



## (21209) RETSEVMO, Eli Lilly (Suisse) SA

### Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2022

#### 1 Zulassung Swissmedic

RETSEVMO wurde von Swissmedic per 8. Februar 2021 mit folgender Indikation befristet zugelassen:

*„RETSEVMO als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen*

- *mit metastasiertem RET-fusionspositivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie benötigen und bei denen es nach einer vorherigen Behandlung zu einer Progression gekommen ist (siehe «Klinische Wirksamkeit»).*
- *mit fortgeschrittenem RET-fusionspositivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie benötigen und bei denen es nach einer vorherigen Behandlung einschliesslich radioaktivem Jod zu einer Progression gekommen ist (siehe «Klinische Wirksamkeit»).*

*Retsevmo als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie benötigen und bei denen es nach einer vorherigen Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren zu einer Progression gekommen ist (siehe «Klinische Wirksamkeit»).*

*Die Wirksamkeit und Sicherheit von Retsevmo wurde bei Patienten mit weiteren onkogenen Treibermutationen nicht untersucht (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

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

Selpercatinib ist ein hoch potenter und selektiver Inhibitor der RET-Kinase. Es ist ein kleines Molekül (*small molecule*) und darauf ausgelegt, die Adenosintriphosphat (ATP) Bindungsstelle der RET-Kinase zu blockieren und so die nachfolgende Signalkaskade zu verhindern.

RET ist ein transmembranärer Tyrosinkinaserzeptor und an der Entwicklung und dem Erhalt verschiedener Gewebe beteiligt. Genetische Veränderungen des RET-Proteins werden mit der Pathogenese verschiedener humaner Krebserkrankungen in Verbindung gebracht. RET kann entweder nach Punktmutationen oder nach chromosomalen Umlagerungen (Rearrangements), die eine Fusion bilden onkogen werden. In beiden Fällen wird die RET-Kinase konstitutiv aktiv und treibt Wachstum und Proliferation des Tumors.

Beschreibung der Indikation und kurz der bisher in dieser Indikation eingesetzten Therapien

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.

Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Für die große Mehrzahl von Patienten im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Patienten deutlich verbessert. Weiterhin stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren, lokale Therapie und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung. (Quelle: Onkopedia)

Die Behandlung richtet sich nach dem Alter der Patienten, Performance Status, Tumorhistologie und molekularem Profil. Nach Ausschuss von allen Patienten mit onkogenen Treiber, die von einer gezielten Therapie profitieren können, besteht die Erstlinienbehandlung des mNSCLC mit hoher PD-L1-Expression (>50%) aus einer immunonkologischen (IO) Monotherapie (anti-PD1 oder anti-PDL1) wie Keytruda (Pembrolizumab). Bei mNSCLC ohne oder mit geringer PD1-Expression erfolgt die Erstlinienbehandlung als Kombinationsbehandlung, üblicherweise IO mit Chemotherapien. Wenn für Patienten eine IO nicht empfohlen wird, besteht die Erstlinienbehandlung aus Chemotherapien. Bei Patienten mit zielgerichteten Mutationen wie EGFR, ALK, ROS und BRAF besteht die Erstlinienbehandlung aus dem jeweiligen Kinase-Inhibitor.

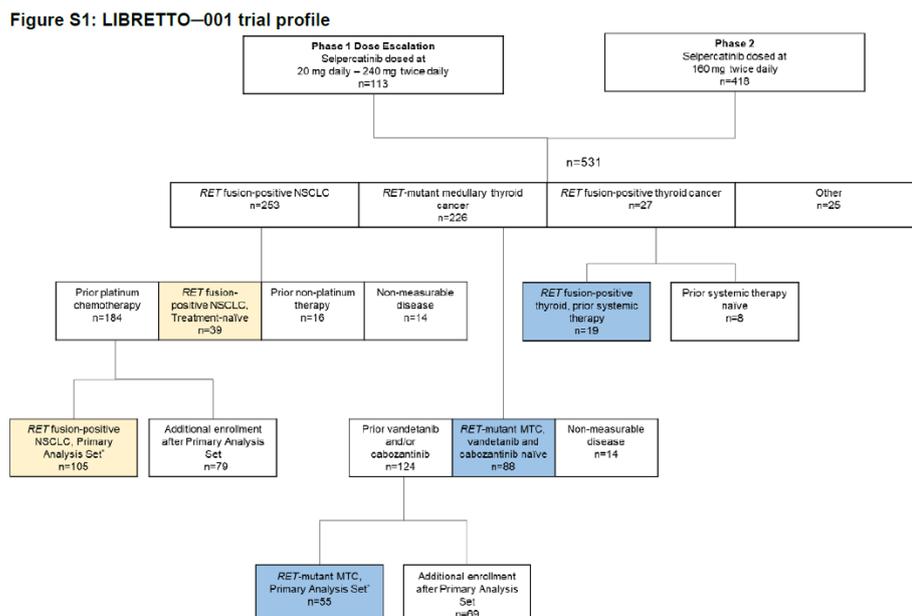
Selpercatinib ist der erste in der Schweiz verfügbare RET-Kinase Inhibitor. Von der FDA ebenfalls zugelassen ist der RET-Kinase-Inhibitor Pralsetinib (Gavreto).

LIBRETTO-001 ist eine grosse klinische Studie, in die Jugendliche und Erwachsene mit RET Alterationen in soliden Tumoren aller Art eingeschlossen wurden. Zum Zeitpunkt der Analyse schloss diese Studie insgesamt 531 Patienten ein, meist mit NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom.

Die Studie besteht aus 2 Phasen:

- eine erste Phase mit **Dosissteigerung** zur Feststellung der täglichen empfohlenen Dosis von Retsevmo und
- eine zweite Phase mit **Verlängerung** zur Feststellung der Wirksamkeit von Retsevmo

Der Aufbau der Studie ist in nachfolgender Grafik dargestellt:



\*Per agreement with FDA, primary analysis sets defined as first consecutively treated 55 patients with RET-mutant vandetanib and/or cabozantinib previously-treated MTC and first consecutively treated 105 RET fusion-positive platinum-chemotherapy treated NSCLC. Primary analysis set established to ensure adequate selpercatinib treatment follow-up. Per agreement with FDA, patients with non-measurable disease at baseline enrolled during phase 1 dose escalation, but not the phase 2, were eligible for the primary analysis set.

In der ersten Phase der Studie wurde eine Dosis von 160mg zweimal täglich als die optimale Dosis für die Mehrzahl der Patienten erkannt.

In der 2. Phase der Studie erhielten die Patienten Retsevmo 160 mg oral zweimal täglich bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität oder bis zur Progression. Das Vorhandensein einer RET-Gen-Veränderung wurde prospektiv in lokalen Laboratorien mithilfe von Next Generation Sequencing (NGS), Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) bestimmt. Die wichtigen Wirksamkeitsparameter waren die Gesamtansprechrate (objective response rate, ORR) und die Ansprechdauer (duration of response, DOR), die durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (blinded, independent review committee, BIRC) unter Verwendung der Kriterien nach RECIST v1.1 bestimmt wurden.

Die Studie sowie der Einschluss in die verschiedenen Kohorten läuft weiter.

Derzeit laufen 2 weitere klinische Studien Phase III zur Wirksamkeit von Retsevmo bei bislang nicht-vorbehandelten Patienten mit NSCLC (NCT04194944) und nicht-vorbehandelten Patienten mit MTC (NCT04211337). Diese Studien führen voraussichtlich zu einer Indikationserweiterung auf die Erstlinientherapie beider Krebserkrankungen in den kommenden Jahren, voraussichtlich 2024.

**Studie 1 – Drillon A. et al. (2020). Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine* Aug 27;383(9):813-824.**

Eine einarmige, open-label Phase I/II Studie (LIBRETTO-001).

In der aufgeführten Analyse wurden die Daten der eingeschlossenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RET-fusionspositivem NSCLC ausgewertet.

Ausgewählte Einschlusskriterien

- Mindestens 12 Jahre alt
- ECOG Performance-Status 0-2
- Beliebig viele Vortherapien, einschließlich Immun-Checkpoint-Inhibitoren, Multikinase-Inhibitoren und Chemotherapie
- Es wurden auch nicht vorbehandelte Patienten in die Studie eingeschlossen
- Adäquate hämatologische, hepatische und renale Funktion
- Korrigiertes QT-Intervall von 470 ms oder weniger
- behandelte oder unbehandelte Hirnmetastasen, die entweder asymptomatisch oder neurologisch stabil für mindestens 2 Wochen waren
- Lebenserwartung mindestens 3 Monate

Ausgewählte Ausschlusskriterien

- Eine EGFR-Mutation oder ein Rearrangement unter Beteiligung von ALK oder ROS1 als Zielstruktur
- Symptomatische primäre Tumore oder Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS), ein stabiler ZNS-Tumor bzw. stabile ZNS-Metastasen waren jedoch erlaubt.
- Klinisch relevante aktive kardiovaskuläre Erkrankung oder Myokardinfarkt in den 6 Monaten vor geplantem Start mit Selpercatinib oder verlängertes QTc Intervall >470 ms
- Erforderliche Behandlung mit bestimmten starken Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)

Von den Patienten mit RET-fusionspositivem NSCLC und vorausgegangener Platin-basierter Chemotherapie, die in die LIBRETTO-001 Studie eingeschlossen wurden, konnten 218 Patienten über mindestens 6 Monate beobachtet werden und die Wirksamkeit wurde als auswertbar angesehen. Die primäre Auswertung der Wirksamkeit bei RET-fusionspositivem NSCLC basierte auf den ersten 105 von 218 aufeinanderfolgend in die Studie eingeschlossenen Patienten. Die in die LIBRETTO-001 Studie eingeschlossenen Patienten wiesen ein fortgeschrittenes NSCLC mit RET-Genfusion auf. Die Mehrzahl der Patienten hatte ein nicht-plattenepitheliales NSCLC, ein Patient hatte ein plattenepitheliales NSCLC. In der primären Analysenpopulation betrug das mediane Alter 61 Jahre (Bereich 23 Jahre bis 81 Jahre). 41.0% der Patienten waren Männer. 52.4% der Patienten waren weisser, 38.1% asiatischer und 4.8% schwarzer Abstammung, und 3.8% gehörten der Gruppe der Hispanics/Latinos an. Der ECOG Performance Status betrug 0 bis 1 (98.1%) oder 2 (1.9%). 98.1% der Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung. 100% (n = 105) der Patienten hatten zuvor eine systemische Therapie mit

median 3 vorherigen systemischen Therapien erhalten, und 56.2% (n = 59) hatten 3 oder mehr vorherige systemische Therapien erhalten. Zu den vorausgegangenen Behandlungen gehörten Anti-PD1/PD-L1-Therapie (55.2%), Multikinaseinhibitoren (MKI) (47.6%) und Taxane (35.2%). 49.2% hatten andere systemische Behandlungen erhalten. Der häufigste Fusionspartner war KIF5B (56.2%), gefolgt von CCDC6 (22.9%) und NCOA4 (1.9%).

Selpercatinib wurde kontinuierlich in einer Dosierung von 160 mg zweimal täglich eingenommen (Zyklusdauer 28 Tage). Patienten aus der Phase I (Dosisfindung) der Studie konnten ihre Dosierung beibehalten (20mg- 240mg zweimal täglich).

Die Behandlung wurde fortgesetzt bis zum Krankheitsprogress, Tod, nicht-akzeptablen Toxizität oder Rücknahme der Zustimmung zur Studienteilnahme. Für Patienten mit Ansprechen läuft die Studie noch weiter. Patienten mit dokumentiertem Krankheitsprogress konnten Selpercatinib weiter erhalten, wenn sie klinischen Nutzen von dieser Substanz hatten.

Radiologische Untersuchungen des Tumors erfolgten zu Studienbeginn, alle 8 Wochen über 1 Jahr und danach alle 12 Wochen. Bei Patienten mit zu Studienbeginn festgestellten Hirnmetastasen erfolgten wiederholte Bildgebungen des Gehirns bei jeder Untersuchung des Ansprechens.

Gemäss Beurteilung durch das unabhängige Review-Komitee betrug der prozentuale Anteil der Patienten mit einer ORR (CR oder PR) 64% (95%-KI: 54-73). 67 /105 Patienten wiesen also eine Verringerung der Tumorgrosse von mehr als 30% auf.

Die Studienresultate sind in nachfolgender Tabelle dargestellt:

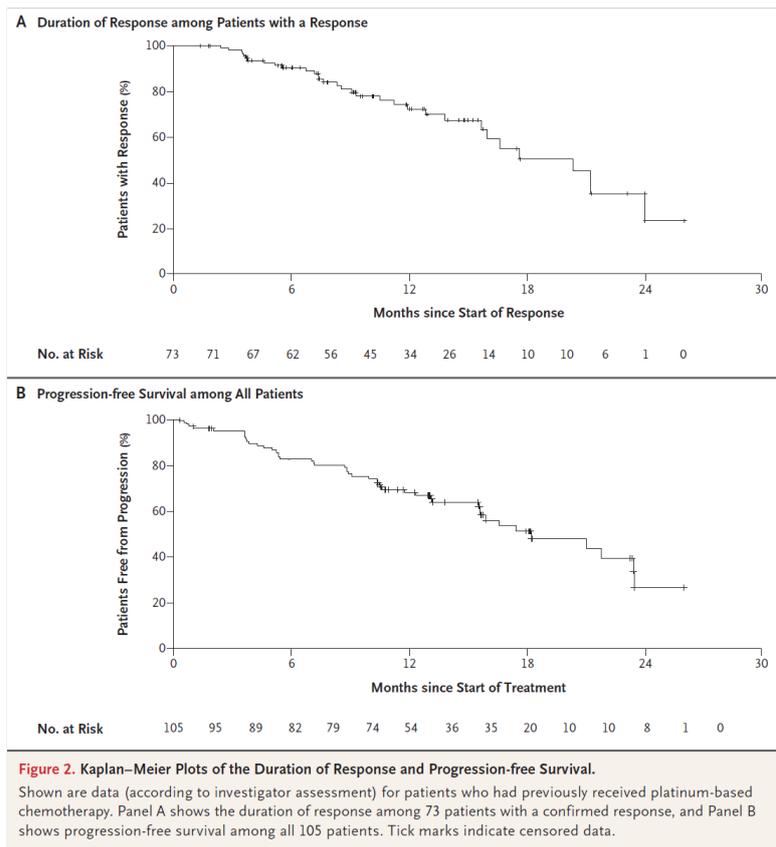
Table 2. Efficacy.*				
Response	Previous Platinum Chemotherapy		Previously Untreated	
	Independent Review (N=105)	Investigator Assessment (N=105)	Independent Review (N=39)	Investigator Assessment (N=39)
Objective response — % (95% CI)	64 (54–73)	70 (60–78)	85 (70–94)	90 (76–97)
Best response — no. (%)				
Complete response	2 (2)	2 (2)	0	1 (3)
Partial response	65 (62)	71 (68)	33 (85)	34 (87)†
Stable disease	30 (29)	25 (24)	4 (10)	2 (5)
Progressive disease	4 (4)	2 (2)	1 (3)	1 (3)
Could not be evaluated	4 (4)	5 (5)	1 (3)	1 (3)
Duration of response				
Patients with a response — no.	67	73	33	33‡
Patients with censored data — no./total no. (%)	44/67 (66)	45/73 (62)	26/33 (79)	26/33 (79)
Median duration of response — mo (95% CI)	17.5 (12.0–NE)	20.3 (15.6–24.0)	NE (12.0–NE)	NE (12.0–NE)
Median follow-up — mo	12.1	14.8	7.4	7.4
Progression-free survival				
Patients with censored data — no. (%)	61 (58)	58 (55)	30 (77)	30 (77)
Median progression-free survival — mo (95% CI)	16.5 (13.7–NE)	18.4 (16.4–24.8)	NE (13.8–NE)	NE (13.8–NE)
Median follow-up — mo	13.9	16.4	9.2	9.2
1-yr progression-free survival — % (95% CI)	66 (55–74)	68 (58–76)	75 (56–87)	75 (55–87)

\* Percentages may not total 100 because of rounding. NE denotes could not be evaluated.

† Data include two patients with an unconfirmed partial response pending confirmation at the data cutoff date.

‡ Data include only confirmed responses.

Die mediane Ansprechdauer betrug 17.5 Monate (95%-KI: 12-nicht bestimmbar (NB)) bei einer medianen Beobachtungszeit von 12.1 Monaten. Das mediane PFS betrug 16.5 Monate (95%-KI: 13.7-NB).



### Sicherheit / Verträglichkeit

Von allen 531 in die LIBRETTO-001 Studie eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis RETSEVMO erhalten haben, erfolgte bei 160 (30%) eine Dosisreduktion aufgrund von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen und 12 Patienten (2%) brachen RETSEVMO aufgrund von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen ab.

Das häufigste Ereignis Grad 3 oder 4 war Hypertonie. Sechs unerwünschte Ereignisse Grad 5 wurden beobachtet, hierzu gehörte Sepsis (2 Patienten) und Herzstillstand, Multiorganversagen, Pneumonie und respiratorische Insuffizienz (je 1 Patient). Diese Ereignisse wurden von den Prüfern als nicht mit RETSEVMO zusammenhängend angesehen.

Auszug aus der Fachinformation:

*Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

*Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (>20%) bei mit Selpercatinib behandelten Patienten sind Mundtrockenheit, Diarrhoe, Hypertonie, erhöhte Aspartataminotransferase (AST), erhöhte Alaninaminotransferase (ALT), Fatigue und Obstipation.*

*Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (ADR) sind Hypertonie (0.9%), erhöhte Aspartataminotransferase (AST) (1.6%) und erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) (1.6%).*

*Unabhängig von der Zuordnung brachen 6% der Patienten die Behandlung mit Retsevmo aufgrund von während der Therapie aufgetretenen unerwünschten Wirkungen endgültig ab.*

*Zu den Nebenwirkungen, die (bei 2 oder mehr Patienten) zum endgültigen Abbruch führten, gehörten ALT-Erhöhung (0.4%), AST-Erhöhung (0.3%), Überempfindlichkeit (0.4%) und Thrombozytopenie (0.3%). [...]*

### Medizinische Leitlinien

Die ESMO Guidelines vom 15. September 2020 (Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up) fassen den Therapiealgorithmus für Patienten mit metastasiertem NSCLC (nicht-plattenepitheliales Karzinom) mit negativen molekularen Tests auf alle behandelbaren Mutationen (ALK/BRAF/EGFR/ROS1) wie folgt zusammen:

- immunonkologischer (IO), gegen die PD1-Signalkaskade gerichteter Monotherapie,
- Immunonkologischer (IO), gegen die PD1-Signalkaskade gerichteter Kombinationsbehandlung mit Platin-basierter Chemotherapie (Pemetrexed, Paclitaxel, Carboplatin und/oder Cisplatin)

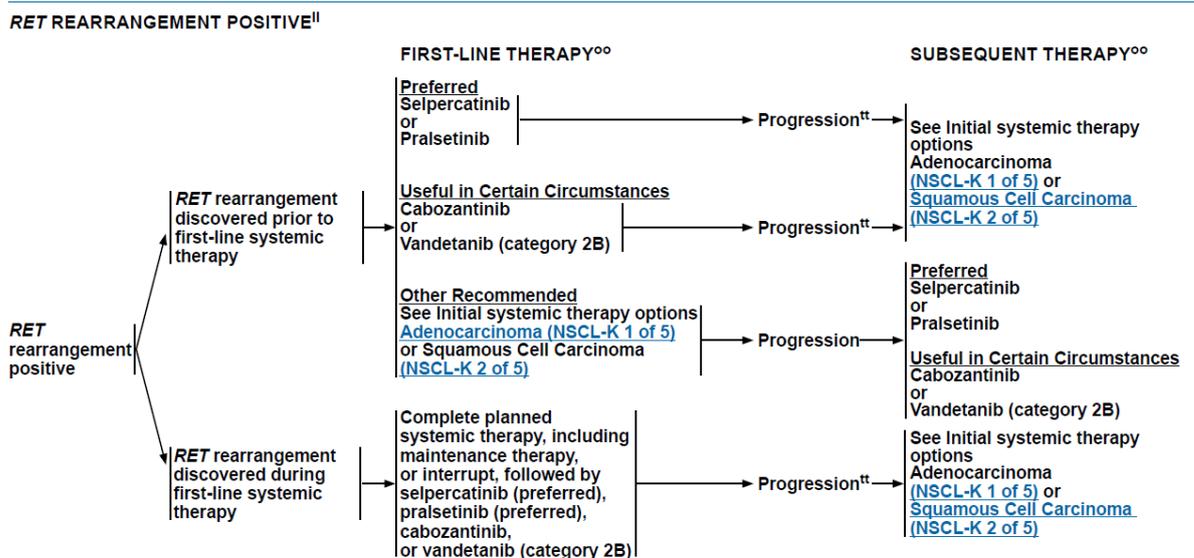
- Kombination von Chemotherapien (Pemetrexed, Carboplatin, Paclitaxel, Cisplatin, Docetaxel,...)

Selpercatinib wird in den Leitlinien u.a. wie folgt erwähnt:

[...] Targeting RET (while evidence of benefit is stronger) is not currently routinely recommended and recruitment into open trials is encouraged [II, B]

Selpercatinib (LOXO-292) and pralsetinib (BLU-667) showed preliminary strong efficacy in RET-fusion NSCLC [III, B] [...]

**NCCN** Guidelines Version 3.2021 Non-Small Cell Lung Cancer geben für das metastasierte RET-fusionspositive nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) folgende Behandlungsempfehlungen ab:



Selpercatinib und Pralsetinib werden als bevorzugte Therapien in der ersten Linie aufgeführt. Je nach Erstlinientherapie können RET-Kinase Inhibitoren auch in der zweiten Therapielinie eingesetzt werden.

**ASCO** Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update, 23. Dezember 2020:

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\* 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\* may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es stehen keine Head-to-Head-Daten zur Verfügung. RETSEVMO ist bisher der einzige zugelassene RET-Kinase-Inhibitor. Da es sich bei der LIBRETTO-001 Studie um eine einarmige Studie handelt, steht nicht einmal ein Vergleich mit Placebo zur Verfügung.

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

Es liegen bisher nur Daten einer einarmigen Studie mit 105 Patienten vor. Beim vorliegenden Datenschnitt konnte eine ORR (CR, PR) von 64% und ein PFS von 16.5 Monaten gezeigt werden. Die zulassungsrelevante Studie war offen und nicht randomisiert und es gab weder eine Gruppe mit aktiver Vergleichssubstanz noch mit Placebo. Gemäss Art. 65a KVV ist die Wirksamkeit auf klinisch kontrollierten Studien (Doppelblindstudien) abzustützen. Das BAG sieht für die relativ kleine Population mit der seltenen Genmutation einen möglichen Therapievorteil mit RETSEVMO. Die aktuelle Datenlage entspricht jedoch nicht den Anforderungen einer definitiven Vergütung durch die OKP. Das BAG kann derzeit die Wirksamkeit nicht abschliessend beurteilen und ist ausnahmsweise bereit, die Wirksamkeit unter der Voraussetzung, dass Auflagen bezüglich Wirksamkeit / Wirtschaftlichkeit getroffen werden und eine Limitierung definiert wird, befristet als erfüllt zu erachten.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Die empfohlene Dosierung entsprechend Fachinformation beträgt:

- Weniger als 50kg: 120mg
- 50kg oder mehr: 160 mg

RETSEVMO wird zweimal täglich oral eingenommen (etwa alle 12 Stunden) bis zur Progression oder inakzeptablen Toxizität.

Die Kontrolle einiger Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung der Behandlung und/oder Dosisreduktionen erfordern. Anpassungen der Dosis werden in 40mg Schritten gemacht.

RETSEVMO wird in Dosisstärken zu 80mg und 40mg zu Packungen à 60 Stk angeboten. Für die übliche Dosierung von 160mg/Tag werden somit für einen Behandlungsmonat 2 Packungen RETSEVMO 80mg benötigt. Bei einer Maximaldosierung müssen 4 Kapseln pro Tag eingenommen werden. Die Dosisstärke 40mg ermöglicht die Umsetzung von Dosisreduktionen. Die mittlere Behandlungsdauer in klinischen Studien betrug 18 Monate.

#### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

**EMA Positive CHMP Opinion von 10. Dezember 2020 für eine befristete Zulassung:**

*“On 10 December 2020, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion, recommending the granting of a conditional<sup>2</sup> marketing authorisation for the medicinal product Retsevmo, intended for the treatment of cancers that display rearranged during transfection (RET) gene alterations: RET-fusion positive non-small cell lung cancer (NSCLC), RET-fusion positive thyroid cancer and RET-mutant medullary-thyroid cancer (MTC).”*

**FDA RETSEVMO wurde am 8. Mai 2020 im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens zugelassen.**

*Auszug aus dem MULTI-DISCIPLINE REVIEW vom 8. Mai 2020*

#### RET fusion-positive NSCLC

*The confirmed ORR in patients with metastatic, treatment-naïve RET fusion-positive NSCLC (n=39) per BICR was 84.6% (95% CI: 69.5%, 94.1%), with 42.4%, 12.1%, and 3% of the 33 responders having observed DOR of 6 – 12, 12 – 18, and ≥18 months, respectively. The lower limit of the 95% CI for ORR with selpercatinib (69.5) in the treatment naïve patients excludes the ORR observed in clinical trials of other therapies approved for the first-line treatment of an unselected population of patients with NSCLC or non-squamous NSCLC (i.e., chemotherapy plus anti-PD-(L)1 antibody, ORR 48% to 58%). In 105 patients with metastatic RET fusion-positive NSCLC (the primary analysis set, or PAS), the ORR per BICR was 63.8% (95% CI: 53.9%, 73.0%) and with 44.8%, 29.9%, and 4.5% of responders having observed DOR of 6 – 12, 12 – 18, and ≥18 months, respectively. The lower limit of the 95%*

*CI for ORR for selpercatinib in the treatment of platinum-treated patient (59.8%) excludes the ORR observed in clinical trials of approved therapies for second-line treatment of an unselected population of patients with NSCLC (i.e., ramucirumab plus docetaxel, ORR 23%).*

*Assessment of the anti-tumor activity of selpercatinib in the CNS was pre-specified in the plan for analysis specifically as descriptive analyses of intracranial ORR (IC-ORR) and IC-DOR as secondary endpoints. The PAS in NSCLC (n=105) included 11 patients with measurable CNS metastases at baseline per BICR and who had not received radiation to the brain within 2 months of first dose of selpercatinib; 10 of these patients had confirmed IC response (ORR 90.9%). Given the limited number of patients, the point estimate for these results needs to be interpreted with caution; however, the results do support a conclusion that selpercatinib has anti-tumor activity in the CNS in patients with RET fusion-positive NSCLC with brain metastases. Given the rarity of RET fusion-positive NSCLC and the magnitude of the response observed in LIBRETTO-001, a randomized trial may not be feasible. The review team considers that the ORR, which is large in magnitude, along with the observed duration of responses, in patients treated with selpercatinib is sufficient to establish clinical benefit in the genetically defined (RET fusion-positive), rare subgroup of patients with metastatic NSCLC. Data from additional patients with NSCLC (treatment naïve and platinum-treated) including overall response rate and duration of response, will be required as a post-marketing requirement to confirm clinical benefit.*

*[...]*

*The safety review of selpercatinib included data from 702 patients from LIBRETTO-001. The primary risks related to selpercatinib are QT prolongation, hepatotoxicity, hypertension, hypersensitivity, and hemorrhagic events. These serious risks, which are described in detail in sections above, are adequately addressed in the Warnings and Precautions and Dose Modifications sections of the selpercatinib product labeling. Overall, the toxicity profile of selpercatinib is considered acceptable in patients with advanced or metastatic cancer, some of whom have no available approved therapies.*

*Although no specific safety risks were identified in the few adolescent patients enrolled on LIBRETTO-001, or in the limited data provided regarding pediatric patients who are receiving selpercatinib via expanded access programs, additional data is needed to characterize the effect of selpercatinib on growth and development. Given the available safety and pharmacokinetic data, as well as the unmet medical need in adolescent patients with RET-driven cancers, the review team recommends approval of selpercatinib in patients 12 years of age and older with RET-mutant MTC and RET fusion-positive thyroid cancer. Additional data regarding the effect of selpercatinib on growth and development will be collected post-marketing.*

*A companion diagnostic for selpercatinib was not available at the time of approval, but is under development. Given the availability of local tests to identify RET alterations, the unmet medical need in the populations considered for approval, and the magnitude and durability of the responses observed, the review team agreed that selpercatinib should be approved in the absence of a companion diagnostic, with the Applicant's commitment to develop such a test. The final product labeling will reflect the lack of an approved companion diagnostic for the selection of patients for treatment with selpercatinib. [...]*

### **Medizinischer Bedarf**

Die Häufigkeit onkogener RET-Veränderungen variiert mit der Art der Krebserkrankung stark. Mit RETSEVMO steht Patienten mit einer RET-Genfusion (NSCLC und nicht medulläres Schilddrüsenkarzinom) oder Mutation (MTC) mit einem validierten Test für RET-Fusionen und RET-Mutationen eine gezielte Therapieoption zur Verfügung. Gezielte Tyrosinkinase-Inhibitoren gehen oftmals mit besserer Verträglichkeit einher. Für die Therapie des NSCLC steht eine Vielzahl von spezifischen Therapieoptionen zur Verfügung, bisher jedoch noch kein RET-Kinase Inhibitor. Obwohl RETSEVMO nur für wenige NSCLC Patienten eine Therapieoption ist, besteht ein medizinischer Bedarf.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken für die Therapie entsprechend Fachinformation sind vorhanden. Das BAG sieht zwar einen medizinischen Bedarf für einen RET-Kinase Inhibitor. 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

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandspreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Hartkapseln, 40mg, 60 Stk	Fr. 2'937.42	Fr. 3'256.85
Hartkapseln, 80mg, 60 Stk	Fr. 5'903.51	Fr. 6'297.10

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis zum 31. Januar 2023

„2L NSCLC:

*Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.*

*RETSEVMO als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem RET-fusionspositivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie benötigen und bei denen es nach einer vorherigen Behandlung zu einer Progression gekommen ist.*

*Die Behandlung mit RETSEVMO erfolgt bis zur Progression der Erkrankung.*

*Eine Rotation innerhalb der RET-Inhibitoren wird ausschliesslich bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit vergütet.*

*Für RETSEVMO bestehen Preismodelle. Die Eli Lilly (Suisse) SA gibt diese dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin bekannt.*

*Die Eli Lilly (Suisse) SA erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung RETSEVMO 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.“*

- 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 RETSEVMO 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 der Eli Lilly (Suisse) SA 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.
- Zwölf Monate nach der Aufnahme ist die Wirtschaftlichkeit von RETSEVMO anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf des ersten Jahres des Befristungszeitraumes ein Neuaufnahmegesuch mit dem Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und Angaben zum TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird RETSEVMO per 31.03.2023 aus der SL gestrichen.

- Kommt es bei der Wirtschaftlichkeitsprüfung nach 12 Monaten zu einer Preissenkung von RETSEVMO, werden die Rückerstattungen entsprechend angepasst.
- Aufgrund der befristeten Zulassung von Swissmedic (gültig bis 08. Februar 2023) hat die Zulassungsinhaberin möglichst früh, spätestens jedoch bis zum 10. Januar 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 RETSEVMO per 31. Januar 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 RETSEVMO ab dem 01. April 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 Eli Lilly (Suisse) SA 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 31. Januar 2023.**