

FACHINFORMATION

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GAVRETO 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Pralsetinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Hellblaue, opake Hartkapsel, Größe 0 (22 mm lang x 7 mm breit) mit dem Aufdruck „BLU-667“ auf dem Kapselunterteil und „100 mg“ auf dem Kapseloberteil in weißer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gavreto wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Rearranged-during-Transfection (RET)-Fusions-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt einzuleiten.

Die Auswahl der Patienten zur Behandlung des RET-Fusions-positiven, fortgeschrittenen NSCLC sollte auf einer validierten Testmethode basieren.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg Pralsetinib einmal täglich auf leeren Magen (siehe Art der Anwendung). Die Behandlung sollte bis zu einer Krankheitsprogression oder dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Wenn es nach der Einnahme einer Dosis von Pralsetinib zu Erbrechen kommt, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern die Behandlung mit der nächsten vorgesehenen Dosis fortsetzen.

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis von Pralsetinib versäumt wurde, sollte der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich am selben Tag nachholen. Am nächsten Tag sollte das gewohnte tägliche Dosierschema für Pralsetinib wieder aufgenommen werden.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Beim Auftreten von Nebenwirkungen kann in Abhängigkeit des Schweregrades und des klinischen Allgemeinzustands des Patienten eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden.

Die Dosis kann in Schritten von 100 mg bis auf eine Minimaldosis von 100 mg einmal täglich reduziert werden. Bei Patienten, die 100 mg oral einmal täglich nicht tolerieren, ist Gavreto dauerhaft abzusetzen.

In Tabelle 1 sind empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen angegeben.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen für Gavreto bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad^a	Dosisanpassung
Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung (<i>interstitial lung disease – ILD</i>) (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1 oder 2	Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto bis zum Abklingen. Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis. Bei wiederkehrender Pneumonitis/ILD Behandlung mit Gavreto dauerhaft abbrechen.
	Grad 3 oder 4	Bei Pneumonitis/ILD Behandlung dauerhaft abbrechen.
Hypertonie	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto bei Hypertonie von Grad 3, die trotz optimaler antihypertensiver Behandlung anhält. Wenn die Hypertonie unter Kontrolle gebracht wurde, Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis.
	Grad 4	Behandlung mit Gavreto dauerhaft abbrechen.
Erhöhte Transaminasewerte	Grad 3 oder 4	Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto und Überwachung der Aspartat-Aminotransferase (AST) und der Alanin-Aminotransferase (ALT) einmal wöchentlich bis zum Abklingen auf Grad 1 oder zum Ausgangswert. Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis. Bei wiederkehrenden erhöhten Transaminasewerten von Grad 3 oder höher, Behandlung mit Gavreto dauerhaft abbrechen.

Nebenwirkung	Schweregrad^a	Dosisanpassung
Hämorrhagische Ereignisse	Grad 3 oder 4	<p>Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto bis zum Abklingen auf Grad 1.</p> <p>Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis.</p> <p>Bei lebensbedrohlichen oder wiederkehrenden schweren hämorrhagischen Ereignissen Behandlung mit Gavreto dauerhaft abbrechen.</p>
QT-Verlängerung	Grad 3	<p>Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto bei QTc-Intervallen > 500 ms, bis das QTc-Intervall wieder < 470 ms beträgt.</p> <p>Wiederaufnahme der Behandlung bei gleicher Dosis, wenn die Risikofaktoren, die die QT-Verlängerung verursachen, identifiziert und korrigiert wurden.</p> <p>Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis, falls andere Risikofaktoren, die die QT-Verlängerung verursachen, nicht identifiziert werden konnten.</p>
	Grad 4	Behandlung mit Gavreto dauerhaft abbrechen, wenn der Patient/die Patientin lebensbedrohliche Arrhythmien hat.
Sonstige klinisch signifikante Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder 4	<p>Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto bis zur Besserung auf Grad ≤ 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis.</p> <p>Bei wiederkehrenden Nebenwirkungen von Grad 4 Behandlung dauerhaft abbrechen.</p>

^a Nebenwirkungen eingestuft laut National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.03

Dosisanpassung bei Anwendung mit starken Cytochrom-P-450 (CYP)3A4-Inhibitoren oder kombinierten P-Glykoprotein(P-gp)-Inhibitoren und starken CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib mit bekannten starken CYP3A4-Inhibitoren oder kombinierten P-gp- und starken CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn die gleichzeitige Verabreichung mit einem starken CYP3A4-Inhibitor oder einem kombinierten P-gp- und starken CYP3A4-Inhibitor nicht vermieden werden kann, ist die aktuelle Dosis von Pralsetinib gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 zu reduzieren. Nachdem der starke CYP3A4-Inhibitor oder der kombinierte P-gp- und starke CYP3A4-Inhibitor für 3 bis 5 Eliminationshalbwertszeiten abgesetzt wurden, ist die Dosis von Pralsetinib wieder aufzunehmen, die vor der Anwendung des Inhibitors angewendet wurde.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen für Gavreto bei gleichzeitiger Verabreichung mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder kombinierten P-gp- und starken CYP3A4-Inhibitoren

Aktuelle Dosis Gavreto	Empfohlene Dosis Gavreto
400 mg oral einmal täglich	200 mg oral einmal täglich
300 mg oral einmal täglich	200 mg oral einmal täglich
200 mg oral einmal täglich	100 mg oral einmal täglich

Dosisanpassung bei Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib mit starken CYP3A4-Induktoren ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn die gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A4-Induktor nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von Pralsetinib ab Tag 7 der gleichzeitigen Verabreichung von Pralsetinib mit dem starken CYP3A4-Induktor auf das Doppelte der aktuellen Pralsetinib-Dosis zu erhöhen. Nach Absetzen des starken CYP3A4-Induktors für mindestens 14 Tage, ist die Dosis von Pralsetinib, die vor der Anwendung des Induktors eingenommen wurde, wieder aufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (Kreatinin-Clearance [Cl_{Cr}] 30 bis 89 ml/min, berechnet nach Cockcroft-Gault). Die Anwendung von Pralsetinib wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Cl_{Cr} 15 bis 29 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz ($Cl_{Cr} < 15$ ml/min) nicht untersucht. Da die renale Elimination von Pralsetinib vernachlässigbar ist, ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (Gesamtbilirubin \leq obere Grenze des Normalwerts [ULN] und AST $>$ ULN oder Gesamtbilirubin $>$ 1 bis 1,5 x ULN und jede AST). Die Anwendung von Pralsetinib wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht, sodass die Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen wird (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Für Patienten über 65 Jahren werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pralsetinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Gavreto ist zum Einnehmen bestimmt. Die Hartkapseln sind im Ganzen mit einem Glas Wasser auf leeren Magen zu schlucken. Die Patienten sollten mindestens zwei Stunden vor und mindestens eine Stunde nach der Einnahme von Pralsetinib nichts essen (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pneumonitis/ILD

Bei Patienten, die in klinischen Studien Pralsetinib erhielten, wurden schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Fälle von Pneumonitis/ILD beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die eine klinisch symptomatische Pneumonitis oder ILD aufwiesen, wurden von klinischen Studien ausgeschlossen.

Die Patienten sind darüber aufzuklären, sich umgehend an ihren Arzt zu wenden, um ihn über neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome zu informieren.

Patienten, bei denen akute oder sich verschlechternde Atemwegssymptome auftreten, die auf eine Pneumonitis/ILD hindeuten (z. B. Dyspnoe, Husten und Fieber), sollten untersucht werden, um andere mögliche Ursachen auszuschließen. Wenn eine Pneumonitis/ILD mit der Gabe von Pralsetinib in Zusammenhang stehen könnte, sollte abhängig vom Schweregrad der bestätigten Pneumonitis/ILD die Behandlung mit Gavreto unterbrochen, die Dosis reduziert oder dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypertonie

Bei Patienten, die Pralsetinib in klinischen Studien erhielten, wurde Hypertonie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine behandlungsbedingte Hypertonie wurde in den meisten Fällen mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln behandelt.

Eine Behandlung mit Gavreto ist bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie nicht einzuleiten. Eine vorbestehende Hypertonie ist vor Beginn der Behandlung mit Gavreto ausreichend unter Kontrolle zu bringen. Eine Überwachung des Blutdrucks wird nach 1 Woche und danach mindestens monatlich sowie falls klinisch angezeigt empfohlen. Eine antihypertensive Behandlung ist entsprechend einzuleiten oder anzupassen. Abhängig vom Schweregrad der während der Behandlung mit Gavreto beobachteten Hypertonie ist die Behandlung zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung dauerhaft abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

Erhöhte Transaminasewerte

Bei Patienten, die Pralsetinib in klinischen Studien erhielten, wurden schwere Fälle von erhöhten Transaminasewerten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

ALT und AST sind vor Beginn der Behandlung mit Gavreto zu überprüfen, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Behandlung und danach monatlich sowie falls klinisch indiziert. Abhängig vom Schweregrad der während der Behandlung mit Gavreto beobachteten erhöhten Transaminasewerte ist die Behandlung mit Gavreto zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung dauerhaft abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

Hämorrhagische Ereignisse

Schwere, einschließlich tödliche, hämorrhagische Ereignisse können unter der Behandlung mit Gavreto auftreten. Bei Patienten mit lebensbedrohlichen oder wiederkehrenden schweren Blutungen ist die Behandlung mit Gavreto dauerhaft abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

QT-Verlängerung

Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei Patienten beobachtet, die Gavreto in klinischen Studien erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollten die Patienten vor Beginn der Behandlung mit Gavreto ein QTc-Intervall ≤ 470 ms und Serum-Elektrolyte im Normalbereich aufweisen.

Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie sollten sowohl vor als auch während der Behandlung mit Gavreto korrigiert werden. Elektrokardiogramme (EKGs) und Serum-Elektrolyte sollten am Ende der ersten Woche und des ersten Monats der Behandlung mit Gavreto kontrolliert werden und danach regelmäßig, wie klinisch indiziert, auch in Abhängigkeit vom Vorhandensein anderer Risikofaktoren (z. B. interkurrente Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Begleitmedikationen).

Pralsetinib sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen oder QT-Intervall-Verlängerung in der Anamnese sowie bei Patienten, die starke CYP3A4-Inhibitoren oder Arzneimittel, die bekanntermaßen mit QT/QTc-Verlängerung assoziiert sind, einnehmen.

Es kann erforderlich sein die Behandlung mit Gavreto zu unterbrechen, die Dosis anzupassen oder die Behandlung dauerhaft abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Gavreto mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder kombinierten P-gp- und starken CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden, da diese die Plasmakonzentration von Pralsetinib erhöhen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Gavreto mit starken CYP3A4-Induktoren ist zu vermeiden, da diese die Plasmakonzentration von Pralsetinib erniedrigen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Fertilität und Schwangerschaft

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis von Gavreto eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, während der Anwendung von Gavreto eine Schwangerschaft zu vermeiden. Bei Patientinnen ist während der Behandlung mit Pralsetinib eine hochwirksame, nicht-hormonelle Verhütungsmethode erforderlich, da unter Pralsetinib hormonelle Kontrazeptiva unwirksam sein können. Wenn eine hormonelle Verhütungsmethode unvermeidbar ist, sind Kondome in Kombination mit der hormonellen Verhütungsmethode zu verwenden. Eine zuverlässige Verhütungsmethode muss für mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Pralsetinib hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert und durch P-gp transportiert wird. Daher können Induktoren und Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp die Plasmakonzentrationen von Pralsetinib verändern.

Wirkstoffe, die einen Einfluss auf Pralsetinib haben können

Starke CYP3A4-Inhibitoren oder kombinierte P-gp- und starke CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder kombinierten P-gp- und starken CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen von Pralsetinib erhöhen, wodurch Inzidenz und Schweregrad der Nebenwirkungen von Pralsetinib zunehmen können. Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Pralsetinib einmal täglich mit Itraconazol 200 mg einmal täglich (einem starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitor) erhöhte die C_{\max} von Pralsetinib um 84 % und die $AUC_{0-\infty}$ um 251 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Pralsetinib.

Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder kombinierten P-gp- und starken CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Nefazodon, Grapefruit oder Sevilla-Orangen) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder mit kombinierten P-gp- und starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die aktuelle Dosis von Pralsetinib zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Pralsetinib mit starken CYP3A4-Induktoren kann die Plasmakonzentrationen von Pralsetinib senken, was die Wirksamkeit von Pralsetinib verringern kann. Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Pralsetinib als Einzeldosis mit Rifampicin 600 mg einmal täglich (einem starken CYP3A4-Induktor) senkte die C_{\max} von Pralsetinib um 30 % und die $AUC_{0-\infty}$ um 68 %. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse verminderten schwache CYP3A4-Induktoren die Pralsetinib-Exposition, was aber bei Patienten mit NSCLC klinisch nicht bedeutsam war.

Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib mit starken CYP3A4-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine gleichzeitige Anwendung unumgänglich ist, ist die Dosis von Pralsetinib zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.2).

Sensitive CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, P-gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1-, MATE1- und MATE2-K-Substrate mit enger therapeutischer Breite

Die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib kann die Exposition mit sensitiven Substraten von CYP-Enzymen (CYP3A4, CYP2C9 und CYP2C8) und Transportern (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 und MATE2-K) verändern. Die Anwendung von Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die Substrate dieser CYP-Enzyme und Transporter sind (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Ciclosporin, Paclitaxel und Warfarin), ist zu vermeiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen und Männern

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, dass Pralsetinib den Fetus schädigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Vor Einleitung einer Behandlung mit Gavreto sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus festgestellt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis von Gavreto eine hochwirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis von Gavreto eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Patientinnen müssen angewiesen werden, umgehend ihren Arzt zu informieren, wenn sie während der Einnahme von Gavreto schwanger werden oder eine Schwangerschaft vermutet wird.

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Pralsetinib bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Basierend auf seinem Wirkmechanismus und Ergebnissen aus Tierstudien, kann Pralsetinib bei Anwendung bei Schwangeren den Fetus schädigen.

Gavreto sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pralsetinib.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pralsetinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Gavreto und für 1 Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Pralsetinib auf die Fertilität vor. Basierend auf nicht-klinischen Sicherheitsbefunden kann die Fertilität während der Behandlung mit Pralsetinib beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 5.3). Männer und Frauen sollten sich bezüglich des effektiven Erhalts der Fertilität vor der Behandlung Rat einholen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Gavreto hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vorsicht ist beim Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen von Maschinen geboten, da bei den Patienten während der Anwendung von Gavreto Ermüdung (Fatigue) auftreten kann (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Anämie (47,2 %), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (46,0 %), Neutropenie (43,9 %), Obstipation (41,9 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (39,8 %), Ermüdung (Fatigue) (37,3 %), Leukopenie (35,4 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (33,9 %) und Hypertonie (33,0 %). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Pneumonie (11,7 %), Pneumonitis (5,3 %) und Anämie (3,8 %).

Auf Grundlage der Daten aus klinischen Studien wurden Expositions-Wirkungs-Beziehungen für alle Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4 bei höheren Dosierungen beobachtet. Dies war bei zunehmender Pralsetinib-Exposition mit einer kürzeren Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkungen assoziiert.

Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen erfolgten bei 41,5 % der Patienten, die mit Gavreto behandelt wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu Dosisreduktionen führten, waren Neutropenie (14,0 %), Anämie (8,5 %), Lymphopenie (5,3 %), Pneumonitis (5,3 %), Leukopenie (4,2 %), erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut (4,0 %), Hypertonie (4,0 %) und Ermüdung (Fatigue) (3,8 %).

Zum dauerhaften Absetzen aufgrund von Nebenwirkungen kam es bei 8,1 % der Patienten, die mit Gavreto behandelt wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Absetzen von Gavreto führten, waren Pneumonie und Pneumonitis (jeweils 1,9 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheitspopulation umfasst insgesamt 528 Patienten, darunter 281 Patienten mit fortgeschrittenem NCSLC sowie Patienten mit anderen soliden Tumoren (einschließlich RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom und RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom), die Pralsetinib in einer Anfangsdosis von 400 mg erhielten, siehe Abschnitt 5.1. Über alle Indikationen hinweg wurden keine klinisch relevanten Unterschiede im Sicherheitsprofil beobachtet.

Nebenwirkungen, die in der ARROW Studie bei Patienten berichtet wurden, die mit Gavreto behandelt wurden, sind nachfolgend nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt (Tabelle 3).

Häufigkeiten werden unter Verwendung der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit und Schweregrad angegeben.

Tabelle 3: Nebenwirkungen, die bei allen Patienten berichtet wurden, die mit 400 mg Gavreto in der ARROW Studie (n = 528) behandelt wurden

Systemorganklasse/ Nebenwirkungen	Häufigkeits- kategorie	Alle Grade %	Grade 3 - 4 %
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Pneumonie ¹	Sehr häufig	17,4	10,2
Harnwegsinfektion		12,7	3,8
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie ²	Sehr häufig	47,2	17,6
Neutropenie ³		43,9	20,1
Leukopenie ⁴		35,4	8,3
Lymphopenie ⁵		22,3	14,2
Thrombozytopenie ⁶		18,8	4,7
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypokalzämie	Sehr häufig	20,6	3,6
Hyperphosphatämie		17,8	0,2
Hypoalbuminämie		11,6	-
Hypophosphatämie		10,4	5,5
Hyponatriämie		10,2	4,2
Erkrankungen des Nervensystems			
Geschmacksstörung ⁷	Sehr häufig	15,9	-
Kopfschmerzen ⁸		15,7	0,4

Systemorganklasse/ Nebenwirkungen	Häufigkeits- kategorie	Alle Grade %	Grade 3 - 4 %
Gefäßerkrankungen			
Hypertonie ⁹ Blutung ¹⁰	Sehr häufig	33,0 18,8	16,1 3,0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Husten ¹¹ Dyspnoe Pneumonitis ¹²	Sehr häufig	23,7 16,9 11,6	0,6 2,1 3,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Obstipation Diarrhö Mundtrockenheit Übelkeit Bauchschmerzen ¹³ Erbrechen Stomatitis ¹⁴	Sehr häufig Häufig	41,9 29,4 15,9 15,9 15,3 12,3 6,8	0,6 2,8 - 0,2 1,3 1,1 1,3
Leber- und Gallenerkrankungen			
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase* Erhöhte Alanin-Aminotransferase* Hyperbilirubinämie ¹⁵	Sehr häufig	46,0 33,9 13,4	5,7 4,2 1,3
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Ausschlag ¹⁶	Sehr häufig	17,2	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ¹⁷ Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut	Sehr häufig	39,8 16,3	2,1 6,4
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ermüdung (Fatigue) ¹⁸ Ödem ¹⁹ Pyrexie	Sehr häufig	37,3 28,2 25,2	4,0 0,2 1,1
Herzerkrankungen			
QT-Verlängerung ²⁰	Häufig	5,1	0,4
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Erhöhtes Kreatinin im Blut	Sehr häufig	22,3	0,4
Untersuchungen			
Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	Sehr häufig	10,4	1,1

¹ einschließlich Pneumonie, Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, Pneumonie durch Zytomegalievirus, atypischer Pneumonie, Lungeninfektion, Pneumonie durch Bakterien, Pneumonie durch Hämophilus, grippaler Pneumonie, Pneumonie durch Streptokokken, Pneumonia Moraxella, Pneumonie durch Staphylokokken, Pneumonie durch Pseudomonas, Pneumonie durch atypische Mykobakterien, Pneumonie durch Legionella

² einschließlich Anämie, Hämatokrit erniedrigt, Erythrozytenzahl erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, aplastischer Anämie

³ einschließlich Neutrophilenzahl erniedrigt, Neutropenie

⁴ einschließlich Leukozytenzahl erniedrigt, Leukopenie

⁵ einschließlich Lymphopenie, Lymphozytenzahl erniedrigt

⁶ einschließlich Thrombozytopenie, Thrombozytenzahl erniedrigt

⁷ einschließlich Ageusie, Dysgeusie

⁸ einschließlich Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerz

⁹ einschließlich Hypertonie, Blutdruck erhöht

¹⁰ einschließlich 39 bevorzugte Begriffe aus dem SMQ Blutung (ausgenommen Laborbegriffe) eng, unter Ausschluss von Begriffen im Zusammenhang mit invasiver Arzneimittelgabe, Begriffen im Zusammenhang mit Ruptur, disseminierter intravasaler Koagulopathie, Begriffen im Zusammenhang mit traumatischen Blutungen und Begriffen in Zusammenhang mit Blutungen die mit Schwangerschaft, Geburt oder Neugeborenen assoziiert sind

¹¹ einschließlich Husten, Husten mit Auswurf

¹² einschließlich Pneumonitis, interstitieller Lungenerkrankung

- ¹³ einschließlich Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen
- ¹⁴ einschließlich Stomatitis, aphthösem Ulkus
- ¹⁵ einschließlich Bilirubin im Blut erhöht, Hyperbilirubinämie, Bilirubin konjugiert erhöht, Bilirubin im Blut unkonjugiert erhöht
- ¹⁶ einschließlich Ausschlag, makulopapulösem Ausschlag, akneiformer Dermatitis, Erythem, generalisiertem Ausschlag, papulösem Ausschlag, pustulösem Ausschlag, makulösem Ausschlag, erythematösem Hautausschlag
- ¹⁷ einschließlich Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Myalgie, Arthralgie, Schmerz in einer Extremität, Nackenschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Wirbelsäulenschmerz, muskuloskelettaler Steifigkeit
- ¹⁸ einschließlich Asthenie, Ermüdung (Fatigue)
- ¹⁹ einschließlich Ödem, Gesichtsschwellung, peripherer Schwellung, peripherem Ödem, Gesichtssödem, Periorbitalödem, Augenlidödem, generalisiertem Ödem, Schwellung, lokalisiertem Ödem
- ²⁰ einschließlich QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm, Long-QT-Syndrom
- * zusätzlich wurden 3,0 % erhöhte Transaminasewerte berichtet (0,6 % Grade 3 - 4)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pneumonitis/ILD

Pneumonitis und ILD traten bei 11,6 % der 528 Patienten mit NSCLC oder anderen soliden Tumoren auf, die an der ARROW Studie teilnahmen und Gavreto erhielten (siehe Abschnitt 4.4). Bei den Patienten, die eine Pneumonitis/ILD hatten, betrug die Zeit bis zum Auftreten im Median 15,6 Wochen.

Schwerwiegende Fälle von Pneumonitis/ILD wurden bei 5,3 % der Patienten festgestellt, einschließlich Ereignissen von Grad 3 (2,5 %), Grad 4 (0,6 %) und ein fatales Ereignis (Grad 5) (0,2 %).

In klinischen Studien konnte die Mehrzahl der Patienten mit Pneumonitis von Grad 1 oder Grad 2 nach Dosisunterbrechung und Dosisreduktion die Behandlung ohne wiederkehrende Pneumonitis/ILD fortsetzen. Aufgrund der Pneumonitis/ILD war bei 8,9 % eine Dosisunterbrechung, bei 5,3 % eine Dosisreduktion und bei 1,9 % der Patienten ein dauerhafter Abbruch erforderlich. Die Zeit bis zum Abklingen der Pneumonitis/ILD betrug im Median 3,7 Wochen.

Hypertonie

Hypertonie (einschließlich erhöhtem Blutdruck) trat bei 33,0 % der 528 Patienten mit NSCLC oder anderen soliden Tumoren auf, einschließlich Ereignissen von Grad ≤ 2 bei 16,9 % und Ereignissen von Grad 3 bei 16,1 % der Patienten. Es wurden keine Ereignisse von Grad 4 oder 5 berichtet. Bei Patienten mit Hypertonie betrug die Zeit bis zu deren Auftreten im Median 2,1 Wochen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen mit Hypertonie wurden bei 1,3 % aller Patienten berichtet (alle Ereignisse waren von Grad 3).

Eine Dosisunterbrechung trat bei 7,4 % der Patienten auf, eine Dosisreduktion bei 4,0 % und bei einem Patienten (0,2 %) war ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Die Zeit bis zum Abklingen betrug im Median 3,1 Wochen.

Erhöhte Transaminasewerte

Erhöhte AST-Werte traten bei 46,0 % der 528 Patienten auf, einschließlich Ereignissen von Grad 3 oder 4 bei 5,7 % der Patienten. Erhöhte ALT-Werte traten bei 33,9 % der Patienten auf, einschließlich Ereignissen von Grad 3 oder 4 bei 4,2 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten erhöhter AST-Werte betrug 2,1 Wochen und bis zum Auftreten erhöhter ALT-Werte 3,1 Wochen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen erhöhter AST- und ALT-Werte wurden jeweils bei 0,6 % aller Patienten berichtet.

Bei 4,4 % bzw. 3,4 % der Patienten wurde aufgrund erhöhter AST- bzw. ALT-Werte eine Dosisunterbrechung und bei jeweils 1,3 % der Patienten eine Dosisreduktion berichtet. Bei keinem Patienten war eine dauerhafte Dosisunterbrechung erforderlich. Die Zeit bis zum Abklingen der erhöhten AST- und ALT-Werte betrug im Median 5,3 bzw. 4,1 Wochen.

Hämorrhagische Ereignisse

Hämorrhagische Ereignisse traten bei 18,8 % der 528 Patienten auf, davon bei 2,8 % der Patienten Ereignisse von Grad 3 und bei jeweils einem Patienten (0,2 %) ein Ereignis von Grad 4 und ein tödliches Ereignis (Grad 5).

Schwerwiegende Nebenwirkungen in Form von Blutungen wurden bei 3,2 % der Patienten berichtet.

Bei vierzehn Patienten (2,7 %) war eine Dosisunterbrechung erforderlich und bei jeweils einem Patienten kam es zu einer Dosisreduktion oder einem dauerhaften Absetzen der Dosis aufgrund von Blutungen.

QT-Verlängerung

Eine QT-Verlängerung trat bei 5,1 % der 528 Patienten mit NSCLC oder anderen soliden Tumoren auf. Bei 2 Patienten (0,4 %) wurde das Ereignis als schwerwiegend bewertet. Bei der Mehrzahl der Patienten traten nicht-schwere Ereignisse auf - d. h. Grad 1 bei 21 (4,0 %) und Grad 2 bei 4 Patienten (0,8 %). Bei zwei Patienten (0,4 %) traten Ereignisse von Grad 3 in Form einer QT-Verlängerung im EKG auf, die beide abklangen. Es gab keine lebensbedrohlichen oder tödlichen QT-Verlängerungen. Bei drei Patienten (0,6 %) trat ein Ereignis auf, das zum Stichtag der Datenerhebung nicht abgeklungen war. Dosisreduktionen oder -unterbrechungen waren bei jeweils zwei Patienten mit QT-Verlängerung im EKG erforderlich. Kein Ereignis mit QT-Verlängerung führte zum dauerhaften Absetzen von Pralsetinib.

Infektionen

Infektionen traten häufig bei 57,2 % der 528 Patienten während des medianen Behandlungszeitraums von 9,5 Monaten auf. Am häufigsten (> 10 %) wurden die bevorzugten Begriffe nach MedDRA Pneumonie und Harnwegsinfektion berichtet (14,2 % bzw. 12,7%). Die Mehrzahl der Infektionen war leicht (Grad 1 oder 2) und klang ab; schwere Infektionen (Grad ≥ 3) traten bei 23,5 % der Patienten auf (wobei bei 1,9 % tödliche Ereignisse berichtet wurden).

Infektionen, die als schwerwiegend berichtet wurden, traten bei 24,2 % der Patienten auf. Die häufigste (> 2%) schwerwiegende Infektion (bevorzugter Begriff) war Pneumonie (9,8 %), gefolgt von Harnwegsinfektion (3,4 %) und Sepsis (2,8 %). Bei der Mehrzahl der Patienten mit Sepsis wurde gleichzeitig eine Pneumonie oder eine Harnwegsinfektion berichtet.

Dosisunterbrechung aufgrund von Infektionen trat bei 19,5 % der Patienten auf (hauptsächlich aufgrund von [bevorzugte Begriffe] Pneumonie [6,8 %] und Harnwegsinfektion [2,7 %]). Die Dosis wurde bei 3,2 % der Patienten aufgrund von Infektionen reduziert (hauptsächlich aufgrund von [bevorzugter Begriff] Pneumonie [1,9 %]). Ein dauerhafter Abbruch der Behandlung war bei 3,4 % der Patienten aufgrund von Infektionen erforderlich (hauptsächlich aufgrund von [bevorzugter Begriff] Pneumonie [1,7 %]).

Ältere Patienten

In der ARROW Studie (n = 528) waren 37,8 % der Patienten ≥ 65 Jahre alt. Im Vergleich zu jüngeren Patienten (< 65) berichteten mehr Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Abbrechen der Behandlung führten (25,8 % versus 13,4 %). Von den häufig gemeldeten Ereignissen mit höherer Inzidenz bei älteren Patienten (≥ 65) weist die Hypertonie den größten Unterschied im Vergleich zu Patienten < 65 Jahren auf. Jedoch tritt Hypertonie auch erwartungsgemäß häufiger in der älteren Bevölkerung auf. Ältere Patienten berichteten mehr Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher im Vergleich zu jüngeren Patienten (87,1 % versus 72,3 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Es liegen keine Berichte von Überdosierung mit Pralsetinib in klinischen Studien vor. Die maximale Dosis von Pralsetinib, die klinisch untersucht wurde, betrug 600 mg oral einmal täglich. Die bei dieser Dosis beobachteten Nebenwirkungen stimmten mit dem Sicherheitsprofil von 400 mg einmal täglich überein (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlung

Für eine Überdosierung von Gavreto gibt es kein bekanntes Antidot. Bei Verdacht auf eine Überdosierung sollte die Behandlung mit Gavreto unterbrochen und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Pralsetinib und der starken Proteinbindung ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Elimination von Pralsetinib führt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX23.

Wirkmechanismus

Pralsetinib ist ein potenter Proteinkinase-Inhibitor, der selektiv gegen onkogene RET-Fusionen (KIF5B-RET und CCDC6-RET) gerichtet ist. Bei NSCLC stellen die RET-Fusionen einen der wesentlichen onkogenen Treiber dar. Pralsetinib hemmte *in vitro* mehrere onkogene RET-Fusionen potenter als *Off-Target*-Kinasen in klinisch relevanten Konzentrationen (z. B. 81-fach höhere Selektivität gegenüber VEGFR2). Pralsetinib entfaltete Anti-Tumor-Aktivität in kultivierten Zellen und Tumorimplantations-Tiermodellen, die mehrere Tumortypen mit onkogenen RET-Fusionen repräsentierten (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

Das Potenzial von Pralsetinib für eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei 34 Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren untersucht, denen in einer formalen EKG-Substudie 400 mg einmal täglich verabreicht wurde.

Bei Patienten, die Pralsetinib in der ARROW Studie erhielten, wurde über QT-Verlängerung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher können bei Patienten, die mit Pralsetinib behandelt werden, eine Dosisunterbrechung oder -anpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Gavreto wurde in der Studie BLU-667-1101 (ARROW), einer multizentrischen, nicht randomisierten, unverblindeten klinischen Multikohortenstudie der Phase I/II, bei Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC untersucht. Die Studie umfasste in getrennten Kohorten Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer platinbasierten Chemotherapie eine Krankheitsprogression entwickelten, sowie Patienten, bei denen es nach vorheriger anderer Therapie (nicht-platinbasiert) zu einer Progression gekommen war oder die bisher keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Studie war zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht abgeschlossen.

Alle Patienten mit NSCLC mussten eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung mit messbarer Erkrankung nach *Response Evaluable Criteria in Solid Tumours* (RECIST) Version 1.1 (v1.1) haben und eine durch lokale Testung (*Next Generation Sequencing* [NGS], Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung [FISH], andere) ermittelte RET-Fusion aufweisen. Es wurden Patienten mit asymptomatischen Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS), einschließlich Patienten mit stabiler oder abnehmender Steroidanwendung innerhalb von 2 Wochen vor Studieneintritt, eingeschlossen. Per Protokoll wurden folgende Patienten ausgeschlossen: Patienten, die eine bekannte primäre Treiberalteration aufwiesen, die nicht auf RET-Fusionen zurückgeht, Patienten mit verlängertem QT-Syndrom oder Torsades de pointes in der Vorgeschichte oder verlängertem QT-Syndrom in der Familienanamnese, mit klinisch symptomatischer Pneumonitis und jeder vorangegangenen oder laufenden klinisch bedeutsamen medizinischen Erkrankung, die die Sicherheit des Patienten beeinflussen könnte.

Der primäre Parameter für die Wirksamkeit war die Gesamtansprechrate (*overall response rate* - ORR) gemäß RECIST v1.1, beurteilt mittels einer verblindeten, unabhängigen, zentralen Überprüfung (*Blinded Independent Central Review* - BICR). Sekundäre Parameter für die Wirksamkeit schlossen die Dauer des Ansprechens (*duration of response* - DOR), das progressionsfreie Überleben (*progression free survival* - PFS) und das Gesamtüberleben (*overall survival* - OS) ein.

RET-Fusions-positiv NSCLC-Gesamtpopulation

Die Wirksamkeitspopulation bestand aus 233 Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer Anfangsdosis von 400 mg oral einmal täglich behandelt wurden, darunter

75 behandlungsnaive und 136 Patienten, die eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten hatten. Zum letzten Stichtag der Datenerhebung betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 17,1 Monate.

Die 233 Patienten wiesen folgende demografische Charakteristika auf: 52,4 % weiblich, 51,9 % Weiße, 39,5 % Asiaten, 3,9 % hispanisch oder lateinamerikanischer Herkunft, medianes Alter 60,0 Jahre (Bereich: 26 bis 87) mit 37,8 % ≥ 65 Jahre. Die Mehrzahl der Patienten hatte vor Therapiebeginn einen ECOG-Performance-Status von 0 (33,5 %) oder 1 (63,9 %), eine metastasierte Erkrankung (97,4 %), war lebenslang Nichtraucher (62,2 %) oder ehemaliger Raucher (33,5 %) und hatte ein Adenokarzinom (96,1 %). Bei 37,3 % der Patienten wurden Hirnmetastasen in der Anamnese festgestellt. Die Patienten, die mit einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden (n = 136), erhielten im Median 2 vorherige Therapielinien (Bereich: 1 - 8). Zusätzlich zu einer platinbasierten Chemotherapie erhielten 40,4 % der Patienten PD-1/PD-L1-Inhibitoren, 27,9 % Multikinase-Inhibitoren (MKIs) und 47,8 % eine vorherige Strahlentherapie. 21,3 % der systemisch behandlungsnaiven Patienten (n = 75) erhielten eine vorherige Strahlentherapie. RET-Fusionen wurden bei 79,4 % der Patienten mittels NGS nachgewiesen (42,9 % Tumorproben; 15,9 % Blut- oder Plasmaproben, 20,6 % unbekannt), bei 18,0 % mittels FISH und bei 2,6 % mit anderen Methoden. Die häufigsten RET-Fusionspartner waren KIF5B (70,4 %) und CCD6 (17,6 %).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen betrug für die Gesamtpopulation 1,8 Monate (Bereich: 0,9 – 11,4 Monate), genauso wie für Patienten mit vorheriger platinbasierter Chemotherapie (Bereich: 1,3 – 11,4 Monate) und behandlungsnaive Patienten (Bereich: 0,9 – 6,1 Monate).

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC (ARROW) (Wirksamkeitspopulation)

Wirksamkeitsparameter	Gesamt (n = 233)	Vorbehandlung mit platinbasierter Chemotherapie (n = 136)	Vorbehandlung mit systemischer, nicht platinbasierter Behandlung (n = 22)	Behandlungsnaiv (n = 75)
Gesamtansprechrates (ORR)^a (95%-KI)	64,4 % (57,9 %; 70,5 %)	58,8 % (50,1 %; 67,2 %)	72,7 % (49,8 %; 89,3 %)	72,0 % (60,4 %; 81,8 %)
Vollständiges Ansprechen, n (%)	11 (4,7)	7 (5,1)	0	4 (5,3)
Partielles Ansprechen, n (%)	139 (59,7)	73 (53,7)	16 (72,7)	50 (66,7)
Dauer des Ansprechens (DOR)	n = 150	n = 80	n = 16	n = 54
DOR, Median (95%-KI) in Monaten	22,3 (14,7; NE)	22,3 (15,1; NE)	NE (9,2; NE)	NE (9,0; NE)
Patienten mit DOR ≥ 6 Monate ^b , %	68,0 %	73,8 %	81,3 %	55,6 %

NE = Nicht erreicht

^a Bestätigte Gesamtansprechrates bewertet mittels BICR

^b Berechnet anhand des Anteils der Patienten mit Ansprechen mit einer beobachteten Ansprechdauer von mindestens 6 Monaten

Die ORR und die mediane DOR für die 233 Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Wirksamkeitspopulation betragen 64,4 % (95%-KI: 57,9; 70,5) bzw. 22,3 Monate (95%-KI: 14,7; NR).

Bei Patienten mit einem KIF5B- oder CCDC6-Fusionspartner wurde kein klinisch relevanter Unterschied in der Wirksamkeit gesehen. Die BICR-Ansprechraten waren: ORR = 67,7 % [95%-KI: 59,9; 74,8] bei 164 Patienten mit einem KIF5B-Fusionspartner; und ORR = 68,3 % [95%-KI: 51,9; 81,9] bei 41 Patienten mit einem CCDC6-Fusionspartner.

Die durch BICR bewertete intrakranielle ORR betrug 70,0 % (95%-KI: 34,8; 93,3) bei 10 für das Ansprechen auswertbaren Patienten mit Hirnmetastasen vor Therapiebeginn, einschließlich 3 Patienten mit vollständigem Ansprechen. Alle Patienten wiesen unter der Behandlung mit Pralsetinib eine Rückbildung der Zielläsion im Gehirn auf.

Ältere Patienten

In der ARROW Studie (n = 528) waren 37,8 % der Patienten mindestens 65 Jahre alt. Im Vergleich zu jüngeren Patienten wurden keine grundlegenden Unterschiede in Pharmakokinetik, Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Gavreto eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von Lungenkarzinom (kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die C_{\max} und die AUC von Pralsetinib stiegen inkonsistent über den Dosisbereich von 60 mg bis 600 mg einmal täglich (entspricht dem 0,15- bis 1,5-Fachen der empfohlenen Dosis) an. Die Pharmakokinetik war bei gesunden Freiwilligen im Dosisbereich von 200 mg und 400 mg linear. Die Plasmakonzentrationen von Pralsetinib erreichten nach 3 bis 5 Tagen den *Steady State*.

Bei der empfohlenen Dosis von 400 mg einmal täglich im Nüchternzustand betrug die C_{\max} von Pralsetinib im *Steady State* 2 830 ng/ml und die mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-24h}) 43 900 h•ng/ml. Das mittlere Kumulationsverhältnis betrug nach wiederholter Gabe etwa das 2-Fache.

Resorption

Die mediane Zeit bis zur maximalen Konzentration (T_{\max}) reichte von 2,0 bis 4,0 Stunden nach Einzeldosen von 60 mg bis 600 mg (entspricht dem 0,15- bis 1,5-Fachen der zugelassenen empfohlenen Dosis). Die absolute Bioverfügbarkeit von Pralsetinib wurde nicht bestimmt.

Einfluss von Nahrung

Nach der Verabreichung einer Einzeldosis von 200 mg Gavreto zu einer fettreichen Mahlzeit (ungefähr 800 bis 1 000 Kalorien mit 50 bis 60 % der Kalorien aus Fett), stieg die mittlere (90%-KI) C_{\max} von Pralsetinib um 104 % (65 %, 153 %), die mittlere (90%-KI) $AUC_{0-\infty}$ um 122 % (96 %, 152 %) an, und die mediane T_{\max} wurde von 4 auf 8,5 Stunden verzögert, im Vergleich zum Nüchternzustand.

Verteilung

Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Pralsetinib beträgt 3,8 l/kg (268 l). Die Plasma-Proteinbindung von Pralsetinib liegt bei 97,1 % und ist unabhängig von der Konzentration. Das Blut/Plasma-Verhältnis beträgt 0,6 bis 0,7.

Biotransformation

Pralsetinib wird *in vitro* hauptsächlich durch CYP3A4 und UGT1A4 und in geringerem Umfang durch CYP2D6 und CYP1A2 metabolisiert.

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von annähernd 310 mg radiomarkiertem Pralsetinib an gesunde Probanden wurden die durch Oxidation (M531, M453, M549b) und Glucuronidierung (M709) gebildeten Metaboliten von Pralsetinib nur in kleinen Mengen (~ 5 %) nachgewiesen.

Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Pralsetinib im Plasma betrug nach einer Einzeldosis von 400 mg (die empfohlene Dosis) Pralsetinib 14,7 Stunden und nach multiplen Dosen von 400 mg Pralsetinib 22,2 Stunden.

Die mittlere scheinbare orale Clearance (CL/F) von Pralsetinib im Steady State beträgt 9,1 l/h.

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von radiomarkiertem Pralsetinib an gesunde Probanden wurden 72,5 % der radioaktiven Dosis in den Fäzes (66 % unverändert) und 6,1 % im Urin (4,8 % unverändert) wiedergefunden.

Wechselwirkungen mit CYP-Substraten

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Pralsetinib in klinisch relevanten Konzentrationen ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP3A4/5 ist. Pralsetinib könnte in klinisch relevanten Konzentrationen das Potenzial haben, CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4/5 zu hemmen oder zu induzieren.

Wechselwirkungen mit Transportproteinen

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Pralsetinib das Potenzial haben könnte, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 und MATE2-K in klinisch relevanten Konzentrationen zu hemmen. Pralsetinib ist ein P-gp-Substrat (siehe Abschnitt 4.5).

In-vitro-Studien mit Arzneimitteltransportern

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Pralsetinib in klinisch relevanten Konzentrationen ein potenzielles Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) und BCRP sein könnte.

Besondere Patientengruppen

Bezogen auf Alter (19 bis 87 Jahre), Geschlecht, ethnische Abstammung (Weiße, Schwarze oder Asiaten), Körpergewicht (34,9 bis 128 kg), leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung (nach Cockcroft-Gault berechnete Cl_{Cr} 30 bis 89 ml/min) oder leichte Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN oder Gesamtbilirubin $>$ 1 bis 1,5 x ULN und jede AST) wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Pralsetinib beobachtet. Der Einfluss von schwerer Nierenfunktionsstörung (Cl_{Cr} 15 bis 29 ml/min), terminaler Niereninsuffizienz ($Cl_{Cr} <$ 15 ml/min) oder mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $>$ 1,5 x ULN und jede AST) auf die Pharmakokinetik von Pralsetinib ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.2). Daher sind bei den oben genannten besonderen Patientengruppen keine Dosisanpassungen erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe

In Studien mit einer Dauer von bis zu 13 Wochen an Ratten und Javaneraffen umfassten die primären Befunde bei Expositionen, die mit den *Steady-State*-Expositionen (AUC) bei einer Gabe von 400 mg einmal täglich bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC vergleichbar sind, physäre Dysplasie bei der Ratte (2-fache Spanne) und hämatologische Effekte (1-fache Spanne) bei beiden Spezies. Weitere unerwünschte Befunde bei höheren Expositionen umfassten degenerative Veränderungen der männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane (2-fache Spanne) und eine Erhöhung des Phosphats im Blut mit einhergehender Mineralisierung in den Weichteilen von Ratten (\geq 2-fache Spanne) sowie Myokardblutungen bei Ratten (4,4-fache Spanne). Ein erhöhter Blutdruck wurde bei Ratten nach einer Einzeldosis von 25 mg/kg (2-fach) beobachtet. Der *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) von Pralsetinib lag in den 13-wöchigen Studien bei beiden Spezies bei 10 mg/kg/Tag, was einer 1-fachen Expositionsspanne (AUC) relativ zu den Expositionen beim Menschen entspricht. Hinsichtlich der lokalen Exposition und Toxizität gab es bei beiden Spezies bis zur NOAEL-Dosis von 10 mg/kg (0,9-fache humane Spanne) keine Hinweise auf gastrointestinale Störungen. Bei höheren Dosen wurden bei Affen gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen beobachtet.

Embryotoxizität/Teratogenität

In einer Studie zur embryo-fetalen Entwicklung war die Verabreichung von Pralsetinib an Ratten während der Phase der Organogenese, in Expositionen unter der humanen klinischen *Steady-State*-Exposition (AUC) bei 400 mg einmal täglich, teratogen und embryotoxisch. Missbildungen, sowohl viszeraler (hauptsächlich Niere und Harnleiter) als auch skelettaler Natur (Wirbel-, Rippen-, Rippenknorpel- und zentrale Wirbelanomalien), wurden bei etwa dem 0,2-Fachen der humanen Exposition beobachtet. Postimplantationsverluste traten beim 0,5-Fachen der humanen Exposition auf und stiegen beim 1,5-Fachen der humanen Exposition auf eine Inzidenz von 100 % an.

Reproduktionstoxizität

In einer speziellen Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung, die mit männlichen behandelten Ratten, welche mit weiblichen behandelten Ratten gepaart wurden, durchgeführt wurde, hatte Pralsetinib keine Wirkungen auf das männliche oder weibliche Fortpflanzungsvermögen oder die Fähigkeit, trächtig zu werden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus der Toxizitätsstudie zur embryo-fetalen Entwicklung kam es jedoch bereits bei einer Dosis von nur 5 mg/kg zu Postimplantationsverlusten (etwa das 0,3-Fache der humanen Exposition (AUC) bei der klinischen Dosis von 400 mg, basierend auf toxikokinetischen Daten aus der 13-wöchigen Toxizitätsstudie bei Ratten). Bei einer Dosis von 20 mg/kg (etwa das 2,5-3,6-Fache der humanen Exposition) hatten 82 % der weiblichen Ratten vollständig resorbierte Würfe, davon 92 % Verluste nach Implantation (frühe Resorptionen).

In einer 13-wöchigen Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung wurde bei männlichen Ratten mikroskopisch eine tubuläre Degeneration/Atrophie in den Hoden mit sekundären Zelltrümmern und verminderter Anzahl an Spermien im Lumen der Nebenhoden nachgewiesen. Dies korrelierte mit niedrigeren Durchschnittsgewichten von Hoden und Nebenhoden sowie mit makroskopischen Beobachtungen von weichen und kleinen Hoden. Weibliche Ratten zeigten eine Degeneration des Corpus luteum im Eierstock. Bei beiden Geschlechtern wurden die Wirkungen bei Dosen von \geq 10 mg/kg/Tag Pralsetinib beobachtet, was etwa dem 0,9-Fachen der humanen Exposition basierend auf der AUC bei einer klinischen Dosis von 400 mg entspricht.

In einer 13-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Affen in Dosen von bis zu 10 mg/kg/Tag (entspricht etwa dem 1-Fachen der humanen Exposition bei der Dosis von 400 mg einmal täglich) wurden an den Geschlechtsorganen keine Befunde festgestellt.

Genotoxizität und Karzinogenität

Pralsetinib war *in vitro* im bakteriellen Rückmutationstest (Ames) nicht mutagen und führte sowohl *in vitro* im Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten als auch *in vivo* in Mikrokerntests im Knochenmark von Ratten zu negativen Ergebnissen.

Mit Pralsetinib wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Natriumhydrogencarbonat
Citronensäure
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Kapselhülle

Brillantblau FCF (E 133)
Hypromellose
Titandioxid (E 171)

Drucktinte

Schellack (gebleichter, wachsfreier Schellack)
Propylenglycol (E 1520)
Kaliumhydroxid
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen mit hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss (Polypropylen) und Induktionssiegeleinlage sowie Trockenmittelbeutel (Silicagel).

Packungsgrößen: 60, 90 oder 120 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1555/001
EU/1/21/1555/002
EU/1/21/1555/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

18. November 2021

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.