during the first 3 months of treatment and then every month after that.

For **MTC**, the FDA-approved targeted therapy options include:

- In 2011, the FDA approved **vandetanib tablets (Caprelsa, zd6474)**, which is a type of targeted therapy known as a tyrosine kinase inhibitor. Specifically, vandetanib is now a standard treatment for adults when MTC cannot be removed surgically, if the disease is worsening, or if MTC has spread to other parts of the body. The medication is given as a daily pill. The typical daily dose of vandetanib is 300 mg. Common side effects include diarrhea and colon inflammation, skin rash, nausea, high blood pressure, headache, fatigue, loss of appetite, and stomach pain. Additionally, more serious side effects such as respiratory and heart problems can occur. Blood tests, including measurement of serum potassium, calcium, magnesium, and TSH levels may be done regularly to monitor the body's reaction to this medication.
- In 2012, the FDA approved another tyrosine kinase inhibitor for metastatic MTC called **cabozantinib (Cometriq, Cabometyx, XL184)**. The recommended dose is 140 mg, taken in pill form once daily. Side effects may include constipation, stomach pain, high blood pressure, hair color changes, fatigue, nausea, and swelling, in addition to serious colon problems.
- In 2020, the FDA approved **pralsetinib and selpercatinib** for people with advanced or metastatic RET-mutant MTC. These are the same targeted therapy drugs described above, including possible side effects, since they are also approved for papillary and follicular thyroid cancer. [...]

For **anaplastic thyroid cancer**, there is 1 targeted therapy combination approved by the FDA:

- In 2018, the FDA approved the first treatment for anaplastic thyroid cancer in almost 50 years. This treatment is a combination of 2 targeted therapies, dabrafenib (Tafinlar), a BRAF inhibitor, and trametinib (Mekinist), a MEK inhibitor, for people with anaplastic thyroid cancer with a specific genetic change, or mutation, in the BRAF gene. »

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

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

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Für das Krankheitsbild des MTC mit RET-Mutation (n=55, nach Vorbehandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib) und des RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinoms (n=9, alle mit PTC; nach Vorbehandlung mit radioaktivem Jod und mit Sorafenib und/oder Lenvatinib) liegen Interims-Wirksamkeitsdaten einer einarmigen, nicht randomisierten, offenen Phase I/II-Studie vor (Studie 1 – ARROW). Beim vorliegenden Datenschnitt konnte eine ORR von 60% (MTC) und 89% (PTC) gezeigt werden. Das mediane PFS wurde bei einer medianen Beobachtungszeit von 14.9 Monaten (MTC) und 12.9 Monaten (PTC) nicht erreicht. Beim RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom stellt das BAG zudem fest, dass vorwiegend Daten zu Patientinnen und Patienten mit PTC vorliegen. Wenn davon ausgegangen wird, dass für den Wirkmechanismus die RET-Fusion entscheidend ist, kann auch von einer allfälligen Wirksamkeit bei anderen RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom-Typen ausgegangen werden. Daten hierzu liegen allerdings keine vor.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus 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.

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: Positive CHMP Opinion für Gavreto (Pralsetinib) vom 16. September 2021 für eine befristete Zulassung in der Indikation NSCLC. Schilddrüsenkrebs-Indikationen werden nicht erwähnt.

Gemäss Zulassungsinhaberin ist die EMA Zulassung in den Schilddrüsenkrebs-Indikationen noch nicht erfolgt. Die Einreichung des Zulassungsantrages sei auf Ende 2022 vorgesehen. Dies wird durch die Zulassungsinhaberin dadurch begründet, dass sie eine tumoragnostische Zulassung für alle RET-Fusion-positive solide Tumore und gleichzeitig für das RET-Mutation positive medulläre Schilddrüsenkarzinom beantragen möchte.

FDA Multi-disciplinary Review and Evaluation {214701} Pralsetinib; Version date: July 24, 2019

«Advanced or metastatic RET mutation-positive MTC is a life-threatening condition; although prolonged survival is possible in patients with limited disease, patients with advanced, progressive disease have poor survival. Five-year relative survival for patients with stage IV disease is approximately 40%. Treatment options for patients with RET mutation-positive MTC include therapies for patients with advanced or metastatic, progressive or symptomatic MTC, the TKIs cabozantinib and vandetanib. Both these products inhibit RET in addition to other kinases, but are not approved solely for the treatment of patients with RET mutations. The ORRs observed in patients with MTC treated with vandetanib and cabozantinib as evaluated in the studies to support approval were 45% and 28%, respectively. [...]

Patients with metastatic RET fusion-positive DTC that is refractory to RAI, and patients with RET fusion-positive poorly differentiated or anaplastic thyroid cancer face an unmet medical need. Treatment options for patients with RET fusion-positive thyroid cancer include radioactive iodine (if appropriate based on the underlying histology), lenvatinib and sorafenib for patients with DTC that is RAI-refractory, and doxorubicin (approved for thyroid carcinoma). The ORRs demonstrated in the studies supporting the approvals of lenvatinib and sorafenib in patients with RAI-refractory DTC were 65% and 12%, respectively. Responses observed with doxorubicin concomitantly with radiation in patients with ATC are variable, but few patients survive long-term. There are no approved treatment options for PDTC.

The recommendation for accelerated approval is based on the results from a single multicenter, single-arm, open-label, first-in-human, dose escalation and expansion study (ARROW) which enrolled patients with advanced solid tumors with a RET fusion or mutation as detected by a CLIA-certified (or equivalent) laboratory.

The primary analysis population for this review includes 84 patients with metastatic RET-mutant medullary thyroid cancer treated with pralsetinib 400 mg once daily in ARROW, including 29 patients naïve to approved therapy (cabozantinib and vandetanib) and 55 patients who received previous treatment with cabozantinib or vandetanib. [...] These response rates, coupled with the durability of responses observed, are consistent with a clinically meaningful benefit when considering the intended patient population. Data from additional patients with treatment-naïve MTC may be required as a post-marketing requirement to confirm clinical benefit.

Patients with advanced RET fusion-positive thyroid cancer included patients who were RAI-refractory (if appropriate), and patients who were RAI refractory and had received a subsequent systemic therapy (hereafter referred to as “previously treated”) and patients who had received RAI alone. [...]

Given the limited treatment options for patients with undifferentiated or poorly-differentiated thyroid cancer with RET fusions, the extreme rarity of patients with RET fusion-positive thyroid cancer in

histologies other than papillary thyroid cancer, substantial overall response rate and strong rationale based on mechanism of action in this molecularly-defined population, the team felt that inclusion of histologies other than papillary thyroid cancer in the indication was warranted. Responses were observed in patients across multiple types of RET fusions (CCDC6, NCOA4, and other). The review team considered that the evidence of efficacy in RET fusion-positive thyroid cancer is supported by the comparably high, durable response rates observed in response to pralsetinib in the other RET-driven cancers described in the application. Data from additional patients to confirm clinical benefit will be required as a post-marketing requirement in the RET fusion-positive thyroid cancer setting.

Pralsetinib appears to have an acceptable safety profile when assessed in the context of a life-threatening disease. The most common adverse reactions ($\geq 25\%$) in the pooled safety population of 438 patients with RET altered solid tumors were constipation, hypertension, fatigue, musculoskeletal pain and diarrhea. The most common Grade 3-4 laboratory abnormalities ($\geq 2\%$) were decreased lymphocytes, decreased neutrophils, decreased hemoglobin, decreased platelet, increased bilirubin, decreased phosphate, decreased sodium, decreased calcium (corrected), increased aspartate aminotransferase (AST), increased alanine aminotransferase (ALT), and increased alkaline phosphatase.

Safety issues identified as significant and serious during the review of the original NDA (NDA 213721) were interstitial lung disease/pneumonitis, hypertension, hepatotoxicity, and hemorrhagic events. These safety concerns are adequately addressed by information in the Warnings and Precautions section and the dose modification recommendations included in product labeling. Risk of impaired wound healing was also included in the Warnings and Precautions section of labeling given the potential for pralsetinib to adversely affect wound healing based on inhibition of the vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway. Based on the potential serious risk of GI perforations/fistulas related to this same mechanism of action, the original approval included a post-marketing requirement (PMR) to further evaluate and characterize this potential risk. In general, the safety profile observed in patients with NSCLC was similar to that observed in patients with thyroid cancer. Tumor lysis syndrome, which was observed solely in patients with MTC, was included as a Warning in Section 5 of the USPI given the need for provider awareness, potential seriousness of these events, and given the potential need for mitigation strategies. Increased creatine phosphokinase was identified as an additional safety signal which occurred in 11% of patients with RET-altered thyroid cancer ($n=138$); these events were generally reversible but, in some cases, required interruption, dose reduction and rarely withdrawal of pralsetinib. »

Beurteilung ausländischer Institute

Beurteilungen ausländischer Institute liegen noch keine vor.

Medizinischer Bedarf

Multikinase-Inhibitoren sind die Standardtherapie beim fortgeschrittenen MTC (Cabozantinib und Vandetanib) und beim radiojodrefraktären differenzierten Schilddrüsenkrebs (Lenvatinib und Sorafenib). Obwohl diese Multikinase-Inhibitoren klinische Aktivität in den jeweiligen Indikationen gezeigt haben, sind sie mit erheblichen dermatologischen, kardiovaskulären und gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden, da sie gegen viele Kinasen, aktiv sind. Diese Nebenwirkungen führen häufig zu Dosisreduktionen und Absetzen der Therapie, was die Behandlungsergebnisse der Patientinnen und Patienten beeinträchtigen kann. 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 zielgerichtete RET-Kinase Inhibitoren beim RET-Mutierten MTC und beim RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom. 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.

Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet wirtschaftlich:

- aufgrund eines vertraulichen Preismodells können diesbezüglich keine näheren Angaben zur Wirtschaftlichkeit offengelegt werden
- zu Preisen von:

GAVRETO	FAP	PP
Hartkapsel, 100mg, 120 Stk	Fr. 7'408.58	Fr. 7'839.80

- mit einer Limitierung:

„Befristete Limitation bis 12. August 2023

Medulläres Schilddrüsenkarzinom mit RET-Mutation:

Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

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

Für GAVRETO bestehen Preismodelle. Die Zulassungsinhaberin Roche Pharma (Schweiz) AG gibt diese dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin bekannt.

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 bezogene Packung GAVRETO einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattungen bekannt. 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: 21321.02

Befristete Limitation bis 12. August 2023

RET-Fusion-positives Schilddrüsenkarzinom:

Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

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

Für GAVRETO bestehen Preismodelle. Die Zulassungsinhaberin Roche Pharma (Schweiz) AG gibt diese dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin bekannt.

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 bezogene Packung GAVRETO einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattungen bekannt. 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: 21321.03.“

- mit folgenden Auflagen:
 - Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71 a-d KVV) den

festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung GAVRETO bekannt. Diese Informationen sind auch von der ZulassungsinhaberIn auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. smartmip etc.) publiziert werden.

- Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung von Roche Pharma (Schweiz) AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer ZulassungsinhaberInnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer ZulassungsinhaberInnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
- 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 Juni 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 resp. 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 Zulassungsentscheide 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 01. 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.