

## Metodevarsel for legemiddel

### 1. Status og oppsummering

Pralsetinib (Gavreto) til behandling av pasienter over 12 år med lokalavansert eller metastatisk

- RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC), eller
- RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft

ved behov for systemisk behandling etter tyrosinkinasehemmer hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer

#### 1.1 Oppsummering\*

Dette metodevarslaget omfatter to indikasjonsutvidelser. Metodene har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA). Metodene er godkjent til bruk i USA av US Food and Drug Administration (FDA) (1).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01EX23  
Virkestoffnavn: pralsetinib  
Handelsnavn: Gavreto  
Legemiddelform: Kapsel, hard  
MT-søker/innehaver: Blueprint Medicines (Netherlands) B.V (2)

#### 1.3 Metodetype

- Legemiddel  
 Annet:
- #### 1.4 Tag (merknad)
- Vaksine  
 Avansert terapi (gen-/celleterapi)  
 Medisinsk stråling  
 Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr  
 Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;  
Skjoldbruskkjertelkreft

#### 1.7 Bestillingsanbefaling

- Metodevurderinger**
- Fullstendig metodevurdering  
 Hurtig metodevurdering (CUA)  
 Forenklet vurdering  
 Avvente bestilling  
 Ingen metodevurdering

**Kommentar:**

#### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator  
 Sikkerhet relativ til komparator  
 Kostnader / Ressursbruk  
 Kostnadseffektivitet
- Juridiske konsekvenser  
 Etske vurderinger  
 Organisatoriske konsekvenser  
 Annet

**Kommentar:**

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om.MedNytt](http://Om.MedNytt).

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](http://Legemiddelsøk.no).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kreft i skjoldbruskkjertelen er unormal vekst og celledeling i skjoldbruskkjertelen, en liten hormonproduserende kjertel lokalisert foran på halsen. Denne krefttypen gir få symptomer, og kuler eller knuter i skjoldbruskkjertelen kan være første tegn på kreftsykdom. Dette metodevarselet favner om pasienter med lokalavansert eller metastatisk

1. REarranged during Transfection (RET)-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft, og
2. RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft

RET-genet koder for RET-proteinet, som under normale omstendigheter bidrar til cellevekst, deling og differensiering. Unormal RET-aktivering forekommer gjennom mutasjoner og fusjoner i RET-genet og bidrar til kreftutvikling gjennom økt celleoverlevelse, proliferasjon, migrering og angiogenese (3). RET-fusjoner hos pasienter med skjoldbruskkjertelkreft er antatt å primært finnes hos pasienter med papillær type differensiert skjoldbruskkjertelkreft (DTC). Medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) er en type skjoldbruskkjertelkreft som utgår fra c-cellen, og er mer aggressiv enn DTC (4). De fleste typer MTC er sporadiske, men om lag 25 % er familær type (5).

I 2020 ble det diagnostisert 488 nye tilfeller av kreft i skjoldbruskkjertelen i Norge. Forekomsten av RET-fusjoner hos pasienter med skjoldbruskkjertelkreft er rapportert til å være mellom 5 % og 40 %. Medullær type utgjør 5-10 % av tilfellene, og det er antatt at RET-mutasjoner oppstår hos rundt 50 % av de med sporadisk og 100 % av de med familær MTC (5). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som kan være aktuell for andrelinjebehandling med pralsetinib.

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for kreft i skjoldbruskkjertelen oppdatert i 2017 (6). Avhengig av sykdommens stadium kan kreft i skjoldbruskkjertelen behandles med kirurgi, medikamentell tyroksinbehandling for å undertrykke tyreostimulerende hormon (TSHsuppresjon) og vekst av skjoldbruskkjertel, radioaktivt jod og utvendig strålebehandling. Hos 75-80 % av pasientene vil den kirurgiske behandlingen være helbredende. I Handlingsprogrammet er lenvatinib, sorafenib og vandetanib angitt som 1., 2., og 3. linjes behandling av pasienter med progressiv lokalavansert/ metastaserende, radiojodresistent DTC. For behandling av pasienter med avansert MTC er behandling med vandetanib eller kabozantinib angitt som alternativ, men disse er foreløpig ikke vurdert i Nye Metoder.

Pralsetinib inngår i legemiddelklassen RET-hemmere. En annen RET-hemmer, selperkatinib, har markedsføringstillatelse for behandling av pasientpopulasjonene dette varselet omhandler, men behandlingen er foreløpig ikke innført i Norge (for status se Nye metoder [ID2020\\_077](#) og [ID2020\\_099](#)).

### Virkningsmekanisme

Pralsetinib er en proteinkinasehemmer selektivt rettet mot kreftfremkallende RET-fusjoner. Ved å blokkere RET-fusjoner, bidrar pralsetinib til å redusere vekst og spredning av kreften (2).

### Tidligere godkjent indikasjon

Gavreto er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer (2).

### Mulig indikasjon

Pralsetinib (Gavreto) til behandling av pasienter over 12 år med lokalavansert eller metastatisk RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) eller RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft, ved behov for systemisk behandling etter tyrosinkinasehemmer hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer (1,7).

### Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én pågående klinisk studie:

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
<p><b>Fase I:</b> Voksne pasienter med patologisk dokumenterte inoperable avanserte, solide tumorer</p> <p><b>Fase II:</b> Voksne pasienter med inoperabel RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft NSCLC, medullær skjoldbruskkjertelkreft eller solide svulster fordelt på 9 ulike grupper etter krefttype og hva slags kreftbehandling som er mottatt tidligere.</p> <p>(n = 589).</p>	<p>Fase-I: 30-600 mg pralsetinib daglig</p> <p>Fase-II: 400 mg pralsetinib daglig</p>	Ingen	<p><b>Fase-I:</b> 1. Bestemmelse av maksimal tolerert dose (MTD) og anbefalt fase-II dose (RP2D) av pralsetinib 2. Antall pasienter med bivirkninger</p> <p><b>Fase-II:</b> 1. Overall respons hver 8./16. uke 2. Antall pasienter med bivirkninger</p>	<p><a href="#">NCT03037385</a> ARROW</p> <p>Fase I/ II-studie uten kontrollarm.</p>	<p>Estimert ferdigstillelse: Februar 2024</p> <p><a href="#">Publikasjon av foreløpige resultater foreligger</a></p>
<p>Pasienter 12 år og eldre med inoperabel lokalavansert eller metastatisk RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft som ikke har mottatt systemisk kreftbehandling tidligere (n = 198)</p>	<p>Pralsetinib 400 mg daglig</p>	<p>140 mg kabozantinib eller 300 mg vandetanib</p>	<p>Progresjonsfri overlevelse (PFS)</p>	<p><a href="#">NCT04760288</a> AcceleRET-MTC</p> <p>Fase III</p>	<p>Estimert ferdigstillelse: April 2028</p> <p>Første resultater forventet i 2026 (7)</p>

#### 3.2 Metodevurderinger og –varsel

<p><b>Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -</b></p>	<p>- Samme metode er bestilt til vurdering for en annen indikasjon, se Nye metoder <a href="#">ID2020_108</a> - Andre metoder er bestilt til vurdering for lignende indikasjoner, se Nye metoder <a href="#">ID2020_077</a>, <a href="#">ID2020_099</a> og <a href="#">ID2021_135</a></p>
<p><b>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -</b></p>	<p>Ingen relevante identifisert</p>
<p><b>Metodevarsel</b></p>	<p>Det foreligger minst ett relevant internasjonalt metodevarsel (8).</p>

## 4. Referanser

1. Pralsetinib: Specialist Pharmacy Service, NHS. [lest: 22. Mars 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pralsetinib/>
2. Preparatomtale Gavreto: Det europeiske legemiddelkontoret, EMA. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_no.pdf)
3. Santoro M, Moccia M, Federico G, Carlomagno F. RET Gene Fusions in Malignancies of the Thyroid and Other Tissues. Genes (Basel). 2020;11(4):424.
4. Kreft i skjoldbruskkjertelen: Kreftlex. [lest: 22. Mars 2022]. Tilgjengelig fra: <https://kreftlex.no/Skjoldbruskkjertel>
5. Santoro M, Carlomagno F. Central role of RET in thyroid cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013;5(12):a009233.
6. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2017. Nasjonale faglige retningslinjer IS-2478.
7. Roche: Innspill til metodevarsel for legemidler: Pralsetinib. Mottatt 18. mars 2022
8. Pralsetinib for thyroid cancer (ID4018) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10910). [oppdatert ?]; lest 10.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10910>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
24.04.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](#). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.