

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2020_076

Selperkatinib (Retsevmo) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

11-02-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Retsevmo (selperkatiniib). Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Retsevmo i henhold til ID2020_076: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selperkatiniib (Retsevmo) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi. Ettersom Legemiddelverket i denne saken ikke kan godta innsendt estimat på relativ effekt, har vi ikke estimert kostnadseffektiviteten av selperkatiniib sammenlignet med dagens behandling for aktuell pasientpopulasjon.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eli Lilly.

Bakgrunn

Retsevmo er et legemiddel til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi. Den generelle kliniske effekten ved behandling av RET-fusjonspositiv NSCLC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Det er estimert at om lag 15 pasienter er aktuelle for behandling med Retsevmo hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

RET-fusjonspositiv NSCLC behandles i dag i henholdt til kliniske retningslinjer for NSCLC uten kjente drivermutasjoner (1). Pasienter som har fått kombinasjonsbehandling immunterapi + kjemoterapi i førstelinje kan vurderes for docetaxel. Pasienter som har fått monoterapi immunterapi i førstelinje kan vurderes for platinumdublett i andrelinje, og ev. docetaxel i tredjelinje og pasienter som progredierer etter førstelinje kjemoterapi bør vurderes for immunterapi.

Effekten av Retsevmo i 2. og senere linjer ble vurdert i en fase 1/2, multisenter, åpen, enkeltarmet klinisk studie (LIBRETTO-001) der pasientene fikk behandling med Retsevmo 160 mg oralt to ganger daglig inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Pasientene i studien hadde fått median 3 tidligere systemiske behandlingsregimer, inkludert platinabasert kjemoterapi (100%), anti PD1/PD-L1-behandling (55,2 %) og multikinasehemmer (MKI) (47,6 %). Den primære effektvurderingen var basert på de første 105 av de 218 pasientene som de ble inkludert (datakutt desember 2019). En oppdatert analyse med et senere datakutt [REDACTED] ble også presentert [REDACTED]. Generell responsrate (ORR) anslått av en blindet uavhengig vurderingskomite (IRC) i henhold til RECIST v1.1 var 63,8 % (95 % KI: 53,9, 73), med median responsvarighet på 17,5 måneder (primære analysesettet). Ved det oppdaterte datakuttet [REDACTED]

[REDACTED]. Responsraten observert med selperkatiniib var høyere enn responsraten rapportert for seneste tidligere systemiske behandling (ca. 14 % vs. 63,8%). Dette kan støtte den kliniske relevansen av den antitumorale aktiviteten observert i studiepopulasjonen. Tolkningen av

resultatene vanskeliggjøres imidlertid av manglende data (ca. 20 % manglet responsdata for siste tidligere linje), diskrepans mellom tidligere behandlinger gitt i studien sammenliknet med norsk klinisk praksis og manglende intraindividuelle sammenlikninger av responsvarighet. Data på PFS var umodne, med 58,1% og [REDACTED] sensurerte hendelser ved henholdsvis den primære effektanalysen og det oppdaterte datakuttet. Median PFS var 16,5 måneder i den primære effektanalysen og [REDACTED] måneder ved det oppdaterte datakuttet. [REDACTED].

Alvorlighet og helsetap

Avansert RET-fusjonspositiv (NSCLC) er en alvorlig sykdom. Legemiddelverket har ikke anvendt den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen og har derfor ikke benyttet en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC.

Budsjettkonsekvenser

Basert på antagelsen om at ca. 15 pasienter er aktuelle for behandling med selperkatiniib årlig, har Legemiddelverket estimert at budsjettvirkningen ved å ta i bruk selperkatiniib for aktuell pasientpopulasjon vil ha en budsjettvirkning på om lag 47 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) det femte budsjettåret. Budsjettvirkningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Den enarmede studien LIBRETTO-001 kan ikke gi estimat på relativ effekt av selperkatiniib sammenliknet med annen behandling, og følgelig gir denne studien alene ikke grunnlag for å evaluere kostnadseffektiviteten til selperkatiniib. Per nå er det heller ikke identifisert resultater fra andre studier som inkluderer en relevant RET-fusjonspositiv pasientpopulasjon for bruk i en indirekte sammenlikning. Pasientene i den databasen (Flatiron clinico-genomic database) som ble brukt til å konstruere komparatorarm for sammenlikning mellom selperkatiniib og relevant komparator docetaxel, hadde i meget liten grad fått kjemoterapi. Overlevelse for disse pasientene er ikke representativ for en RET-fusjonspositiv NSCLC-populasjon etter behandling med kjemoterapi. Derfor kan ikke effekten av docetaxel i en populasjon med RET-fusjonspositiv NSCLC fastslås. Det er vist en klinisk relevant ORR og responsvarighet, der oppdaterte data bekrefter langvarige responser hos en andel av pasientene. Det er imidlertid usikkerhet knyttet til i hvilken grad responsratene observert med selperkatiniib vil oversettes til en gevinst på PFS og OS. Dermed kan ikke størrelse på relativ effekt av selperkatiniib sammenliknet komparator etableres.

Legemiddelverket har sett på en observasjonsstudie der det er forsøkt å sammenlikne baseline karakteristika og klinisk utfall hos pasienter med metastatisk NSCLC avhengig av om de var RET-fusjons positive eller negative (10). Denne observasjonsstudien er også basert på Flatiron CGDB. Studien er ikke designet for å evaluere om RET-fusjon er prognostisk, og resultatene er ikke konklusive og gruppestørrelsen mellom RET-fusjons positive og negative er svært stor (hhv 46 og 5751 pasienter) noe om gir usikre sammenlikninger mellom de to gruppene.

I tillegg innehar metoder for indirekte sammenlikninger basert på ikke-randomisert evidens som her antagelser som er sterkere enn antagelsene som ligger til grunn ved indirekte sammenlikninger av randomisert evidens.

Den pågående randomiserte fase III studien LIBRETTO-431 sammenlikner selperkatnib med platinabasert behandling og med pemetreksed med eller uten pembrolizumab som førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv NSCLC. Resultater fra denne studien ventes i desember 2023 og relativ effektdata fra denne studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet i førstelinje for avansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv NSCLC.

RETSEVMO TIL BEHANDLING AV AVANSERT RET-FUSJONSPOSITIV LUNGEKREFT

Hva er Retsevmo?

Legemiddelverket har vurdert Retsevmo hos pasienter med en type lungekreft som kalles ikke-småcellet lungekreft. Hos pasienter som har en krefttype med et endret RET-gen, vil endringen i genet føre til at kroppen lager et unormalt RET-protein. Dette kan føre til ukontrollert cellevekst og kreft. Retsevmo er et legemiddel som blokkerer virkningen av det unormale RET-proteinet og kan dermed forsinke eller stoppe veksten av kreften. Den kan også hjelpe til med å krympe kreftsvulster. Retsevmo er en kapsel som pasienten skal svelge to ganger daglig.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#)

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#)

Hva er ikke-småcellet lungekreft? Du kan lese mer om sykdommen [her](#)

Det er i dag ingen godkjent behandling spesielt rettet mot pasienter med genfeil i RET-reseptoren (RET-fusjonspositiv kreft). Dagens behandling for disse pasientene er standard kjemoterapi, cellegiftbehandling.

Hvor alvorlig er sykdommen?

RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft er en alvorlig sykdom. Pasientene lever kortere og har nedsatt helse relatert livskvalitet i forhold til resten av Norges befolkning.

Hvem kan få behandling med Retsevmo?

Retsevmo er godkjent for behandling hos voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft som er forårsaket av unormale endringer i RET-genet etter tidligere behandling med immunterapi eller kjemoterapi. Retsevmo er også godkjent for behandling av skjoldbruskkjertelkreft, men denne vurderingen handler kun om pasienter med lungekreft. Testing etter RET-genfeil er allerede etablert i norske sykehus i tester som leter etter flere genfeil samtidig. RET genfeil er antatt å være hos 1 til 2 % av pasienter med ikke-småcellet lungekreft, som tilsvarer ca. 22 til 45 pasienter i Norge.

Hvilken nytte har Retsevmo?

Lungekreft oppstår dersom celler i lungene begynner å dele seg og vokse uten hemning. Symptomer på lungekreft er ofte få og vage, og sykdommen blir derfor gjerne oppdaget etter at den har fått utvikle seg over lengre tid. Hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft og unormale endringer i RET-genet vil Retsevmo blokkere virkningen av det unormale RET-proteinet, og kan dermed forsinke eller stoppe veksten av kreften. Dagens behandling for disse pasientene er cellegiftbehandling. Cellegiftbehandling virker ved å hindre ny celledeling i kreftcellene. Når cellegiften kommer frem til kreftsvulsten, tas den opp i kreftcellene. Dette fører til at celledelingen hos kreftcellene stanses eller hemmes og kreftcellene dør. Det er rimelig å anta at behandling med cellegift har flere bivirkninger enn behandling med Retsevmo.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten og risikoen av Retsevmo er undersøkt i én klinisk studie. Studien undersøkte kun behandling med Retsevmo. Siden studien ikke har sammenlignet Retsevmo med annen behandling, gjør det at vi ikke vet

hva slags nytte Retsevmo har sammenlignet med dagens standardbehandling med cellegift. Studieresultatene viste at ca. 6 av 10 personer som fikk behandling med Retsevmo svarte på behandlingen (dvs. svulsten ble mindre). Behandlingseffekten varte i gjennomsnitt 17,5 måneder. Oppdaterte studieresultater viste at for noen av pasientene varte effekten av behandlingen enda lengre. Studien viste også at halvparten av pasientene fortsatt var i live uten å ha fått forverring av sykdommen etter 19 måneder. Selv om mange pasienter responderte på behandling betyr ikke dette nødvendigvis at de lever lengre. Studien har ikke sikre resultater for overlevelse grunnet kort studietid. De mest vanlige bivirkningene rapportert i studien var mageplager som diaré og forstoppelse, tørr munn, høyt blodtrykk, utmattelse og forhøyede verdier i leverprøver.

Siden studien ikke har sammenlignet Retsevmo med annen behandling, har legemiddelfirmaet Eli Lilly forsøkt å sammenligne resultatene mot resultater av kjemoterapibehandling fra en annen studie. Videre har Eli Lilly brukt dette i en modell som beregner kostnader, livslengde og helserelatert livskvalitet hos pasienter med RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som behandles med Retsevmo sammenlignet med pasienter som behandles med kjemoterapi.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Studien viste at Retsevmo har en klinisk relevant effekt hos pasientgruppen vi har vurdert, men vi vet ikke hvor godt eller dårlig dagens standardbehandling virker for samme pasientgruppe. Legemiddelverket har derfor konkludert med at det ikke er mulig å si hvor mye bedre effekt pasienter i norsk klinisk praksis vil få av å ta Retsevmo sammenlignet med dagens standardbehandling med kjemoterapi.

Det er flere grunner til at Legemiddelverket ikke kan sammenligne effekten Retsevmo med dagens standardbehandling:

1. *Ukjent prognostisk verdi av RET-fusjon:*
Fordi det ikke finnes behandling spesielt for pasienter med RET- genet i dag, vet vi ikke hvordan sykdommen vil utarte seg for de som har denne mutasjonen, sammenlignet de som har samme krefdtype uten denne mutasjonen.
2. *Ukjent effekt av Retsevmo:*
Studien har målt effekt på en liten gruppe pasienter. Den har ikke sammenlignet effekt mot dagens standard behandling. Vi vet derfor ikke hvor mye bedre behandling med Retsevmo er sammenlignet med dagens standardbehandling.

Hva koster Retsevmo?

Med bakgrunn i den offentlige prisen som Eli Lilly har satt på Retsevmo koster en måneds legemiddelbehandling med Retsevmo i dag omtrent 164 000 kroner per pasient (maksimalpris, inkludert merverdiavgift). Dette tilsvarer ca. 2 millioner kroner i legemiddelkostnader dersom pasienten behandles i ett helt år. Dersom dosen reduseres eller pasienten slutter på behandling, fører dette til lavere behandlingskostnader.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

I en metodevurdering beregnes vanligvis forholdet mellom kostnader og helsegevinster mellom legemidlene som vurderes, i dette tilfellet Retsevmo mot kjemoterapi. Forholdet presenteres som en merkostnad per «gode leveår» som oppnås ved den nye behandlingen. Med et godt leveår (på fagspråket kalt et kvalitetsjustert leveår) mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på

som gjør det mulig å sammenlikne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. På grunn av manglende data på hvordan Retsevmo virker sammenlignet med dagens standardbehandling kunne ikke Legemiddelverket beregne hvor mange «gode leveår» man eventuelt vinner ved behandling med Retsevmo. Det er derfor heller ikke mulig å beregne et troverdig anslag på forholdet mellom nytte og kostnad i denne metodevurderingen.

Hvem bestemmer om Retsevmo skal tas i bruk?

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, fatter den endelige avgjørelsen om innføringen av nye behandlinger i norske sykehus.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
RETSEVMO TIL BEHANDLING AV AVANSERT RET-FUSJONSPOSITIV LUNGEKREFT	6
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE.....	13
1 BAKGRUNN.....	15
1.1 PROBLEMSTILLING	15
1.2 METASTATISK LUNGEKREFT	15
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	16
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	16
1.4 ANDRELINJEBEHANDLING AV RET-FUSJONSPOSITIV NSCLC	17
1.4.1 <i>Behandling med selperkatinib</i>	17
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	18
1.4.3 <i>Komparator</i>	19
1.4.4 <i>Behandling med docetaksel</i>	19
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	21
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDETE STUDIER	22
2.1.1 <i>Primærstudier</i>	22
2.1.2 <i>Generering av komparatorarm</i>	36
2.1.3 <i>Litteratursøk og nettverksmetaanalyse</i>	41
2.1.4 <i>Studier som pågår</i>	42
2.1.5 <i>Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjon for å vise relativ effekt</i>	42
2.2 KONKLUSJON	45
3 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	47
3.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	47
3.2 ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT	48
3.3 BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN.....	49

3.4	ANDRE RELATERTE KOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN OG HELSE- OG OMSORGSTJENESTEN SAMLET	51
4	OPPSUMMERING	52
	REFERANSER.....	55
	APPENDIKS 1 SYSTEMATISK LITTERATURSØK	56
	BAKGRUNN/FORMÅL FOR SØKET	56
	KILDER	56
	SØKESTRATEGI/SØKESTRENG	56
	INKLUSJONS- OG EKSKLUSJONSKRITERIER (PICOS KRITERIER) OG SELEKSJON AV STUDIER	56
	DATAUTTREKK	58
	KVALITETSVURDERING	58
	RESULTATER	59
	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING.....	64
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	66

LOGG

Bestilling:	<i>ID2020_076</i> : En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selperkatiniib (Retsevmo) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.	
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Eli Lilly	
Preparat:	Retsevmo	
Virkestoff:	Selperkatiniib	
Indikasjon:	Retsevmo er indisert som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.	
ATC-nr:	L01EX22	
Prosess		
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	11-02-2021	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-10-2020	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	25-05-2021	
Klinikere kontaktet for første gang	12-10-2021	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	11-08-2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	11-08-2021 16-09-2021	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	13-08-2021 20-09-2021	
Rapport ferdigstilt:	11-02-2022	
Saksbehandlingstid:	262 dager hvorav 33 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 229 dager.	
Saksutredere:	Randi Krontveit Solveig Bryn Helga Haugom Olsen	
Kliniske eksperter:	Odd Terje Brustugun, Anne Siri Gløersen, Øystein Fløtten, Martin Petersen	

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

ORDLISTE

AFT	Accelerated Failure Time
ALAT	Alaninaminotransferase
ALK	Anaplastisk lymfom kinase
APT	Absolutt prognosetap
ASAT	Aspartataminotransferase
ATT	Gjennomsnittlig behandlingseffekt
AUP	Apotekenes utsalgspris
BOR	Beste overall respons (BOR)
CBR	Klinisk nytte-rate
CGBD	Clinico-genomic database
CNS	Sentralnervesystemet
CR	Komplett respons
DOR	Varighet av respons
ECOG	Klassifikasjonssystem for funksjonsvurdering (Eastern cooperative oncology group)
EGFR	Epidermal vekstfaktorreseptor
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	Kreftspesifikt spørreskjema for livskvalitet utviklet av den Europeiske organisasjonen for forskning og behandling av kreft.
IAS	Integrert analyse sett
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IRC	Uavhengig evalueringskomité
MKI	Multikinasehemmer
MVA	Merverdiavgift
NMA	Nettverksmetaanalyse
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
ORR	Objektiv responsrate
OSAS	Totale sikkerhet analyse sett
OS	Totaloverlevelse
PAS	Primære analyse sett
PD-1	Programmert celledød 1
PD-L1	Programmert celledød 1 ligand
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PR	Partiell respons
PS	Propensity score
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Respons evalueringskriterier i solide svulster
RET	REarrangert ved Transfeksjon

ROS-1	C-ros onkogen 1
SAS	Sikkerhet analyse sett
TMLE	Targeted minimum loss-based estimation
TTBR	Tid til beste respons
TTD	Time to treatment discontinuation
TTR	Tid til respons

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Hurtig metodevurdering av legemiddelet selperkatnib (Retsevmo). Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Retsevmo i henhold til ID2020_076: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selperkatnib (Retsevmo) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi. Ettersom Legemiddelverket i denne saken ikke kunne godta innsendt estimat på relativ effekt, har vi ikke estimert kostnadseffektiviteten av selperkatnib sammenlignet med dagens behandling for aktuell pasientpopulasjon.

Selperkatnib fikk betinget markedsføringstillatelse i Europa 11. februar 2021 til behandling av voksne pasienter med avansert REarrangert ved Transfeksjon (RET)-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) og avansert RET-fusjonspositiv skjoldkjertelkreft etter tidligere systemisk behandling basert på den enarmede multi-kohort studien LIBRETTO-001. Som del av den betingede markedsføringstillatelsen har Eli Lilly forpliktet seg til å sende inn den endelige studierapporten for den pivotale LIBRETTO-001 studien. Videre har de forpliktet seg til å sende inn den kliniske studierapporten fra en pågående fase 3-studie (J2G-MC-JZJC, LIBRETTO-431) som sammenlikner selperkatnib med platinabasert og pemetreksedbehandling med eller uten pembrolizumab hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv ikke-plateepitelcelle NSCLC. Begge disse forpliktelsene forventes fullført innen utgangen av 2023.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eli Lilly. Eli Lilly har levert en kostnad-per-QALY-analyse med en konstruert komparatorarm, en nettverksmetaanalyse for å dokumentere relativ effekt og en modell for å vise kostnadseffektivitet. Legemiddelverket har vurdert dette dokumentasjonsgrunnlaget.

1.2 METASTATISK LUNGEKREFT

Lungekreft er en alvorlig kreftform med dårlig prognose. Sykdommen rammer først og fremst personer som er eller har vært røykere (80 %), men også aldri-røykere kan få sykdommen. Det skiller hovedsakelig mellom småcellet lungekreft og NSCLC. NSCLC antas å stå for 80-85 % av lungekrefttilfellene, og er en fellesbetegnelse på plateepitelkarsinomer, adenokarsinomer og storcellede karsinomer. NSCLC (primært adenokarsinom) subklassifiseres videre basert på molekylærpatologisk undersøkelse for kreftfremmende genforandringer (dvs. drivermutasjoner), der det per i dag fins tilgjengelig målrettet behandling (f.eks. epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), anaplastisk lymfom kinase (ALK) og c-ros onkogen 1 (ROS-1).

Selperkatnib er en hemmer av RET-reseptortyrosinkinase, som forekommer på overflaten til flere ulike vevstyper. 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. RET-mutasjoner er normalt ikke overlappende med andre kjente drivermutasjoner.

RET-fusjonspositiv NSCLC forekommer primært hos pasienter med adenokarsinom og er assosiert med identifiserbare kliniske og patologiske karakteristika. Disse inkluderer yngre alder ved diagnose, aldri-røykende status, tidlig lymfekjertelmetastasing, lav tumordifferensiering og en solid-predominant subtype.

Forekomst og prognose

Lungekreft er den nest hyppigste kreftform hos både menn (etter prostatakreft) og kvinner (etter brystkreft), og samlet sett den kreftformen som tar flest liv i Norge. Fra begynnelsen av 80-tallet har forekomsten av lungekreft hos menn begynt å flate ut, mens det for kvinner har vært en økning.

Median alder for lungekreft er 72 år for begge kjønn (2016-2020) (2). Femårig relativ overlevelse i 2020 var for kvinner 31 prosent og 24 prosent for menn. Pasienter diagnostisert med metastatisk lungekreft har dårlig prognose, men det har vært en forbedring de siste årene på grunn av at mer effektive behandlinger er tilgjengelige (1). Prognosen for lungekreftpasienter avhenger av histologisk diagnose inkludert biomarkører, klinisk stadium og pasientens alder og generelle helsetilstand. Programmert celledød 1 ligand (PD-L1) ekspresjon på tumorcellene er en prediktiv biomarkør for nytten av immunterapi (1).

1.2.1 Pasientgrunnlag

I 2020 ble 3 331 nye tilfeller registrert (1 704 menn, 1 627 kvinner). Antall nye lungekrefttilfeller per år forventes å øke fra dagens 3 300 til like over 4 000 i 2030. I 2019 var det 2 246 pasienter som ble nydiagnostisert med NSCLC (2). Forekomsten av RET-fusjonspositiv NSCLC er rapportert ligge mellom 1-2 %, som utgjør 22-45 pasienter. Elli Lilly har estimert at ca. 15 pasienter per år vil være aktuelle for behandling med selperkatinib i Norge. Dette estimatet støttes av kliniske eksperter Legemiddelverket har kontaktet. Den faktiske forekomsten av RET-fusjonspositiv NSCLC i Norge er ikke kjent, men antas være sammenliknbar med det som er rapportert i litteraturen.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Avansert RET-fusjonspositiv NSCLC er en alvorlig sykdom. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Siden Legemiddelverket i denne metodevurderingen ikke har anvendt den helseøkonomiske modellen, er det ikke benyttet en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC.

1.4 ANDRELINJEBEHANDLING AV RET-FUSJONSPOSITIV NSCLC

1.4.1 Behandling med selperkatiniib

Indikasjon

Aktuell indikasjon for denne metodevurderingen er: Selperkatiniib er indisert som monoterapi til behandling av voksne med: avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.

Selperkatiniib er også godkjent til behandling av avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft og avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft.

Virkningsmekanisme

RET-proteinet bidrar under normale omstendigheter til cellevekst, celledeling og differensiering. Unormal RET-aktivering forekommer gjennom mutasjoner og fusjoner i RET genet. RET-fusjonsproteiner kan virke som onkogene drivere ved å fremme celleproliferasjon av tumorcellelinjer. Selperkatiniib utøver anti-tumor aktivitet gjennom hemming av villtype RET og multiple muterte RET isoformer, i tillegg til vaskulær endotelial vekstfaktor reseptor 1 og 3.

Dosering

Den anbefalte dosen av selperkatiniib basert på kroppsvekt er:

- Mindre enn 50 kg: 120 mg to ganger daglig.
- 50 kg eller mer: 160 mg to ganger daglig.

Behandling skal fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Den gjeldende selperkatiniibdosen skal reduseres med 50 % ved samtidig administrering med en sterk CYP3A4-hemmer. Håndtering av visse bivirkninger kan kreve opphold i behandling og/eller dosereduksjon.

Bivirkninger

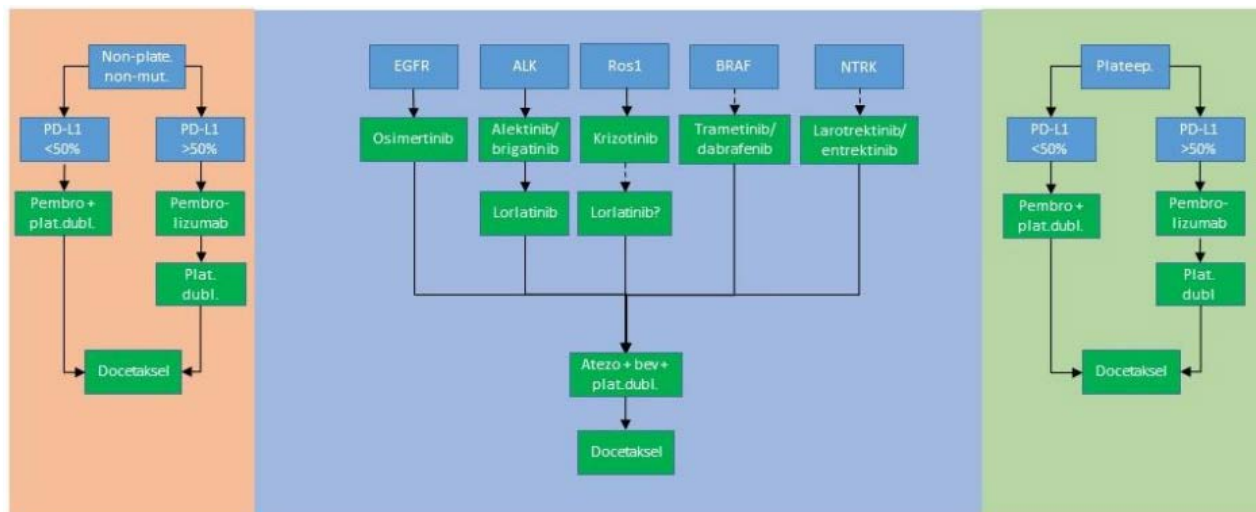
De vanligste alvorlige bivirkningene observert med selperkatiniib er hypertensjon (0,9 %), økt aspartataminotransferase (ASAT) (1,6 %) og økt alaninaminotransferase (ALAT) (1,6 %). Permanent seponering av selperkatiniib på grunn av akutte bivirkninger under behandling, uavhengig av årsak, oppsto hos 6,0 % av pasientene. Bivirkninger som resulterte i permanent seponering (2 eller flere pasienter) inkluderte økt ALAT (0,4 %), økt ASAT (0,3 %), overfølsomhet (0,4 %) og trombocytopeni (0,3 %).

For utfyllende informasjon om effekt og sikkerhet ved behandling med selperkatiniib, henvises det til preparatomtalen for Retsevmo (3).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, oppdatert i 2021 (1). Strålebehandling og/eller medikamentell behandling er aktuelt for de fleste pasientene med ikke-kurerbar NSCLC. Medikamentell behandling kan inkludere cellegift, immunterapi eller målrettede terapier. Alle pasienter med NSCLC være testet for PD-L1-uttrykk, og alle utenom plateepitelkarsinomgruppen skal være testet for EGFR-, ALK- og ROS1-mutasjoner. Iht. det nasjonale handlingsprogrammet skal pasienter med NSCLC uten de nevnte mutasjonene vurderes for kombinasjonsbehandling med immunterapi og kjemoterapi, mens pasienter hvor $\geq 50\%$ av tumorcellene uttrykker PD-L1 kan vurderes for immunterapi som monoterapi i første linje. Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har kontaktet, utgjør førstnevnte om lag 2/3 av pasientene, mens sistnevnte utgjør de resterende 1/3 av pasientene.

Ved sykdomsprogresjon vil mange pasienter også ha nytte av andrelinjebehandling. Valg av andrelinjebehandling vil avhenge av mutasjonsstatus og tidligere gitt behandling. RET-fusjonspositiv NSCLC behandles i dag i henhold til kliniske retningslinjer for NSCLC uten kjente drivermutasjoner (1). For en skjematisk fremstilling av behandlingsalgoritmen fra Handlingsprogrammet, se Figur 1: Behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av avansert ikke-småcellet lungekreft i Nasjonalt handlingsprogram, for lungekreft. Stiplede linjer presenterer behandlingsopplegg som ikke er vedtatt innført av Nye Metoder. Figur 1. Kliniske eksperter Legemiddelverket har kontaktet, oppgir at majoriteten av RET fusjonspositive pasienter har adenokarsinom, og svært få vil ha plateepitelkarsinom. Pasienter som har fått kombinasjonsbehandling immunterapi + kjemoterapi i førstelinje kan vurderes for docetaxel i andrelinje. Pasienter som har fått monoterapi immunterapi i førstelinje kan vurderes for platinumdublett i andrelinje, og ev. docetaxel i tredjelinje. Pasienter som progredierer etter førstelinjes kjemoterapi bør vurderes for immunterapi i andrelinje og ev. docetaxel i tredjelinje. Dette vil nå kun være aktuelt for pasienter som har blitt behandlet med kjemoterapi uten immunterapi i førstelinje, før de nye immun-kombinasjonsbehandlingene ble innført. For noen pasienter vil ytterligere linjer med medikamentell behandling også være aktuelt.



Figur 1: Behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av avansert ikke-småcellet lungekreft i Nasjonalt handlingsprogram, for lungekreft. Stiplede linjer presenterer behandlingsopplegg som ikke er vedtatt innført av Nye Metoder.

Per i dag er behandling med selperkatinib eller andre RET-hemmere eller deteksjon RET-fusjonspositive mutasjoner/ uttrykk ikke angitt som rutine i det nasjonale handlingsprogrammet. Eli Lilly trekker frem at deteksjon etter denne genetiske biomarkøren er inkludert i brede nestegenerasjonssekvensering (NGS)-paneler som allerede er tilgjengelig på noen norske sykehus. Dette bekreftes av kliniske eksperter Legemiddelverket har kontaktet.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er docetaxel.

1.4.4 Behandling med docetaxel

Indikasjon

Ikke-småcellet lungekreft:

Docetaxel er indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC når behandling med tidligere kjemoterapi har sviktet.

Docetaxel i kombinasjon med cisplatin er indisert for behandling av ikke-operabel, lokalavansert eller metastatisk NSCLC hos pasienter som tidligere ikke har fått kjemoterapi for denne tilstanden.

Virkningsmekanisme

Docetaxel er et antineoplastisk middel som virker ved å indukere polymerisering av tubulin til stabile mikrotubuli og hemmer depolymeriseringen av mikrotubuli, noe som gir en markant reduksjon i mengden fritt tubulin. Bindingen av docetaxel til mikrotubuli påvirker ikke antall protofilamenter. Docetaxel har in

vitro vist å forstyrre det mikrotubulære nettverk som er avgjørende for cellens funksjoner under så vel mitosen som i interfasen.

Dosering

Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for NSCLC er anbefalt doseregime docetaxel 75 mg/m² umiddelbart fulgt av cisplatin 75 mg/m² gitt i løpet av 30- 60 minutter. Når tidligere platina-basert kjemoterapi har sviktet er anbefalt dose 75 mg/m² gitt som monoterapi. Docetaxel gis som 1 times infusjon hver tredje uke.

Bivirkninger

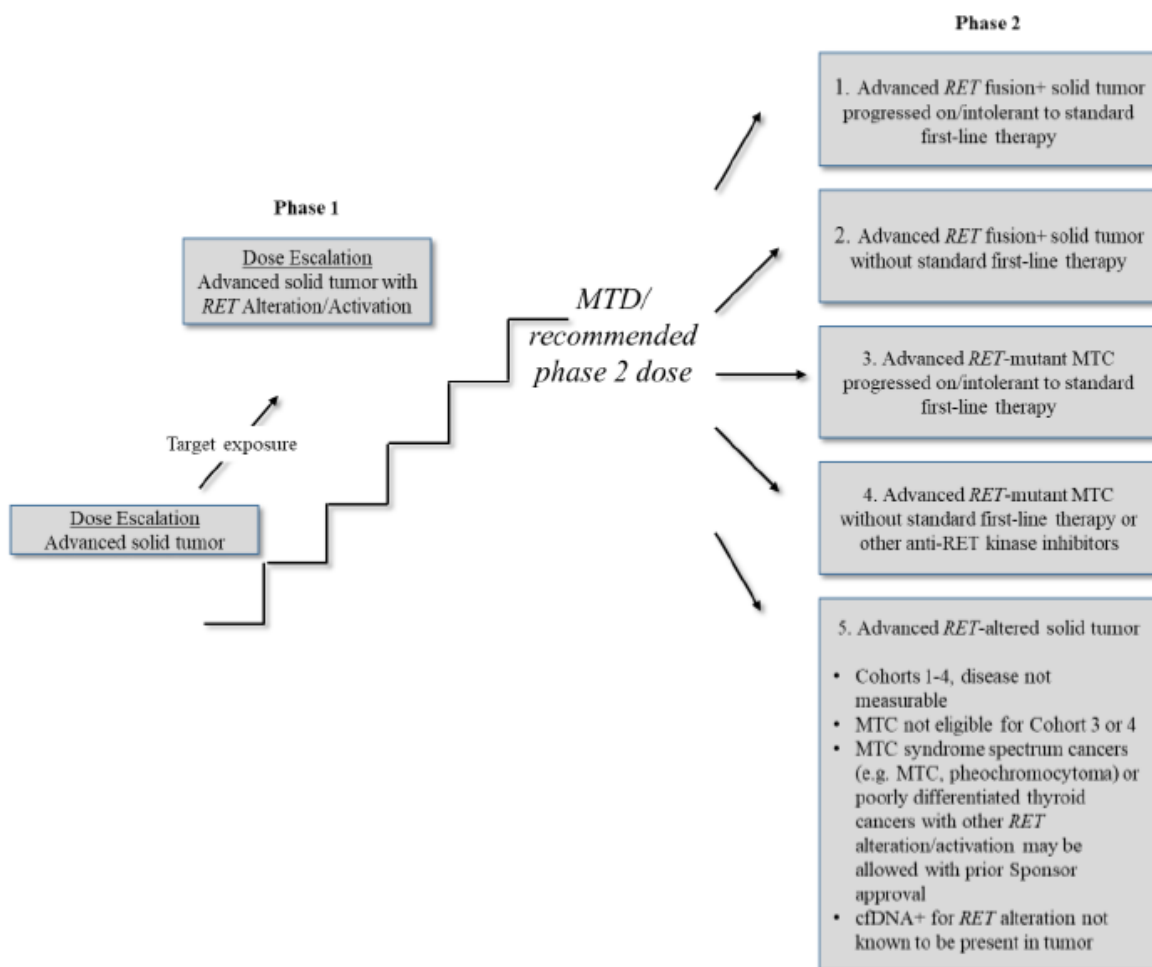
De vanligst rapporterte bivirkningene av docetaxel gitt alene er: nøyttropeni, anemi, alopesi, kvalme, brekninger, stomatitt, diaré og asteni. Alvorligheten av bivirkningene av docetaxel vil muligens øke når det gis i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler.

For utfyllende informasjon om effekt og sikkerhet ved behandling med docetaxel, henvises det til preparatomtalen til Taxotere (4).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Selperkatinib fikk betinget markedsføringstillatelse i Europa 11. februar 2021 til behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv NSCLC og avansert RET-fusjonspositiv skjoldkjerTELkreft etter tidligere systemisk behandling. Eli Lilly har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser i oktober 2020 for å identifisere studier som undersøkte effekten av selperkatinib og komparatorer i pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert og anvendes i indirekte sammenlikninger av selperkatinib med andre intervensjoner. Litteratursøket er beskrevet nærmere i appendiks 1.

Effekt og sikkerhet av selperkatinib ble evaluert i en pågående fase I/II studie (LIBRETTO-001). Fase I var doseeskalerende, og fase II av studien innrullerte pasienter i 5 kohorter. Studien er en enarmet, åpen, multisenter, fem-kohort studie i pasienter over 12 år med bekreftet RET-fusjonspositive solide svulster, som vist i figuren under.



Figur 2 Skjematiske framstilling av LIBRETTO-001 studiens design, i fase II ble pasientene innrullert i 5 kohorter (5)

Forkortelser: MTC: medullær skjoldbruskkjertelkreft; RET: REarrangert ved Transfeksjon; MTD: maksimal tolerert dose.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

2.1.1 Primærstudier

Denne metodevurderingen er avgrenset til RET-fusjonspositiv NSCLC etter førstelinjebehandling og det er dermed kohort 1 i LIBRETTO-001 som er relevant, og den er beskrevet i tabellen under.

Tabell 1 Oversikt over kohort 1 i LIBRETTO-001 studien

Design	Åpen enarmet multisenter fase II studie
Pasientpopulasjon	Lokalavansert eller metastatisk NSCLC stadium IIIB eller IV RET-fusjonspositive ≥ 12 år Tidligere behandlet med standard førstelinjebehandling ECOG 0, 1, 2
Intervensjon	Selperkatiniib 160 mg peroralt to ganger daglig N=105/184**
Komparator	Ingen
Primært utfallsmål	Objektiv responsrate (ORR) basert på RECIST v1.1 vurdert av en uavhengig komité
Sekundære utfallsmål	Best overall repsons (BOR) Tid til respons (TTR) Tid til best respons (TTBR) Varighet av respons (DOR) Klinisk nytte-rate (CBR) CNS ORR CNS DOR Progresjonsfri overlevelse (PFS) Totaloverlevelse (OS) Uønskede hendelser Endring fra baseline vitale symptomer, farmakokinetiske egenskaper, klinisk kjemiske og hematologiske parametere Sekundære utfallsmål ble vurdert av en uavhengig komité og av utprøver Utforskende utfallsmål var blant annet helserelatert livskvalitet gjennom innsamling av pasientrapporterte data (EORTC QLQ-C30)
Varighet og oppfølgingstid	Pågående studie Siste datakutt var 16. desember 2019* med median oppfølgingstid for OS på 16,7 måneder i det primære analysesettet (PAS) og på 12,6 måneder i det integrerte analysesettet (IAS)

* Dette datakuttet er basert på oppfølging av pasienter innrullert fram til interimanalysen 18. juni 2019, pasienter innrullert mellom 18. juni og 16. desember 2019. ** 105 pasienter i PAS og 184 pasienter i IAS

Den primære effektvurderingen for RET-fusjonspositiv NSCLC var basert på de første 105 av de totalt 218 inkluderte pasientene som oppfylte følgende kriterier:

1. Protokolldefinert, kvalifiserende RET-fusjon.
2. Målbar sykdom per respons evalueringskriterier i solide svulster (RECIST) v1.1
3. Mottatt 1 eller flere tidligere linjer med platina-basert kjemoterapi

4. Mottatt 1 eller flere doser av selperkatinib.

Disse 105 pasientene utgjorde det primære analyse settet (PAS). I tillegg ble det definert et integrert analysesett (IAS), som utover PAS populasjonen også inkluderte pasienter innrullert etter den 105. pasienten, men før datakutt (n=184). Resultater fra et oppdatert datakutt [REDACTED], ble uoppfordret ettersendt av Eli Lilly, [REDACTED].

Den originale studieprotokollen var datert 01 mars 2017, og det ble gjennomført totalt 7 protokoll endringer før det primære data kuttet. Større endringer ble gjort i protokoll versjon 5 (30. mai 2018), der studiens design ble endret fra en dose eskalering/dose ekspansjon fase I studie, til en fase I/II studie, basert på data fra fase I. Doseringen (160 mg to ganger daglig) ble valgt, det ble gjort modifiseringer i sammensetningen av studiekohortene og de planlagte statistiske analysene ble oppdatert.

LIBRETTO-001 var enarmet, og Eli Lilly frembrakte en pseudo-komparatorarm for å etablere relativ effekt i forhold til komparatoren docetaxel. Dette beskrives videre i kapittel 2.1.2.

2.1.1.1 Pasientkarakteristika LIBRETTO-001 kohort 1

Per inklusjonskriterier hadde alle pasientene avansert NSCLC med en RET-genfusjon og tidligere gjennomgått platinabasert kjemoterapi.

Av pasientene i PAS hadde hovedandelen ikke-plateepitel NSCLC. Median alder var 61 år, majoriteten var hvite (52.4 %), kvinner (59 %) og hadde aldri røykt (71.4 %). De fleste pasientene (98 %) hadde metastatisk sykdom ved inklusjon og majoriteten hadde ECOG-funksjonsstatus 0-1 (98,1 %) (Tabell 2 og 3).

Pasientene hadde mottatt median 3 tidligere systemiske behandlingsregimer (variasjon 1-15) (Tabell 4). Disse inkluderte anti PD-1/PD-L1-behandling (55,2 %), MKI¹ (47,6 %) og taxaner (35,2 %) (data ikke vist).

Tabell 2 Baseline demografiske karakteristika for RET fusjon-positiv NSCLC pasienter

Characteristics	PAS (sub-set of IAS) N = 105	IAS (prior platinum chemo) N = 184	Updated data cut [REDACTED]
Age, years			[REDACTED]
Median (range)	61.0 (23–81)	62.0 (23–81)	[REDACTED]
18–44 years	17 (16.2)	26 (14.1)	[REDACTED]
45–64 years	52 (49.5)	89 (48.4)	[REDACTED]
65–74 years	30 (28.6)	54 (29.3)	[REDACTED]
≥75 years	6 (5.7)	15 (8.2)	[REDACTED]
Sex, n (%)			
Male	43 (41.0)	79 (42.9)	[REDACTED]
Female	62 (59.0)	105 (57.1)	[REDACTED]
Race, n (%)			

¹ Multikinasehemmer

Characteristics	PAS (sub-set of IAS) N = 105	IAS (prior platinum chemo) N = 184	Updated data cut [REDACTED]
White	55 (52.4)	86 (46.7)	[REDACTED]
Black	5 (4.8)	9 (4.9)	[REDACTED]
Asian	40 (38.1)	82 (44.6)	[REDACTED]
Other/Missing	5 (4.8)	7 (3.8)	[REDACTED]
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	4 (3.8)	4 (2.2)	
Not Hispanic or Latino	98 (93.3)	175 (95.1)	
Missing	3 (2.9)	5 (2.7)	
Body mass index, kg/m ²			
N	103	181	
Median (range)	23.2 (17–44)	23.3 (15–45)	
Baseline ECOG, n (%)			
0	31 (29.5)	66 (35.9)	[REDACTED]
1	72 (68.6)	114 (62.0)	[REDACTED]
2	2 (1.9)	4 (2.2)	[REDACTED]
Smoking history, n (%)			
Never smoked	75 (71.4)	125 (67.9)	[REDACTED]
Former smoker	29 (27.6)	55 (29.9)	[REDACTED]
Current smoker	1 (1.0)	4 (2.2)	[REDACTED]
Missing	0	0	

Tabell 3 Baseline sykdomskarakteristika for RET fusjon-positiv NSCLC pasienter

Characteristics	PAS (sub-set of IAS) N = 105	IAS (prior platinum chemo) N = 184	Updated data cut [REDACTED]
Stage at diagnosis, n (%)			
I, IA, IB	1 (1.0)	2 (1.1)	
II, IIA, IIB	0	2 (1.1)	
IIIA, IIIB	3 (2.9)	10 (5.4)	
IIIC	0	0	
IV	84 (80.0)	121 (65.8)	
IVA	9 (8.6)	18 (9.8)	
IVB	4 (3.8)	18 (9.8)	
IVC	4 (3.8)	13 (7.1)	
Missing	0	0	

Characteristics	PAS (sub-set of IAS) N = 105	IAS (prior platinum chemo) N = 184	Updated data cut [REDACTED]
Time from diagnosis, months			
Median (range)	30.1 (1.5–142.3)	24.2 (1.5–164.8)	[REDACTED]
History of metastatic disease, n (%)			
Yes	103 (98.1)	179 (97.3)	[REDACTED]
No	2 (1.9)	5 (2.7)	[REDACTED]
Time from diagnosis of metastatic disease, months			
Median	20.40	19.50	[REDACTED]
Range	1.5–100.8	1.0–108.1	[REDACTED]
At least 1 measurable lesion by investigator, n (%)			
Yes	104 (99.0)	183 (99.5)	[REDACTED]
No	1 (1.0)	1 (0.5)	[REDACTED]
Sum of diameters at baseline by investigator, mm			
Median (range)	60.0 (10.2–248.2)	54.7 (10.0–297.0)	[REDACTED]
CNS metastases at baseline by investigator, n (%)			
Yes	38 (36.2)	61 (33.2)	[REDACTED]
No	67 (63.8)	123 (66.8)	[REDACTED]

Tabell 4 Tidligere kreft-relatert behandling for RET fusjon-positiv NSCLC pasienter.

Characteristics	PAS (sub-set of IAS) N = 105	IAS (prior platinum chemo) N = 184	Updated data cut, [REDACTED]
Type of prior systemic therapy, n (%)			
Platinum Chemotherapy	105 (100)	184 (100)	[REDACTED]
Anti-PD-1/PD-L1 Therapy	58 (55.2)	100 (54.3)	[REDACTED]
MKI	50 (47.6)	67 (36.4)	[REDACTED]
Prior systemic regimens, n (%)			
0	0	0	[REDACTED]
1–2	46 (43.8)	100 (54.3)	[REDACTED]
≥3	59 (56.2)	84 (45.7)	[REDACTED]
Number of prior systemic regimens			
Median (range)	3.0 (1–15)	2.0 (1–15)	[REDACTED]
Best response to last systemic treatment, n (%)			
Complete response	0	1 (0.5)	[REDACTED]
Partial response	15 (14.3)	24 (13.0)	[REDACTED]

Characteristics	PAS (sub-set of IAS) N = 105	IAS (prior platinum chemo) N = 184	Updated data cut, [REDACTED]
Stable disease	37 (35.2)	62 (33.7)	[REDACTED]
Progression	32 (30.5)	55 (29.9)	[REDACTED]
Not evaluated	20 (19.0)	41 (22.3)	[REDACTED]
Unknown	1 (1.0)	1 (0.5)	[REDACTED]
Prior radiotherapy, n (%)			
Yes	62 (59.0)	103 (56.0)	[REDACTED]
No	43 (41.0)	81 (44.0)	[REDACTED]
Prior cancer related surgery, n (%)			
Yes	52 (49.5)	87 (47.3)	[REDACTED]
No	53 (50.5)	97 (52.7)	[REDACTED]

2.1.1.2 Resultater fra LIBRETTO-001 kohort 1

Effekt

Primært endepunkt:

Det primære effektendepunktet var objektiv respons rate (ORR), definert som andelen pasienter med beste objektive respons (BOR) av bekreftet komplett respons (CR) eller partiell respons (PR) basert på RECIST v 1.1 som vurdert av en uavhengig evalueringskomité (IRC).

Tabell 5 BOR og ORR for andre-linje (PAS og IAS) RET fusjon-positiv NSCLC pasienter

	Second line (PAS) N = 105	Second line (IAS) N = 184	Updated data cut, [REDACTED]
Best overall response, n (%)			
Complete response	2 (1.9)	6 (3.3)	[REDACTED]
Partial response	65 (61.9)	98 (53.3)	[REDACTED]
Stable disease	30 (28.6)	69 (37.5)	[REDACTED]
Progressive disease	4 (3.8)	4 (2.2)	[REDACTED]
Not evaluable	4 (3.8)	7 (3.8)	[REDACTED]
Objective response rate (CR+PR)			
n (%)	67 (63.8)	104 (56.5)	[REDACTED]
95% CI	(53.9–73.0)	(49.0–63.8)	[REDACTED]

Note: PAS includes 4 patients with non-measurable disease per IRC. Abbreviations: CI: confidence intervals; CR: complete response; IAS: Integrated Analysis Set; PAS: Primary Analysis Set; PR: partial response.

Sekundære endepunkter:

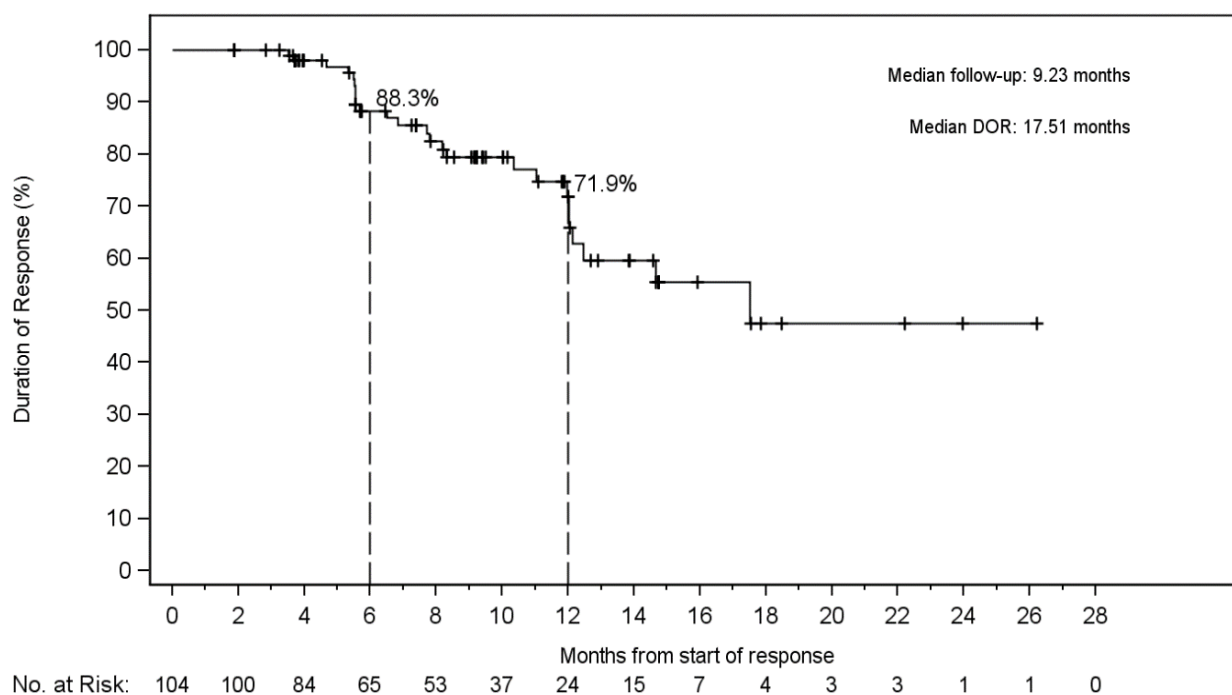
Responsvarighet (DOR): Ved data-kutt 16 desember 2019 var median oppfølgingstid i PAS-populasjonen 12.1 måneder og 34% av pasientene hadde hatt en hendelse. I IAS-populasjonen var median oppfølgingstid 9.2 måneder med 24% av hendelsene nådd.

Tabell 6 DOR for andrelinje (PAS og IAS) RET fusjon-positiv NSCLC pasienter

	Responders at second line (PAS) N = 67	Responders at second line (IAS) N = 104	Updated data cut, [REDACTED]
Response status, n (%)			
Disease progression	21 (31.3)	23 (22.1)	[REDACTED]
Died (no disease progression beforehand)	2 (3.0)	2 (1.9)	[REDACTED]
Censored	44 (65.7)	79 (76.0)	[REDACTED]
Reason censored, n (%)			
Alive without documented disease progression	42 (62.7)	77 (74.0)	[REDACTED]
Subsequent anti-cancer therapy or cancer related surgery without documented disease progression	2 (3.0)	2 (1.9)	[REDACTED]
Discontinued from study without documented disease progression	0	0	[REDACTED]
DOR (months)			
Median	17.51	17.51	[REDACTED]
95% CI	12.0–NE	12.1–NE	[REDACTED]
Minimum–maximum	1.9+ – 26.2+	1.9+ – 26.2+	[REDACTED]
Rate (%) of DOR			
6 months or more	85.8	88.3	[REDACTED]
95% CI	(74.5–92.3)	(79.3–93.5)	[REDACTED]
12 months or more	70.5	71.9	[REDACTED]
95% CI	(56.3–80.8)	(58.4–81.7)	[REDACTED]
DOR follow-up (months)			
Median	12.06	9.23	[REDACTED]
25th, 75th percentiles	9.2, 14.8	5.6–13.9	[REDACTED]
Observed DOR, n (%)^a			
<6 months	13 (19.4)	39 (37.5)	[REDACTED]
≥6 to 12 months	30 (44.8)	41 (39.4)	[REDACTED]
≥12 to 18 months	20 (29.9)	20 (19.2)	[REDACTED]
≥18 to 24 months	3 (4.5)	3 (2.9)	[REDACTED]
≥24 months	1 (1.5)	1 (1.0)	[REDACTED]

Footnotes: Includes censored patients who have not yet progressed. Notes: Censored observations denoted by "+".

Abbreviations: CI: confidence intervals; DOR: duration of response; IAS: Integrated Analysis Set; NE: not evaluable; PAS: Primary Analysis Set.



Figur 3 Kaplan-Meier kurve for DOR basert på komitévurdering for andrelinje (IAS) RET fusjon-positiv NSCLC pasienter. Sensurerte pasienter er markert ved "+". Forkortelser: DOR: duration of response.

Progresjonsfri overlevelse (PFS):

Ved datakutt 16. desember 2019, hadde 41,9% av pasientene i PAS og 30,4% av pasientene i IAS hatt en PFS hendelse, ved median oppfølgingstid for de to analysesettene på henholdsvis 13,9 og 11,0 måneder.

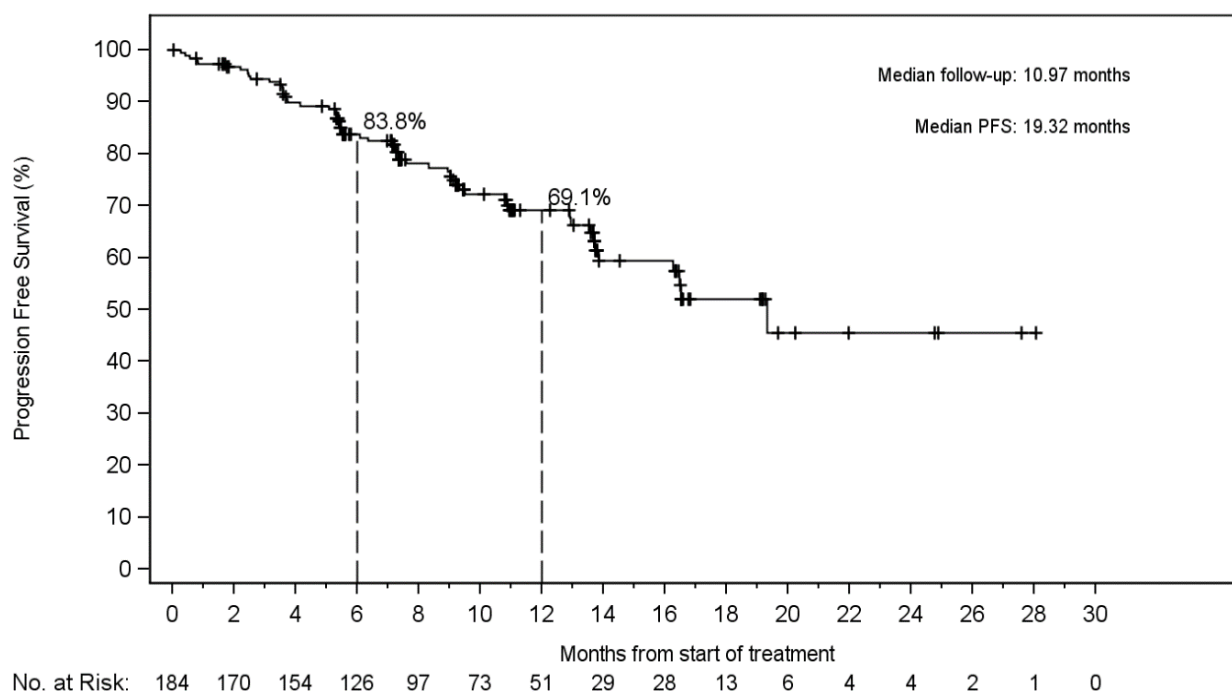
Tabell 7 PFS for andrelinje (PAS og IAS) RET fusjon-positive NSCLC pasienter

	Second line (PAS) N = 105	Second line (IAS) N = 184	Updated data cut, [REDACTED]
Progression status n (%)			
Disease progression	39 (37.1)	47 (25.5)	
Died (no disease progression beforehand)	5 (4.8)	9 (4.9)	
Censored	61 (58.1)	128 (69.6)	[REDACTED]
Reason censored n (%)			
Alive without documented disease progression	51 (48.6)	114 (62.0)	
Subsequent anti-cancer therapy or cancer related surgery without documented disease progression	7 (6.7)	8 (4.3)	
Discontinued from study without documented disease progression	3 (2.9)	6 (3.3)	

	Second line (PAS) N = 105	Second line (IAS) N = 184	Updated data cut, [REDACTED]
Progression status n (%)			
Disease progression	39 (37.1)	47 (25.5)	
Died (no disease progression beforehand)	5 (4.8)	9 (4.9)	
Censored	61 (58.1)	128 (69.6)	[REDACTED]
Duration of PFS (months)			
Median	16.53	19.32	[REDACTED]
95% CI	13.7–NE	13.9–NE	[REDACTED]
Minimum–maximum	0.3–28.1+	0.0+–28.1+	[REDACTED]
Rate (%) of PFS			
≥6 months	82.1	83.8	[REDACTED]
95% CI	73.1–88.3	77.4–88.5	[REDACTED]
≥12 months	65.7	69.1	[REDACTED]
95% CI	55.4–74.1	60.6–76.1	[REDACTED]
Duration of follow-up (months)			
Median	13.86	10.97	[REDACTED]
25th, 75th percentiles	11.3, 19.1	7.4, 16.3	[REDACTED]
Observed duration of PFS n (%)^a			
<6 months	24 (22.9)	58 (31.5)	
≥6 to 12 months	30 (28.6)	75 (40.8)	
≥12 to 18 months	38 (36.2)	38 (20.7)	
≥18 to 24 months	9 (8.6)	9 (4.9)	
≥24 months	4 (3.8)	4 (2.2)	

Footnotes: Includes censored patients who have not yet progressed. Notes: Censored observations denoted by "+".

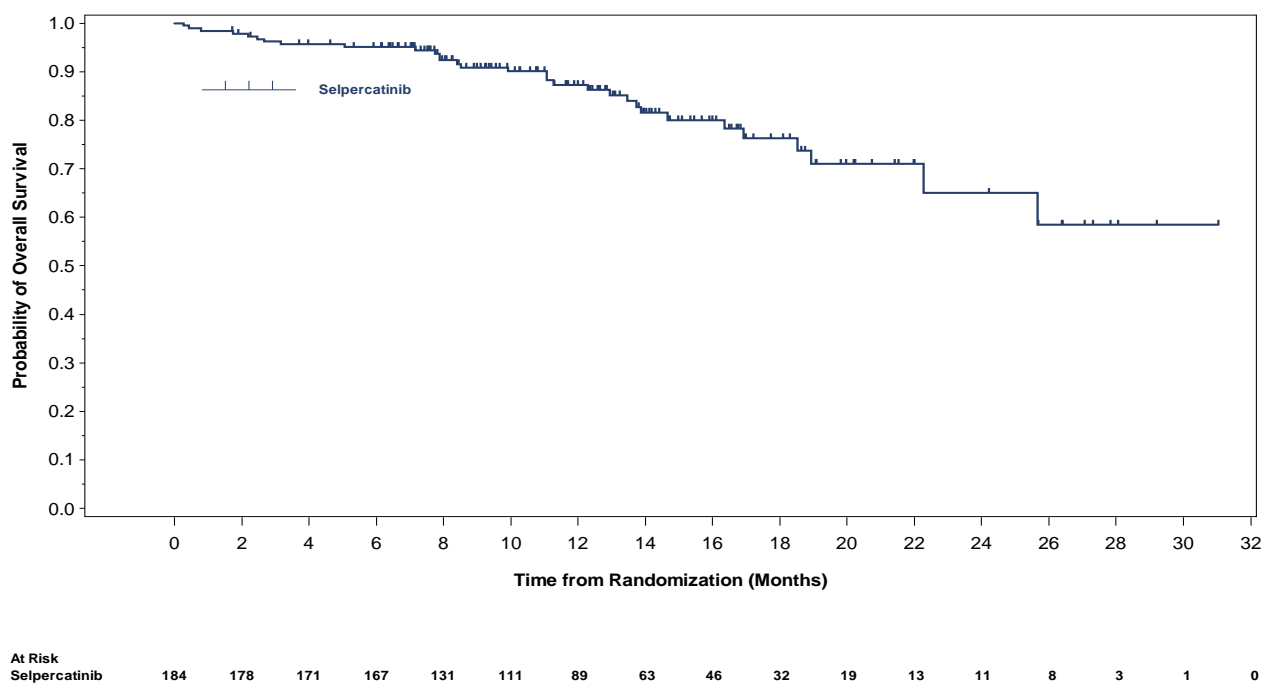
Abbreviations: CI: confidence intervals; NE: not evaluable; IAS: Integrated Analysis Set; PAS: Primary Analysis Set; PFS: progression free survival.



Figur 4 Kaplan-Meier kurve for PFS basert på komitévurdering for andrelinje (IAS) RET fusjon-positiv NSCLC pasienter. Note: Censored patients denoted by "+". Abbreviations: PFS: progression free survival.

Overlevelse (OS):

Ved datakutt 16. desember 2019 var kun 23 % og 16,8 % av hendelsene nådd i henholdsvis PAS- og IAS-populasjonene. Median OS var på dette tidspunktet ikke nådd. Median oppfølgingstid for de to analysesettene var 16,7 måneder (PAS) og 12,6 måneder (IAS). Ved det oppdaterte datakuttet



Figur 5 Kaplan-Meier kurve for OS for andrelinje (IAS) RET fusjon-positiv NSCLC pasienter. Note: Censored patients denoted by “|”. Abbreviations: OS: overall survival.

Sikkerhet

To analysesett er brukt for oppsummering av sikkerhetsdata. Det totale sikkerhetsanalysesettet (**OSAS, N = 702**) inkluderer alle pasienter i alle kohorter som ble innrullert i LIBRETTO-001 og som mottok minst én dose av selperkatinib, uavhengig av tumortype og tidligere behandling.

Det RET fusjon-positiv NSCLC sikkerhetsanalysesettet (**SAS, N = 329**) inkluderer alle pasienter med dokumentert RET fusjon-positiv NSCLC som ble innrullert i LIBRETTO-001 og som mottok minst én dose av selperkatinib. Sikkerhetsdata fra begge disse analysesettene er presentert under. Ved det oppdaterte datakuttet [REDACTED]

Tabell 8 Oppsummering av sikkerhet

	RET fusion-positive NSCLC (N = 329)	Overall population (N = 702)
Any AE, n (%)		
All	325 (98.8)	695 (99.0)
Related to selpercatinib	301 (91.5)	640 (91.2)
Grade 3 or 4 AE, n (%)		
All	184 (55.9)	395 (56.3)
Related to selpercatinib	107 (32.5)	207 (29.5)
AE leading to treatment discontinuation, n (%)		
All	21 (6.4)	37 (5.3)
Related to selpercatinib	8 (2.4)	14 (2.0)
SAE, n (%)		
All	118 (35.9)	234 (33.3)
Related to selpercatinib	36 (10.9)	54 (7.7)
Fatal AE (none related to selpercatinib)	12 (3.6)	21 (3.0)

Abbreviations: AE: adverse event; NSCLC: non-small cell lung cancer; RET rearranged during transfection; SAE: serious adverse event.

Bivirkninger av Grad 3 eller 4 ble rapportert hos >50% av pasientene i begge analysesettene (tabell 9). De vanligste bivirkningene var hypertensjon (17.5%), økning i ALAT (9.1%) eller ASAT (7.4%) og hyponatremi (5.1%).

Tabell 9: Grad 3–4 bivirkninger hos 2 % eller flere av pasientene

Preferred term	RET fusion-positive NSCLC (N = 329)	Related to selpercatinib (RET fusion-positive NSCLC) (N = 329)	Overall population (N = 702)	Related to selpercatinib (overall population) (N = 702)
1 or more Grade 3–4 AEs	184 (55.9)	107 (32.5)	395 (56.3)	207 (29.5)
Hypertension	55 (16.7)	40 (12.2)	123 (17.5)	79 (11.3)
ALAT increased	37 (11.2)	30 (9.1)	64 (9.1)	52 (7.4)
ASAT increased	28 (8.5)	20 (6.1)	52 (7.4)	40 (5.7)
Hyponatraemia	18 (5.5)	2 (0.6)	36 (5.1)	3 (0.4)
Lymphopenia	14 (4.3)	3 (0.9)	29 (4.1)	8 (1.1)
ECG QT prolonged	17 (5.2)	11 (3.3)	28 (4.0)	19 (2.7)
Diarrhoea	9 (2.7)	5 (1.5)	24 (3.4)	10 (1.4)
Pneumonia	12 (3.6)	NR	21 (3.0)	0
Thrombocytopenia	16 (4.9)	12 (3.6)	18 (2.6)	14 (2.0)
Dyspnoea	9 (2.7)	0	16 (2.3)	0
Neutropenia	11 (3.3)	5 (1.5)	15 (2.1)	9 (1.3)
Hypocalcaemia	2 (0.6)	0	14 (2.0)	2 (0.3)
Hypophosphatemia	9 (2.7)	0	14 (2.0)	2 (0.3)

Abbreviations: AE: adverse event; ALAT: Alanine aminotransferase; ASAT: Aspartate aminotransferase; ECG: electrocardiogram; NSCLC: non-small cell lung cancer; NR: not reported; RET rearranged during transfection.

Behandlingsvarighet og dosering

I NSCLC SAS fikk 86.3% av pasientene en startdose av selpercatinib på 160 mg to ganger daglig og gjennomsnittlig tid på behandling var 9.18 måneder (range 0.1-31 måneder). Gjennomsnittlig relativ doseintensitet var 85.5% og totalt 61.4% av pasientene hadde en doseintensitet på >90%. Liknende resultater ble rapportert for OSAS.

Dosereduksjon og doseopphold forekom hos 37.4% og 58.7% av pasientene i henholdsvis SAS og OSAS, hvorav majoriteten var pga. bivirkninger. Totalt 22.2% av pasientene hadde en doseøkning under studien.

Tabell 10 Selperkatinib dose modifiseringer (Sikkerhet Analyse Settene)

	RET fusion-positive NSCLC (N = 329)	Overall population (N = 702)
Dose reduction, n (%)		
Any	123 (37.4)	230 (32.8)
For AE	117 (35.6)	217 (30.9)
Intra-patient dose Escalation	0	1 (0.1)
For other reason	12 (3.6)	26 (3.7)
Dose interruption, n (%)		
Any	208 (63.2)	412 (58.7)
For AE	181 (55.0)	363 (51.7)
For other reason	58 (17.6)	108 (15.4)
Dose increase, n (%)		
Any	73 (22.2)	138 (19.7)
Intra-patient escalation ^a	31 (9.4)	64 (9.1)
Re-escalation ^b	37 (11.2)	60 (8.5)
Other reason	11 (3.3)	27 (3.8)

Footnotes: a Patients started at a lower dose during dose escalation that was subsequently increased; bRe-escalation after a dose reduction. Abbreviations: AE: adverse event; NSCLC: non-small cell lung cancer; RET: rearranged during transfection.

2.1.2 Generering av komparatorarm

For di LIBRETTO-001 var enarmet, genererte Eli Lilly en komparatorarm basert på docetaksel + placebo-armen fra REVEL-studien for å etablere relativ effekt av selperkatinib sammenliknet med komparatoren docetaksel (6). Gjennom et systematisk litteratursøk ble det identifisert flere studier som hadde en docetaksel-arm, og egnetheten til de fire studiene Eli Lilly mente som mest relevante ble vurdert (Checkmate 057, LUME-Lung 1, Javelin Lung 1000 og REVEL). Eli Lilly anvendte REVEL fordi de hadde individuelle pasientdata fra studien, den hadde modne OS- og PFS-data og overlevelsesestimaterne fra denne studien lå i midten av estimatene fra de andre studiene som hadde en docetaksel-arm. Tabellen under viser en oversikt over REVEL-studien.

Tabell 11 Oversikt over REVEL-studien

Design	Multinasjonal, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III studie
Pasientpopulasjon	Stadium IV NSCLC progrediert på eller etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten bevacicumab eller vedlikeholdsbehandling ≥ 18 år Plateepitel eller ikke-plateepitel histologi ECOG 0-1
Intervensjon	Docetaksel + ramucirumab
Komparator	Docetaksel + placebo
Primært utfallsmål	OS
Sekundære utfallsmål	PFS ORR Sekundære utfallsmål ble vurdert av utprøver basert på RECIST 1.1
Varighet og oppfølgingstid	

Populasjonen i REVEL-studien var imidlertid ulik populasjonen i LIBRETTO-001. Alle pasientene i LIBRETTO-001 var RET-fusjonspositive, mens RET status var ukjent i REVEL. Pasientkarakteristika for øvrig var heller ikke helt overlappende som vist i tabellen under.

Tabell 12 Sammenlikning av pasientkarakteristika i LIBRETTO-001 og REVEL

Characteristic	REVEL (placebo) (n = 625)	LIBRETTO	LIBRETTO
		PAS (n = 105)	IAS (n = 184)
RET-fusion positive %	Unknown	100%	100%
Age (median)	62	61	62
Female	33.6%	59.0%	57.1%
Race: White	80.5%	52.4%	46.7%
Race: Asian	13.8%	38.1%	44.6%
Race: Other	5.70%	9.50%	8.70%
Never smoked	22.6%	71.4%	67.9%
Histology: Non-squamous	71.6%	100%	100%
ECOG ≥ 1	67.9%	70.5%	64.2%
Prior surgery	18.1%	47.6%	45.7%
Stage IV at diagnosis	81.8%	96.2%	92.4%

Characteristic	REVEL (placebo)	LIBRETTO	LIBRETTO
	(n = 625)	PAS (n = 105)	IAS (n = 184)
Time since diagnosis to start of trial (median months)	9.2	30.1	24.2
Sum of longest diameters of tumours (mm) (median)	67	60.0	54.7
≥ 2 metastatic sites	86.4%	NR	NR
CNS metastases at baseline	3.8%	35.2%	32.6%

For å ta hensyn til manglende RET-fusjonsstatus i docetaxel + placebo armen fra REVEL, ble pasientdataene fra REVEL justert ved hjelp av data fra Flatiron clinico-genomic database (CGDB). Pasientene i denne databasen fikk omfattende DNA-profilering gjennom Foundation Medicine. Eli Lilly beskrev at datasettet fra CGDB inkluderte 27 RET-fusjonspositive og 3187 RET-fusjonsnegative pasienter for andrelinje NSCLC (OS og PFS). Informasjon om relevante prognostiske faktorer og behandlingsanbefalinger var tilgjengelig fra registret. Legemiddelverket etterspurte utfyllende informasjon hvilken type behandling de inkluderte pasientene fra databasen hadde mottatt i andre eller senere behandlingslinjer og en oversikt over behandlingsregimer dersom de ikke kun hadde fått docetaxel. Som vist i tabellen under hadde kun 1 RET-fusjonspositiv pasient fått kjemoterapi og bare om lag 20 % av de RET-fusjonsnegative pasientene hadde fått kjemoterapi.

Tabell 13 Oversikt over behandling for de inkluderte pasientene fra FLATRION CGDB (Kilde innsendt dokumentasjonspakke)

Class		overall patients (N=2237)	RET positive patients (N=23)	RET negative patients (N=2214)
class1	CPI_containing_therapy*	1002 (44.8)	11 (47.8)	991 (44.8)
	chemo_only	482 (21.5)	1 (4.3)	481 (21.7)
	clinical_study	125 (5.6)	5 (21.7)	120 (5.4)
	other	628 (28.1)	6 (26.1)	622 (28.1)
class2	CPI_only	846 (37.8)	9 (39.1)	837 (37.8)
	CPI_with_other	156 (7.0)	2 (8.7)	154 (7.0)
	EGFR	396 (17.7)		396 (17.9)
	VEGF	178 (8.0)	5 (21.7)	173 (7.8)
	VEGF_with_EGFR	18 (0.8)	1 (4.3)	17 (0.8)
	chemo_only	482 (21.5)	1 (4.3)	481 (21.7)
	clinical_study	123 (5.5)	5 (21.7)	118 (5.3)
	other	38 (1.7)		38 (1.7)
class3	CPI_containing_therapy	1002 (44.8)	11 (47.8)	991 (44.8)
	clinical_study	125 (5.6)	5 (21.7)	120 (5.4)
	non_CPI_containing_therapy	1110 (49.6)	7 (30.4)	1103 (49.8)

*CPI - Check point inhibitor including ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, or cemiplimab

Legemiddelverket etterspurte baseline pasientkarakteristika fra Flatiron CGDB. Det ble ikke levert.

Komparatorarmen har blitt konstruert slik:

1. Basert på Flatiron CGDB dataene ble OS og PFS modellert med AFT-modeller (Accelerated Failure time models) for å estimere en akselerasjonsfaktor for RET-fusjonspositiv status fra denne databasen. Modellene kontrollerte for alder, kjønn, rase, stadium, røykestatus, ECOG status, histologi og legemiddelklasse gitt i første behandlingslinje.

Basert på modelltilpasning oppgitt som R^2 ² valgte Eli Lilly loglogistisk modell for å beregne akselerasjonsfaktor.

Survival model	PFS R^2	OS R^2
Weibull	0.056	0.101
Log-normal	0.060	0.106
Loglogistic	0.062	0.108

Akselerasjonsfaktorene for PFS og OS fra denne modellen er vist under.

Survival model	PFS	OS
Time acceleration factor, mean (SE)	0.1831 (0.2316)	0.5037 (0.3186)
P value	0.4290	0.1138

2. En multipel imputeringsmetodikk ble anvendt for å ta hensyn til manglende datapunkter fra CGDB. Eli Lilly oppga en oversikt over manglende data på forespørsel fra Legemiddelverket:

Covariate	Missing data (count)
Race	144
Disease stage	46
Smoking status	4
ECOG score	427
Histology	82

² R^2 er i litteraturen definert som et statistisk mål som representerer den andelen av variansen for en utfallsvariabel som forklares av de uavhengige variablene i en regresjonsmodell.

Årsaker til manglende datapunkter i Flatiron CGDB ble etterspurt, men ikke levert. Det var ingen manglende data for OS og PFS ifølge Eli Lilly.

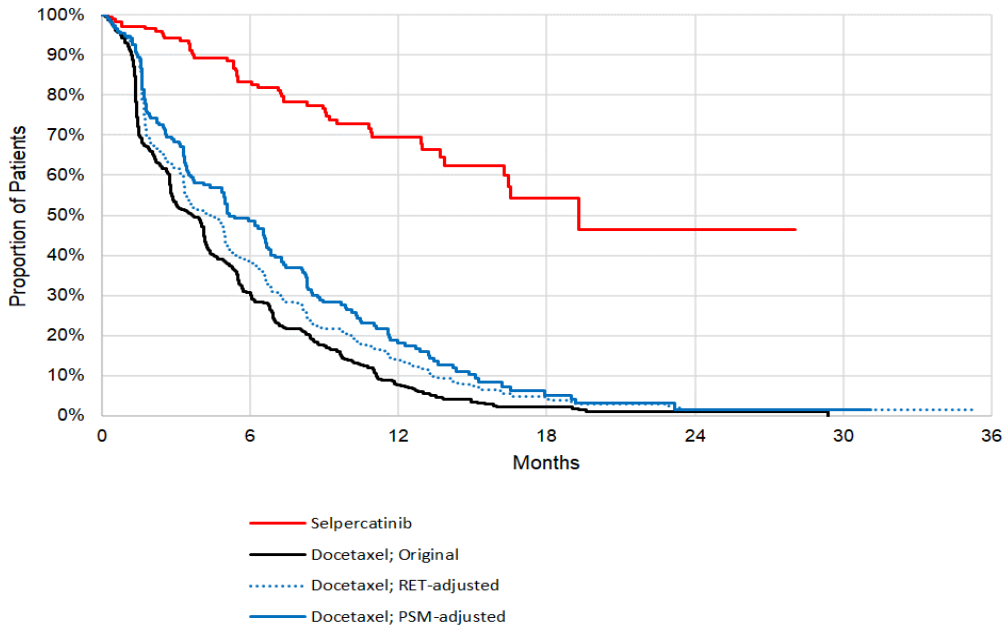
3. Akselerasjonsfaktoren ble så brukt til å justere tidspunkter for overlevelse (død) og progresjon i docetaksel-armen fra REVEL. Dataene i REVEL ble re-sensurert for at de skulle gå utover opprinnelig oppfølgingstid i REVEL.
4. Denne RET- og tidsjusterte docetaksel-armen ble så kombinert med kohort 1 fra LIBRETTO-001. Eventuelle manglende data for utfallsmål i REVEL og LIBRETTO-001, ble håndtert i prespesifiserte analyseplaner for de to studiene, og imputering i forbindelse med justeringen beskrevet her var ikke nødvendig.
5. For å matche andre pasientkarakteristika i den RET-tidsjusterte docetaksel-armen med pasientene i kohort 1 i LIBRETTO-001, ble det anvendt følgende:
 - a. Propensity score (PS) matching med logistisk regresjon
 - b. Propensity score weighting med generalisert boosted modell
 - c. TMLE (doubly robust – targeted minimum loss-based estimation)

Alder, andel kvinner, tid fra diagnose til studiestart, andel som aldri hadde røykt, ECOG status, rase og stadium var faktorer det ble matchet for med bruk av PS. PS-matching ble valgt som Eli Lillys basecase.

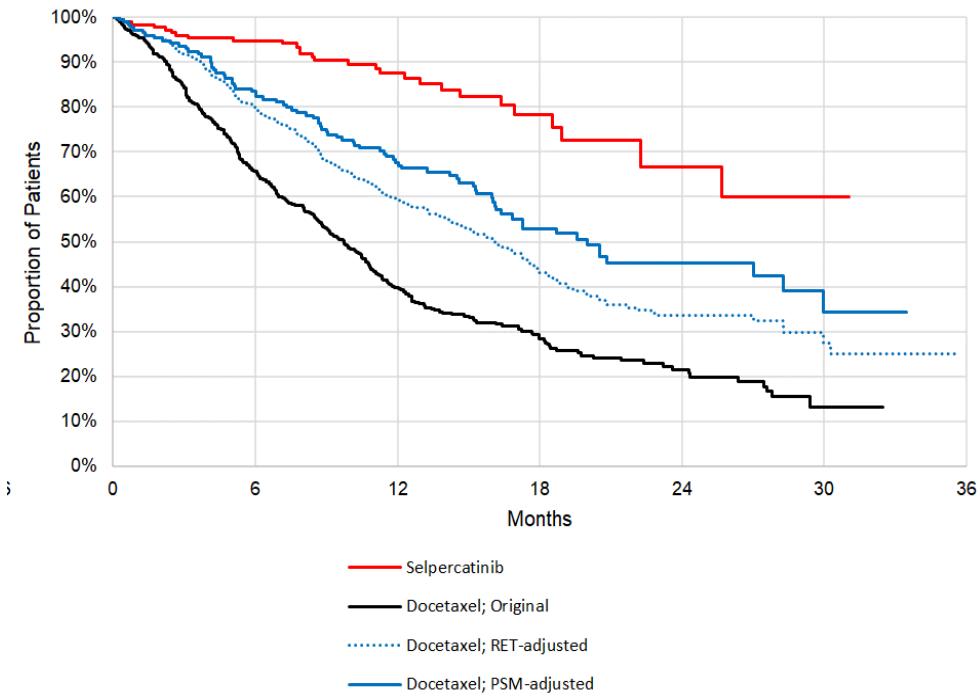
6. Matching og vekting ved hjelp av PS ble så brukt til å estimere
 - a. en gjennomsnittlig effekt av behandlingen på tvers av alle pasientene (ATT),
 - b. en gjennomsnittlig effekt blant behandlede pasienter med populasjonen i intervensjonsarmen som målpopulasjon eller
 - c. en gjennomsnittlig effekt blant pasientene i kontrollarmen med populasjonen i kontrollarmen som målpopulasjon

Eli Lilly beskrev videre at i denne analysen var målpopulasjonen de behandlede pasientene fordi målet var å vekte kontrolldataene (REVEL docetaksel-armen) slik at de matchet kohort 1 i LIBRETTO-001. Derfor ble en gjennomsnittlig behandlingseffekt (ATT) anvendt.

Kaplan-Meier kurver for PFS og OS fra kohort 1 i LIBRETTO-001 og både justerte og ujusterte kurver fra REVEL er vist i figurene under.



Figur 6 PFS - Kaplan-Meier kurver selpercatinib fra LIBRETTO-001 kohort 1, justert og ujustert docetaxel fra REVEL



Figur 7 OS - Kaplan-Meier kurver selpercatinib fra LIBRETTO-001 kohort 1, justert og ujustert docetaxel fra REVEL

Eli Lilly estimerte relativ effekt (hasard ratio) mellom selperkatnib og docetaxsel basert på forskjellige matching-teknikker som vist i tabellen under. Eli Lilly konsulterte kliniske eksperter i England, og fikk tilbakemelding om at PS-matching gav de mest klinisk plausible estimatene for docetaxsel. Relativ effekt fra disse analysene ble valgt som basis for framskrivning av relativ effekt til innsendt kostnad-per-QALY analyse.

Tabell 14 Relative effektestimater for selperkatnib vs. docetaxsel (Kilde: innsendt dokumentasjonspakke)

Method	PFS		OS	
	Hazard ratio (95% CIs)	P value	Hazard ratio (95% CIs)	P value
Propensity score matching	0.217 (0.158-0.299)	< 0.001	0.413 (0.268-0.638)	< 0.001
Genetic matching	0.252 (0.184-0.346)	< 0.001	0.639 (0.404-1.012)	0.053
PSW generalised boosted model	0.252 (0.180-0.354)	< 0.001	0.539 (0.332-0.877)	0.010
PSW logistic regression	0.228 (0.169-0.308)	< 0.001	1.401 (0.880-2.232)	0.472

PSW= Propensity score weighting

Eli Lilly beskrev at det ikke var mulig å beregne ORR for docetaxsel, fordi responsdata i Flatiron datasettet ble registrert blant pasienter som hadde fått målrettet eller biologisk behandling.

Eli Lilly beskriver at det er usikkerheter forbundet med de relative effektestimaterne fordi LIBRETTO-001 var enarmet. Videre beskriver Eli Lilly at dataene fra Flatiron CGDB gav svært informativ innsikt i prognostisk verdi av genetiske markører og andre pasientkarakteristika. Eli Lilly henviser til at «real-world-evidence» fra Flatiron allerede brukes for å redusere usikkerhet i langtids overlevelse og henviser til Legemiddelverkets metodevurderingsrapport for ID2018_125 (7, 8) der data fra registre (Kreftregisteret og SEER³) ble inkorporert i modellen for å modellere overlevelse.

2.1.3 Litteratursøk og nettverksmetaanalyse

Det systematiske litteratursøket beskrevet i Vickers et al (9) ble oppdatert i oktober 2020 for å finne studier i pasienter i andrelinje avansert eller metastatisk NSCLC. Litteratursøket er beskrevet i mer detalj i appendiks 1. Gjennom søket ble det ikke funnet studier som spesifikt inkluderte pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC.

En nettverksmetaanalyse (NMA) ble også laget for å sammenlikne selperkatnib med andre legemidler i andrelinje NSCLC basert på litteratursøket beskrevet ovenfor (appendiks 1). LIBRETTO-001 ble knyttet inn i nettverket ved hjelp av den docetaxsel komparatorarmen som ble laget og som beskrevet i kapittel 2.1.2.

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt NMA nærmere, se kapittel 2.1.5.

³ US-based Surveillance, Epidemiology and End-Result Program

2.1.4 Studier som pågår

- LIBRETTO-001 er pågående og Eli Lilly oppgir at planlagt sluttdato er mai 2022.
- LIBRETTO-431 er en randomisert, åpen fase III studie som sammenlikner selperkatiniib med pemtreksed med eller uten pembrolizumab som førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv NSCLC. Resultater ventes i desember 2023. For ytterligere informasjon om denne studien, henvises det til ClinicalTrials.gov (NCT04194944)

2.1.5 Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjon for å vise relativ effekt

LIBRETTO-001 var en ukontrollert, åpen, fase I/II multikohort studie, der kohort 1 inkluderte relevant populasjon for denne metodevurderingen. Den primære effektanalysen er gjennomført i de første 105 RET-fusjonspositive NSCLC pasientene innrullert og behandlet med selperkatiniib i 2+ linje (PAS). I tillegg er det presentert data for 2+ linje pasienter innrullert opp til datakutt 19.12.2019 (n=184) og en oppdatert analyse med datakutt [REDACTED]

Studien var opprinnelig designet som en fase 1 studie (dose eskalering og dose ekspansjon). Protokollendring av studien til nåværende design ble gjort i protokoll versjon 5 (30. mai 2018) og var basert på resultatene fra fase 1. Målpopulasjonen for NSCLC-indikasjonen, så vel som statistiske antagelser ble dermed definert retrospektivt, og en datadrevet tilnærming kan ikke utelukkes.

Den største begrensningen ved studien er imidlertid det åpne, ukontrollerte studiedesignet kombinert med relativt kort oppfølgingstid. Dette er særlig problematisk da den godkjente indikasjonen kun omfatter de med RET fusjon-positiv sykdom, som utgjør en liten subpopulasjon (1-2 %) av alle tilfeller med NSCLC. I Norge gjøres det ingen rutinemessig analyse av RET-status, og det fins derfor ikke tilgjengelige data på denne pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Heller ikke i litteraturen er det naturlige sykdomsforløpet for disse pasientene godt dokumentert. Tilsvarende som for andre, kjente genmutasjoner, er RET-fusjoner assosiert med spesifikke pasientkarakteristika (se under). Det er imidlertid uklart om RET-fusjoner i seg har en prognostisk betydelse.

Pasientpopulasjonen i studien var forenelig med pasienter behandlet i sen linje (median 3 tidligere linjer), majoriteten av pasientene hadde metastasert sykdom (98%) og rett over 30% hadde metastaser i sentralnervesystemet (CNS). Sammenliknet med pasientkarakteristika rapportert for den totale NSCLC populasjonen (2, 5), var pasientene i LIBRETTO-001 studien yngre (median 61 vs. 72 år), og en større andel hadde ikke-plateepitelkarsinom (99 % vs. ca. 70 %) og var aldri-røykere (70 % vs. ca. 20 %). Dette er i overensstemmelse med det som er rapportert i litteraturen for pasienter med RET-positiv NSCLC (5). Imidlertid mangler data fra norske pasienter og det er derfor viss usikkerhet knyttet til i hvilken grad studiepopulasjonen er representativ for norsk klinisk praksis.

Majoriteten av pasientene i studien hadde ECOG status 0-1 (98%). Dette er forenelig med en større andel yngre, aldri-røykende pasienter, slik rapportert for RET-positiv sykdom. Det er imidlertid uklart hvorvidt en større andel pasienter i norsk klinisk praksis vil kunne ha ECOG 2, med høyere grad av komorbiditet, faktorer som gjerne er knyttet til dårligere prognose og økt risiko for bivirkninger.

Studiepopulasjonen var relativt heterogen, særlig mht. tidligere behandlingslinjer (antall og type behandling), der 55% av pasientene hadde fått tidligere PD (L)-1 hemmer og 48 % hadde fått behandling med MKI. Dette skiller seg fra norsk klinisk praksis. Ifølge de kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med vil selperkatnib primært være aktuelt å gi i 2. linje til pasienter som har fått immunterapi med eller uten platinabasert kjemoterapi. Subgruppeanalyser (ikke presentert) viste konsistent behandlingseffekt i relevante subgrupper, noe som indikerer at effekten av selperkatnib kan være uavhengig av tidligere behandling. Pga. lavt pasientantall og manglende kontroll er det imidlertid knyttet usikkerhet til observert effektstørrelse i ulike subgrupper, og dataene må tolkes med forsiktighet. Videre, er det knyttet usikkerhet til effekten av behandling hos pasienter som kun har fått tidligere immunterapi. Godkjent indikasjon åpner for bruk i disse pasientene, men den primære effektanalysen i LIBRETTO-001 studien inkluderte kun pasienter tidligere behandlet (også) med platinabasert kjemoterapi.

Det primære utfallsmålet (ORR) er standard for ukontrollerte onkologistudier. Responser ble vurdert av en IRC, noe som minsker risikoen for bias forbundet med det åpne studiedesignet. I PAS var ORR 63.8%, og median responsvarighet var 17.5 måneder. Ved det oppdaterte datakuttet [REDACTED]

[REDACTED] Dette anses å være klinisk relevant i målpopulasjonen, [REDACTED]

[REDACTED] Responsraten for selperkatnib var også høyere enn responsraten rapportert for seneste tidligere systemiske behandling (ca. 14 %), noe som kan støtte den kliniske relevansen av den antitumorale aktiviteten observert i studiepopulasjonen. Resultatene må imidlertid tolkes med forsiktighet, pga. manglende data (ca. 20 % manglet vurdering av respons på seneste tidligere behandlingslinje) samt diskrepans mellom tidligere behandlinger gitt i studien sammenliknet med norsk klinisk praksis. Manglende intraindividuelle sammenlikninger av responsvarighet vanskeliggjør også tolkningen av disse responsratene.

[REDACTED] Median PFS var 16.5 måneder ved den primære effektanalysen [REDACTED] ved det oppdaterte datakuttet. [REDACTED]

[REDACTED] Det er dermed usikkerhet knyttet til i hvilken grad responsratene observert med selperkatnib vil oversettes til en gevinst på PFS og OS. Videre er det pga. det ukontrollerte studiedesignet ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer, inkludert en evt. prognostisk betydelse av RET-fusjon. Dette vanskeliggjør tolkningen av PFS og OS dataene, og behandlingsnyttens er dermed primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt indirekte behandlingssammenligning

Fordi LIBRETTO-001 var enarmet, var det ingen komparator i studien og dermed ikke mulig å få estimater på relativ effekt direkte fra studien for noen av endepunktene. Relevant komparator for en tilsvarende pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis vil for majoriteten av pasientene være docetaxel. For pasienter som kun har fått PD (L)-1 hemmer i tidligere linje (ca 1/3 av pasientene i norsk klinisk praksis) vil platinumdublett (pemetreksed+karboplatin) utgjøre et relevant behandlingalternativ. Eli Lilly har

beskrevet framgangsmåten for å generere en komparatorarm basert på docetaxel. Legemiddelverket har vurdert den innsendte dokumentasjonen med supplerende informasjon for å kunne vurdere validiteten av denne komparatorarmen og dermed de relative effektestimaterne som videre blir ekstrapolert og inngår i en helseøkonomisk kostnad-per QALY analyse.

Eli Lilly valgte REVEL-studien som datakilde for docetaxel fordi de hadde pasientnivådata fra denne og fordi estimatene for OS og PFS fra REVEL lå i midten av andre studiers resultater de vurderte som relevante. Legemiddelverket anerkjenner at tilgang til pasientnivådata kan være en fordel. Imidlertid er REVEL og de andre studiene Eli Lilly valgte ut for å sammenlikne mot REVEL, kun et selektert utvalg studier som har docetaxel-arm og dermed ikke et fullstendig bilde av effekten til docetaxel i den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket vurderer at dette kan tilføre bias og ikke fullstendig representativt for effekten av docetaxel, men anerkjenner likevel bruk av pasientnivådata som en mulig komparatorkilde.

Ingen andre studier ble identifisert hvor RET-fusjonsstatus var kjent, se systematisk litteratursøk i appendiks 1. I REVEL var også RET-fusjonsstatus ukjent. Eli Lilly har beskrevet i detalj hvordan de justerte dataene i REVEL med en akselerasjonsfaktor basert på overlevelsedata fra Flatiron CGDB. Akselerasjonsfaktoren ble estimert mellom RET-fusjonspositive og negative pasienter i Flatiron CGDB. Flatiron er en stor database, men er basert på forsikringsdata fra USA, dermed allerede selektert og vurderes ikke som representativ for en norsk pasientpopulasjon. Databasen har høy andel manglende data hvor mekanismen bak er ukjent. Flatiron CGDB inkluderer som beskrevet pasienter med omfattende DNA-profilering, men det var bare 27 pasienter inkludert i datasettet som var RET-fusjonspositive. Legemiddelverket vurderer at dette er et for tynt datagrunnlag for å beregne en akselerasjonsfaktor for senere justering av docetaxel-armen fra REVEL. Legemiddelverket etterspurte utfyllende opplysninger angående hva slags behandling pasientene hadde mottatt. Kun én RET-fusjonspositiv pasient hadde fått kjemoterapi og bare om lag 20 % av de RET-fusjonsnegative. Resten hadde mottatt målrettet terapi eller immunterapi. En liten andel (to (8,7%) av de RET-fusjonspositive pasientene og 154 (7%) av de RET-fusjonsnegative pasientene) hadde fått målrettet terapi i kombinasjon med kjemoterapi, biologisk behandling eller målrettetbehandling. Metodikken for å beregne akselerasjonsfaktor, justere docetaxel-armen med denne, videre matching av justert docetaxel-arm til LIBRETTO-001 og estimering av relativ effekt ser ut til å følge metodikk som beskrevet i litteraturen, men framstår komplisert. Den største svakheten er imidlertid at overlevelsen til RET-fusjonspositive pasienter etter behandling med docetaxel (kjemoterapi) er ukjent fordi pasientene fra Flatiron CGDB alt overveiende hadde mottatt annen behandling. Legemiddelverket vurderer derfor at det ikke er framkommet troverdige estimater på overlevelsen til RET-fusjonspositive pasienter som har fått docetaxel. Det kan derfor heller ikke etableres troverdig relativ effekt sammenliknet med selperkatiniib for bruk i en helseøkonomisk kostnad-per-QALY analyse.

Det ble heller ikke funnet RET-fusjonspositive pasientpopulasjoner i forbindelse med litteratursøket. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt NMA fordi LIBRETTO-001 kohort 1 ble knyttet inn i nettverket med den docetaxel-armen Legemiddelverket vurderer som ikke valid. Effektestimaterne fra NMA-en er dermed heller ikke valide for sammenlikning av selperkatiniib mot andre terapier.

Eli Lilly henviser til at Legemiddelverket har brukt registerdata for å modellere langtidsoverlevelse i en tidligere metodevurdering (ID2018_125) (7, 8). Legemiddelverket vil påpeke to forhold i den forbindelse. Det å bruke registerdata for å modellere langtidsoverlevelse er ikke det samme som å bruke registerdata for å konstruere en komparatorarm. Dessuten ble ikke registerframskrevet overlevelse god tatt i den aktuelle metodevurderingen, og Legemiddelverkets hovedanalyse var basert på framskriving av studiedata alene, hvor registerdata kun ble benyttet til å validere modellresultater (7, 8).

Legemiddelverkets vurdering oppsummert:

ORR og responsvarighet av selperkatiniib anses å være klinisk relevant i målpopulasjonen. Oppdaterte data

[REDACTED] Data på PFS og OS er umodne, og det ukontrollert studiedesign gjør det ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer, inkludert en evt. prognostisk betydelse av RET-fusjon. Dette vanskeliggjør tolkningen av PFS og OS dataene, og behandlingsnyttens er dermed primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet. Relativ effekt mot andre terapier er utfordrende å etablere da det mangler relevante studier hvor RET-fusjonsstatus er kjent. Et forsøk ble gjort på å etablere relativ effekt mot docetaxel armen fra REVEL-studien. Representativiteten av denne studien for effekten av docetaxel er ikke tilstrekkelig begrunnet. En justering for RET-fusjonsstatus ble utført ved bruk av en akselerasjonsfaktor basert på overlevelsedata fra Flatiron CGDB. Metodikken for denne justeringen framstår som komplisert. Den største svakheten er imidlertid at overlevelsen til RET-fusjonspositive pasienter etter behandling med docetaxel (kjemoterapi) er ukjent fordi pasientene fra Flatiron CGDB alt overveiende hadde mottatt annen behandling.

Legemiddelverket har sett på en observasjonsstudie der det er forsøkt å sammenlikne baseline karakteristika og klinisk utfall hos pasienter med metastatisk NSCLC avhengig av om de var RET-fusjons positive eller negative (10). Denne observasjonsstudien er også basert på Flatiron CGDB. Studien er ikke designet for å evaluere om RET-fusjon er prognostisk, og resultatene er ikke konklusive og gruppestørrelsen mellom RET-fusjons positive og negative er svært stor (hhv 46 og 5751 pasienter) noe om gir usikre sammenlikninger mellom de to gruppene.

I tillegg innehar metoder for indirekte sammenlikninger basert på ikke-randomisert evidens som her antagelser som er sterkere enn antagelsene som ligger til grunn ved indirekte sammenlikninger av randomisert evidens.

Innsendt dokumentasjon kan ikke anvendes til å anslå størrelse på relativ effekt av selperkatiniib sammenliknet med docetaxel fra REVEL-studien for RET-fusjonspositiv NSCLC i andrelinje.

2.2 KONKLUSJON

Det er ikke utført kontrollerte fase III studier med selperkatiniib ved avansert RET-fusjonspositiv NSCLC, og betinget markedsføringstillatelse ble gitt på bakgrunn av resultater fra en enarmet fase II studie.

Pasientgruppen i andrelinje er antatt å være relativ liten. Litteraturen fra andre land tilsier at andelen med RET-fusjonspositive pasienter utgjør om 1-2 % av NSCLC, men denne populasjonen er ikke kjent i norsk klinisk praksis. EMA konkluderer med at selperkatiniib i andrelinjebehandling ikke har en ugunstig effekt på progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse for pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC. Pasientene som ble identifisert som RET-fusjonspositive NSCLC fra FLatiron CGDB hadde i meget liten grad mottatt kjemoterapi og effekten hos disse pasientene er derfor trolig et resultat av målrettet terapi eller immunterapi. Relativ effekt mot komparator docetaxsel kan ikke etableres. Relativ effekt mot andre terapier kan heller ikke etableres fordi det er mangel på relevante studier hvor RET-fusjonsstatus er kjent.

Legemiddelverket har ikke gått videre med den helseøkonomiske analysen innsendt av Eli Lilly der selperkatiniib sammenlignes med docetaxsel fordi det mangler pålitelige data om relativ effekt. Legemiddelverket har derfor ikke validert eller godtatt innsendte helseøkonomiske modellen eller inputdata som er brukt i innsendt modell. Modellen og inputdata kan derfor ikke refereres til i fremtidige utredninger som valid frem til dette er gjort.

Den innsendte helseøkonomiske modellen kan være relevant, men har begrenset nytteverdi siden estimerer på relativ effekt ikke er etablert. Uten troverdige anslag på relativ effekt kan vi ikke anslå merkostnad per vunnet QALY. Legemiddelverket kan derfor ikke konkludere hvorvidt kostnadene ved å innføre behandling med selperkatiniib står i et rimelig forhold til nytten når behandlingen sammenlignes med behandling med docetaxsel for pasienter som har progrediert etter standardbehandling i førstelinje.

Den pågående randomiserte fase III studien LIBRETTO-431 sammenlikner selperkatiniib med platinabasert behandling og med pemetreksed med eller uten pembrolizumab som førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv NSCLC. Resultater fra denne studien ventes i desember 2023 og relativ effektdata fra denne studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet i førstelinje for avansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv NSCLC.

3 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningene er basert på antagelser gjort av Eli Lilly, i et scenario der selperkatinib fortrenger behandling med docetaxel. Legemiddelverket har ikke validert den helseøkonomiske analysen, men har likevel valgt å bruke noen antagelser fra den helseøkonomiske analysen i budsjettberegningene. Det betyr at antagelsene som ligger til grunn for budsjettberegningene er antatt å være relevante nok for denne metodevurderingen, men ikke nødvendigvis som referanser i fremtidige metodevurderinger.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

3.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Antall pasienter som er aktuelle for behandling med selperkatinib som er antatt av Eli Lilly er som følger:

- Av de 3 195 nydiagnostiserte pasientene med lungekreft i 2019, var det 2 246 som hadde ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) iht. det Nasjonale kvalitetsregisteret for lungekreft (11).
- Andelen med RET-fusjonspositivitet av populasjonen med NSCLC er antatt å være på 1,5 %. Dette estimatet er et gjennomsnittsnitt av andelen med RET-positivitet fra publikasjonen til O'Leary et al (12) på 1 - 2 %.
- En andel på 40 % av pasienter med RET fusjoner er antatt å være aktuelle for andrelinjebehandling ifølge kliniske eksperter Eli Lilly har kontaktet.
- En årlig vekstrate på 2,3 % basert på et gjennomsnitt av årlige vekstrater for insidensen av ikke-småcellet lungekreft årene 2015 til 2019.
- Forventet markedsandel for selperkatinib av pasienter aktuelle for behandling er antatt å være 5 %, 20 %, 30 %, 40 % og 50 % de fem neste årene dersom metoden innføres da det er minst en annen metode under evaluering for samme indikasjon. Pasientene som ikke mottar selperkatinib grunnet denne markedsandelen, mottar docetaxel i scenarioet der metoden blir innført.

Basert på punktene over, har Eli Lilly anslått at ca. 15 pasienter er aktuelle for behandling med selperkatinib hvert år, mens markedsandelen gjør at 1 til 8 pasienter vil motta behandling med selperkatinib år 1 til 5 dersom metoden blir innført.

Legemiddelverket er stort sett enig med antagelsene til Eli Lilly for pasientantall, men velger å endre forventet markedsandel til 100 %. Kliniske eksperter Legemiddelverket har kontaktet anslår at alle pasienter med RET-positivitet vil tilbys selperkatinib dersom de er i stand til å motta legemiddelet.

Klinikerne anslår videre at 10-20 pasienter vil være aktuelle for denne behandlingen i 2. linje, som korresponderer greit med anslaget til Eli Lilly på 15 pasienter.

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Retsevmo (selperkatiniib) i de første fem årene dersom metoden innføres er presentert i Tabell 15. Dersom Retsevmo (selperkatiniib) ikke innføres er antall pasienter som anslått i Tabell 16.

Tabell 15: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med selperkatiniib og docetaxsel over den neste femårsperioden dersom legemiddelet anbefales brukt.

	2021	2022	2023	2024	2025
Retsevmo (selperkatiniib)	14	14	15	15	15
Docetaxsel	0	0	0	0	0

Tabell 16: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med selperkatiniib og docetaxsel over den neste femårsperioden dersom legemiddelet IKKE anbefales brukt.

	2021	2022	2023	2024	2025
Retsevmo (selperkatiniib)	0	0	0	0	0
Docetaxsel	14	14	15	15	15

3.2 ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT

For budsjettkonsekvensene er aktuelle legemidler selperkatiniib og docetaxsel. Pakningene som inngår i budsjettanalysen er presentert i tabellen under.

Tabell 17: Legemiddelpriser for relevante pakninger per oktober 2021.

Legemiddel	Legemiddelform	Styrke	Pakning/ antall	Maks AUP Inkl. mva.	LIS AUP Inkl. mva.
Retsevmo (Selperkatiniib)	Kapsler	80 mg	60 stk	81 891	N/A
Retsevmo (Selperkatiniib)	Kapsler	40mg	60 stk	40 964	N/A
Docetaxsel	Konsentrat til infusjonsvæske	160 mg/ml	8 ml	10 414	■

Kostnadsestimatene Eli Lilly har brukt, er hentet direkte fra den helseøkonomiske modellen, uten diskontering, med følgende antagelser:

- Daglig dosering av **selperkatiniib** på 320 mg for pasienter som veier mer enn 50 kg, iht. preparatomtalen og 160 mg for pasienter som veier mindre enn 50 kg eller ved dosereduksjon.
- Den første behandlingssyklusen (dvs. de første fire ukene på behandling), mottar 95 % av pasientene 320 mg og de resterende 5 % 160 mg.
- Fra behandlingssyklus to og utover, antas daglig dosering etter LIBRETTO som følger:
 - o 59 % mottar 320 mg (2*80mg to ganger daglig)
 - o 9 % mottar 240 mg (80 mg + 40 mg to ganger daglig)

- 25 % mottar 160 mg (80 mg to ganger daglig)
- 7 % mottar 80 mg (40 mg to ganger daglig)
- Behandlingsvarighet kalkulert etter time to treatment discontinuation (TTD) kurve.
- Relativ doseintensitet på 85,5 % fra LIBRETTO-studien er anvendt for selperkatinib. Tilsvarende doseintensitet er anvendt for docetaksel som en antagelse.
- Svinn er tatt høyde for ved at åpne hetteglass ikke deles og at pasientene bruker hele tabletter.
- **Docetaksel** er administrert som infusjon på doser 75 mg / m², hver tredje uke inntil seks behandlingssykluser på tre uker.
- Det er antatt at pasientene har en kroppsoverflate (BSA) på 1,81

Med antagelsene nevnt over, gir dette legemiddelkostnader per pasient per år fra behandlingsstart som angitt i Tabell 18.

Tabell 18: Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient per år for de to ulike metodene.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Selperkatinib	1 415 428	918 817	529 990	255 707	97 506
Docetaksel	43 939	0	0	0	0

Legemiddelverket har ikke validert legemiddelutgiftene i tabellen over inngående, men synes tilnærmingen virker rimelig. For å undersøke om gjennomsnittlig årskostnad for selperkatinib for år en på behandling hentet fra modellen virker rimelig har Legemiddelverket gjort et forenklet overslag som følger:

- Basert på pakningen med 60 stk a 80 mg kapsler **selperkatinib** på 81 891 NOK (maks AUP inkl. mva.) og preparatomtalens anbefalte døgndosering på 320 mg, gir dette en fullårskostnad på 1 992 688 NOK (maks AUP inkl. mva.).
- Ved å ta hensyn til relativ doseintensitet på 85,5 % og gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 9,18 måneder fra LIBRETTO, gir dette en gjennomsnittlig årskostnad på 1 303 368 NOK for selperkatinib (maks AUP inkl. mva.).
- Basert på pakningen med 1 stk 20 mg/ ml **docetaksel** på 1471 NOK (maks AUP inkl. mva.), gir dette en kostnad på 73,55 kr per mg. Ved å ta høyde for anbefalt dosering på 75 mg / m² og BSA på 1,81 gir dette en gjennomsnittlig kostnad på 9 984 NOK per behandlingssyklus.
- Ved å ta hensyn til relativ doseintensitet på 85,5 %, gir dette en kostnad på 50 918 NOK (maks AUP inkl. mva.) for totalt seks behandlingssykluser.
- Iht. preparatomtalen til docetaksel skal

Legemiddelverket har ikke undersøkt kostnadene år 2 til år 5 på behandling siden TTD-kurvene i modellen ikke er validert.

3.3 BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN

De estimerte budsjettvirkningene med hensyn på legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten (maks AUP inkl. mva.) ved innføring av Retsevmo (selperkatinib) er presentert i Tabell 19. Budsjettkonsekvenser

i år fem ved å innføre behandling med selperkatinib utgjør ca. 47 millioner NOK, når legemiddelprisene er basert på maks AUP (inkl. mva.).

Tabell 19: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Retsevmo (Selperkatinib) ved aktuell indikasjon (maks AUP inkl. mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Retsevmo (selperkatinib) blir innført	19 815 986	32 679 428	41 514 712	46 013 434	47 908 508
Retsevmo (selperkatinib) blir ikke innført	615 148	615 148	659 087	659 087	659 087
Budsjettvirkning av anbefaling	19 200 838	32 064 280	40 855 624	45 354 347	47 249 421

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Retsevmo (selperkatinib) vil ha en budsjettkonsekvens på om lag 47 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) det femte budsjettåret. Dersom legemiddelpriser for docetaxel baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.), blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. ■■■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Budsjettberegningene er basert på en antagelse om at behandling med Retsevmo (Selperkatinib) erstatter behandling med docetaxel. Usikkerhetsmomentene med størst betydning for utfallet av beregningene er diskutert under.

Pasientantall

Estimatene for pasientantall er usikre da dette ikke er en etablert populasjon i dagens kliniske praksis. Basert på innspill fra kliniske eksperter er pasientantallet trolig et sted mellom 10 og 20 pasienter, så Legemiddelverket valgte å bruke Eli Lillys antagelse på om lag 15 pasienter per år. Ved å legge hhv. 10 og 20 pasienter til grunn, blir budsjettvirkningene år 5 etter en eventuell innføring av metoden på ca. 32 og 63 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.).

Kostnader knyttet til initiering av behandling

Budsjettberegningene er basert på gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient estimert etter kostnad per kapsel. I klinisk praksis vil pasientene få med seg hele pakninger for hjemmeadministrering som ikke er bakt inn i de gjennomsnittlige estimatene. Kliniske eksperter anslår at man vil gi ut minst to pakninger per gang for å dekke forbruk for en måned. De trekker videre frem at det også kan være relevant å kun gi ut en boks i starten som dekker to ukers behandling siden klinikerne ikke er kjent med preparatet og ser behov for en tidligere bivirkningskontroll. Samtidig vil en responsevaluering trolig gjøres etter ca. 3 måneders bruk, som tilsier at pasientene kan få med seg minst seks pakninger ved initiering av behandling. Dersom det tas høyde for at pasientene for med seg inntil seks pakninger ved initiering av behandlingen, vil dette føre til noe høyere budsjettkonsekvenser enn beregnet.

3.4 ANDRE RELATERTE KOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN OG HELSE- OG OMSORGSTJENESTEN SAMLET

Legemiddelverket har i denne metodevurderingen sett bort fra budsjettkonsekvenser for andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten samt helse- og omsorgssektoren samlet da de antas å være av liten betydning sammenlignet med legemiddelbudsjettet. Behandling med docetaxel medfører mer kostnader knyttet til infusjonsbehandling som ikke er belyst, og kunne ha ført til noen innsparelser for et samlet budsjett. Samtidig er det forventet at pasientene vil stå lenger på behandling med selperkatinib grunnet lavere toksisitet og bedre tolerabilitet som trolig fører til økte kostnader knyttet til oppfølging og monitorering av behandling.

4 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har metodevurdert selperkatnib som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi. Selperkatnib er ikke metodevurdert tidligere.

Legemiddelverket har vurdert effekt:

Effekt er etablert basert på en ukontrollert, åpen, fase 1/2 multikohort studie, med effektdata fra 105 RET-fusjonspositive NSCLC-pasienter behandlet i 2+ linje. RET-fusjonspositiv sykdom utgjør en liten subpopulasjon (1-2 %) av den totale NSCLC populasjonen. Den prognostiske betydelsen av RET-fusjoner er per i dag ukjent. Studien rapporterte en ORR på 63,8 % med median varighet av respons på 17,5 måneder ved den primære effektanalysen og [REDACTED] Responsraten observert med selperkatnib var høyere enn responsraten rapportert for seneste tidligere systemiske behandling (ca. 14 % vs. 63,8%). Dette kan støtte den kliniske relevansen av den antitumorale aktiviteten observert i studiepopulasjonen. Tolkningen av resultatene vanskeligjøres imidlertid av manglende data (ca. 20 % manglet responsdata for siste tidligere linje), diskrepans mellom tidligere behandlinger gitt i studien sammenliknet med norsk klinisk praksis og manglende intraindividuelle sammenlikninger av responsvarighet. Data på tid til hendelse endepunktene (PFS og OS) er umodne og det er dermed usikkerhet knyttet til hvorvidt responsratene observert med selperkatnib vil oversettes til en gevinst på PFS og OS. Videre er det pga. det ukontrollerte studiedesignet ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer, inkludert en evt. prognostisk betydelse av RET-fusjon. Dette vanskeligjør tolkningen av PFS og OS dataene, og behandlingsnyttens er dermed primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet. Disse anses være klinisk relevante i målpopulasjonen.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Med bakgrunn i prisen som Eli Lilly har satt på selperkatnib koster en måneds behandling omtrent 164 000 NOK per pasient (med maksimalpris, inkl. mva.) dersom man legger til grunn dosering fra preparatomtalen. Dette tilsvarer ca. 2,0 millioner kroner i legemiddelkostnader dersom pasienten behandles i ett år. Dersom dosen reduseres eller pasienten slutter på behandling, fører dette til lavere behandlingkostnader. Legemiddelverket har imidlertid ikke kunnet vurdert kostnadseffektiviteten av selperkatnib basert på den innsendte helseøkonomiske modellen da vi ikke kan godta estimatene for relativ effekt.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket har ikke anvendt den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen og har derfor ikke benyttet en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC. I en tidligere metodevurdering av et legemiddel til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv NSCLC, er det beregnet til et absolutt prognosetap på 15 QALYs. Det er usikkert om denne pasientpopulasjonen er helt sammenliknbar med aktuell populasjon i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Den enarmede studien LIBRETTO-001 kan ikke gi estimat på relativ effekt av selperkatinib sammenliknet med annen behandling. Per nå er det heller ikke identifisert resultater fra andre studier som inkluderte en relevant RET-fusjonspositiv pasientpopulasjon for bruk i en indirekte sammenlikning. Pasientene i databasen som ble brukt til å konstruere komparatorarm for sammenlikning mellom selperkatinib og relevant komparator docetaxel, hadde i meget liten grad fått kjemoterapi. Derfor kan ikke effekten av docetaxel i en populasjon med RET-fusjonspositiv NSCLC fastslåes. Det er vist en klinisk relevant ORR og responsvarighet, men det er usikkerhet knyttet til hvorvidt responsratene observert med selperkatinib vil oversettes til en gevinst på PFS og OS. Dermed kan heller ikke størrelse på relativ effekt av selperkatinib sammenliknet med komparator etableres. Eli Lilly har ansvaret for å dokumentere at selperkatinib har bedre effekt enn den som benyttes som dagens standardbehandling for den aktuelle pasientgruppen i Norge. Legemiddelverket har konkludert med at Eli Lilly foreløpig ikke har klart å dokumentere dette på en troverdig måte.

Den pågående randomiserte fase III studien LIBRETTO-431 sammenlikner selperkatinib med platinabasert behandling og med pemetreksed med eller uten pembrolizumab som førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv NSCLC. Resultater fra denne studien ventes i desember 2023, og relativ effektdata fra denne studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet i førstelinje for avansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv NSCLC.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Basert på antagelsen om at ca. 15 pasienter er aktuelle for behandling med selperkatinib årlig, har Legemiddelverket estimert at budsjettvirkningen ved å ta i bruk selperkatinib for aktuell pasientpopulasjon vil ha en budsjettvirkning på om lag 47 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) det femte budsjettåret. Budsjettvirkningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 11-02-2022

Einar Andreassen
Fungerende områdedirektør

Helga Haugom Olsen
Randi Krontveit
Solveig Bryn

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 2020.
2. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo; 2020.
3. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Retsevmo [Available from: .
5. European Medicines Agency. Assessment Report Retsevmo.
6. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665-73.
7. Statens Legemiddelverk. ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft 2020 [Available from: .
9. Vickers AD, Winfree KB, Cuyun Carter G, Kiiskinen U, Jen M-H, Stull D, et al. Relative efficacy of interventions in the treatment of second-line non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):353-.
10. Hess LM, Han Y, Zhu YE, Bhandari NR, Sireci A. Characteristics and outcomes of patients with RET-fusion positive non-small lung cancer in real-world practice in the United States. *BMC Cancer*. 2021;21(1):28.
11. Krefregisteret. Årsrapport 2019 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. 2020 [Available from: .
12. O'Leary C, Xu W, Pavlakis N, Richard D, O'Byrne K. Rearranged During Transfection Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5).
13. Gervais R, Ducolone A, Breton JL, Braun D, Lebeau B, Vaylet F, et al. Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2005;16(1):90-6.
14. .

APPENDIKS 1 SYSTEMATISK LITTERATURSØK

BAKGRUNN/FORMÅL FOR SØKET

Formålet med litteratursøket var å identifisere studier som undersøkte effekten av selperkatiniib og komparatorer i pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC (eller papillær thyroideakreft eller RET-mutert medullær thyroideakreft). Kun søket etter studier av NSCLC omtales videre her. Fordi det var sparsomt med data i disse pasientpopulasjonene, ble også enarmede studier ble inkludert i tillegg til eventuelle RCTer, og dataene var fra andre eller påfølgende behandlingslinjer.

KILDER

Databasesøk:

- MEDLINE and MEDLINE In-Process (using PubMed platform),
- Embase (using Elsevier platform),
- Cochrane Library (The Cochrane Central Register of Controlled Trials og The Cochrane Database of Systematic Reviews)

Nettsteder: Via NICE nettside ble det funnet store litteratursøk for andrelinje NSCLC dokumentert i NICE TA520 og TA403. I tillegg ble det søkt i følgende:

- European Society for Medical Oncology 2019: <http://www.esmo.org/>
- International Association for the Study of Lung Cancer 2019: <https://www.iaslc.org/>
- ClinicalTrials.gov: <http://clinicaltrials.gov/>
- International Clinical Trials Registry Platform: <http://www.who.int/ictrp/en/>

Manuelt søk i referanselister og metaanalyser ble gjennomført.

Søkene i elektroniske databaser ble begrenset fra 1. januar 2015 og fram til oktober 2020. Kongresser ble begrenset til 2017-2019.

SØKESTRATEGI/SØKESTRENG

Eli Lilly leverte detaljert beskrivelse av søkestreng som var en kombinasjon av fri tekst og Mesh-termer relatert til populasjon, intervensjoner og studietyper, samt eksklusjonstermer

INKLUSJONS- OG EKSKLUSJONSKRITERIER (PICOS KRITERIER) OG SELEKSJON AV STUDIER

Tabellen under viser inklusjons- og eksklusjonskriteriene anvendt på de publikasjonene som ble identifisert via første gjennomgang av titler og sammendrag (nivå 1 screening), gjennomgått av to uavhengige personer.

Tabell 20 Inklusjons- og eksklusjonskriteriene for litteratursøket (Kilde innsendt dokumentasjonspakke)

Criteria	Included	Excluded
Population	Adults aged \geq 18 years Second or subsequent-line therapy NSCLC	Children (< 18 years) Other types of cancer
Intervention	LOXO-292 BLU-667 RET inhibitor Nintedanib in combination with docetaxel Docetaxel Atezolizumab Pemetrexed Nivolumab Pembrolizumab Erlotinib Ramucirumab in combination with Docetaxel Cabozantinib ^a Vandetanib ^a	Studies that do not have an intervention of interest in at least 1 arm
Comparators	Any active systemic therapy, placebo, best supportive care, or no treatment	Studies that do not have a comparator of interest in at least 1 arm Non-pharmacological treatment
Study design	Randomised, controlled, prospective clinical trials Systematic reviews (including meta-analyses) ^b	Single-arm trials in patients without <i>RET</i> alterations Prospective observational studies Preclinical studies Prognostic studies Case reports Commentaries and letters (publication type) Consensus reports Non-systematic reviews Registry studies Case-control studies Cross-sectional surveys
Language	All languages	None
Date	1 January 2015 to 25 September 2019 ^c	Any RCT before 2015

NICE = National Institute for Health and Care Excellence; RCT = randomised controlled trial; RET = rearrangements and/or mutations during transfection. ^a Not approved for treatment of NSCLC but administered off-label. ^b Systematic reviews were included at level 1 screening, used for identification of primary studies, and then excluded at level 2 screening. ^c Studies reported prior to 2009 will be identified from previous NICE appraisals in second-line NSCLC (TA520 and TA 403).

Ved gjennomgang av fulltekstartiklene (nivå 2 screening) ble systematiske gjennomganger og metaanalyser ekskludert. Også her var det to uavhengige personer som gikk gjennom seleksjonsprosessen. Studier som rapporterte minst ett av følgende utfall ble inkludert: Progresjonsfri overlevelse, totaloverlevelse og overall responsrate, uønskede hendelser, alvorlige uønskede hendelser, grad 3 eller 4 uønskede hendelser, behandlingsavbrudd pga uønskede hendelser, mortalitet, TRAES og spesifikke uønskede hendelser (kvalme, utslett, nøytropeni, blødningsforstyrrelser, hypertensjon, fatigue, febril nøytropeni, trombocyttopeni).

Eli Lilly beskriver at det var nødvendig med en prioriteringsliste over studier som kunne inkluderes fordi det var så stort antall studier i pasienter med NSCLC. Studiene ble prioritert slik:

- primary publications/manuscripts (not registries or abstracts) to prioritise efficacy data
- non-squamous histology
- Excluding studies with arms that include experimental/not currently approved agents
- Excluding non-English publications
- By creating two subsets to prioritise data extraction: trials including targeted agents for patients with actionable mutations or genetic alterations such as epidermal growth factor receptor (EGFR), anaplastic lymphoma kinase (ALK), proto-oncogene B-Raf (BRAF), ROS1 (group 1; non-priority studies) and studies without these agents (group 2; priority studies).

DATAUTTREKK

Detaljer rundt studietype, inklusjons- og eksklusjonskriterier for pasienter i studiene, detaljert om behandling og eventuelt behandlingsbytte, antall og type tidligere behandling samt endepunktene PFS, OS, ORR og sikkerhetsutfall ble ekstrahert fra alle publikasjonene. Data og endepunkter fra subgrupper ble ekstrahert dersom tilgjengelig.

KVALITETSVURDERING

For RCTer ble kvaliteten vurdert basert på følgende spørsmål fra NICE (2015) sine anbefalinger for kvalitetsvurdering:

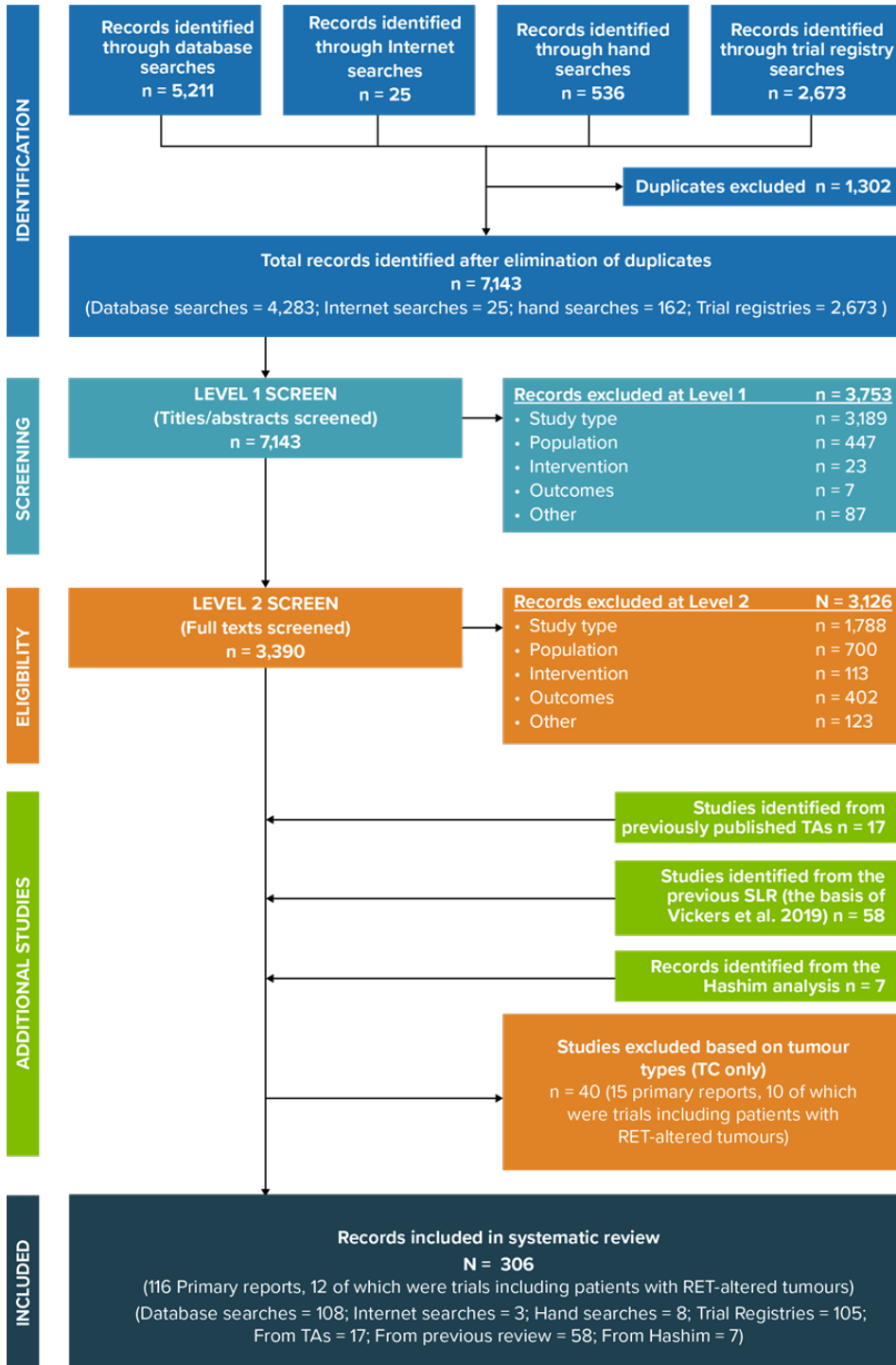
- Was randomisation carried out appropriately?
- Was the concealment of treatment allocation adequate?
- Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?
- Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation?
- Were there any unexpected imbalances in dropouts between groups?
- Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?
- Did the study include an intention-to-treat analysis? If so, was the analysis appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?

Critical Appraisal Skills Programme (CASP) kohortstudie sjekklister ble brukt for kvalitetsvurdering av de enarmede studiene (Critical Appraisal Skills Programme, 2018):

- Did the study address a clearly focused issue?
- Was the cohort recruited in an acceptable way?
- Was the exposure accurately measured to minimise bias?
- Was the outcome accurately measured to minimise bias?
- Have the authors identified all important confounding factors?
- Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis?
- Was the follow up of subjects complete enough?
- Was the follow up of subjects long enough?
- What are the results of this study?
- How precise are the results?
- Do you believe the results?
- Can the results be applied to the local population?
- Do the results of this study fit with other available evidence?
- What are the implications of this study for practice?

RESULTATER

I PRISMA flytskjemaet er studieseleksjonsprosessen illustrert.



Figur 8 PRISMA flyt skjema over litteratursøket

Av 116 studier, var det 12 studier som inkluderte pasienter med RET forandringer i tumor. Åtte studier var enarmede og inkluderte pasienter med RET forandringer i tumor. Førtifire studier var multinasjonale, resten gjennomført i enkeltland. Listen under viser hvilke intervensjoner som ble sammenliknet:

- Erlotinib versus S-1 (HOT1002)
- Icotinib versus gefitinib (ICOGEN)
- Dacomitinib versus placebo (NCIC CTG BR.26)
- Docetaxel + carboplatin versus docetaxel (CT/04.14)
- Pemetrexed versus erlotinib (CT/06.05; wsy001)
- Dacomitinib versus erlotinib (ARCHER 1009)
- Osimertinib versus pemetrexed (AURA3)
- Docetaxel versus docetaxel + bevacizumab (AvaALL)
- Bevacizumab versus bevacizumab + pemetrexed (AVAPERL)
- Bevacizumab + erlotinib HCl versus placebo + erlotinib HCl (BeTa)
- Erlotinib versus placebo (BR.21)
- Nivolumab versus docetaxel (CheckMate 078; CheckMate 057)
- Nivolumab (continuous-treatment arm) versus nivolumab (fixed-duration arm) (CheckMate 153)
- Ramucirumab + docetaxel versus placebo + docetaxel (IAT-JE-JVCG)
- Cetuximab + pemetrexed versus pemetrexed + cetuximab + docetaxel versus docetaxel (I4E-MC-JXBC)
- Pemetrexed + erlotinib versus erlotinib versus pemetrexed (H3E-MC-S103)
- Pemetrexed versus pemetrexed + erlotinib (H3E-MC-S102; NCT00950365)
- Nintedanib + pemetrexed versus placebo + pemetrexed (LUME-Lung 2)
- Afatinib + BSC versus placebo + BSC (LUX-Lung 1)
- Docetaxel 75 mg/m² versus docetaxel 40 mg/m² Gervais, Duclone (13)
- Pemetrexed versus docetaxel (H3E-MC-JMID; JMEI; Li, Sun (14))
- Ceritinib versus chemotherapy (ASCEND-5)
- Erlotinib versus docetaxel (DELTA; TAILOR)
- Eribulin mesylate versus TPC (E7389-G000-302)
- Docetaxel versus S-1 (EAST-LC)
- Erlotinib versus cabozantinib versus erlotinib + cabozantinib (ECOG-ACRIN 1512)
- Sunitinib + erlotinib versus placebo + erlotinib (SUN1087)
- Chemotherapy versus chemotherapy + erlotinib (CASE-2507)
- Docetaxel 75 mg/m² versus docetaxel 36 mg/m² (Spanish Lung Cancer Group trial)
- Paclitaxel versus docetaxel (STELLAR 2)
- Erlotinib + docetaxel versus docetaxel (TARSEQ)
- Docetaxel 75 mg/m² versus docetaxel 100 mg/m² versus BSC (TAX 317)
- Gefitinib versus docetaxel (V-15-32; INTEREST; ISTANA; SIGN; Li, Wang (15))
- Irinotecan 160 mg/m² + docetaxel 60 mg/m² versus irinotecan 80 mg/m² + docetaxel 60 mg/m² versus irinotecan 60 mg/m² + docetaxel 30 mg/m² Cortinovic, Bidoli (16)
- Pemetrexed versus gefitinib (Dai, Xu (17); CTONG0806; KCSG-LU08-01; 2008-GIRBA-1739)
- Pemetrexed 500 mg/m² versus pemetrexed 900 mg/m² Cullen, Zatloukal (18)
- Docetaxel versus paclitaxel Esteban, González de Sande (19)
- Immediate docetaxel (75 mg/m²) versus delayed docetaxel (75 mg/m²) Fidas, Dakhil (20)
- Gemcitabine versus docetaxel Furuiye, Ishiwata (21)
- Docetaxel 100 mg/m² versus docetaxel 75 mg/m² versus control (TAX 320)
- Docetaxel 75 mg/m² versus docetaxel (33.3 mg/m² weekly) (DISTAL 01)
- Docetaxel 33.3 mg/m² versus docetaxel + gemcitabine/vinorelbine versus docetaxel + capecitabine (DISTAL-2)
- Pemetrexed 500 mg/m² versus pemetrexed 500 mg/m² + carboplatin Smit, Burgers (22); GOIRC 02/2006)
- Docetaxel + bevacizumab versus S-1 + bevacizumab (HANSHIN Oncology Group 0110)

- Pemetrexed 500 mg/m² versus pemetrexed 1,000 mg/m² (H3E-JE-NS01)
- Avelumab versus docetaxel (JAVELIN)
- Erlotinib 150 mg versus erlotinib 150 mg + docetaxel for squamous or pemetrexed for non-squamous (NVALT-10)
- Atezolizumab versus docetaxel (OAK; POPLAR)
- Bevacizumab + erlotinib versus bevacizumab + chemotherapy versus chemotherapy alone (OSI2950g)
- IV docetaxel 75 mg/m² + IV ramucirumab 10 mg/kg versus IV docetaxel 75 mg/m² + placebo (REVEL)
- Erlotinib + pazopanib versus erlotinib + placebo (SCRI LUN 200)
- Sorafenib + erlotinib versus sorafenib (SCRI LUN 162)
- Topotecan versus docetaxel Jones, Thompson (23), Ramlau, Gervais (24)
- Docetaxel + erlotinib versus erlotinib Juan, Aparisi (25)
- Gefitinib versus erlotinib Kim, Uhm (26)
- Docetaxel 66 mg/m² versus docetaxel 33 mg/m² Lai, Tsai (27)
- Pemetrexed 500 mg/m² + cyclophosphamide versus pemetrexed 500 mg/m² Li and He (28)
- Pemetrexed 500 mg/m² versus nab-paclitaxel 150 mg/m² Liu, Wei (29)
- Gemcitabine → docetaxel versus docetaxel → gemcitabine Manegold, Koschel (30), Manegold, Pilz (31)
- Docetaxel 75 mg/m² versus docetaxel 30 mg/m² + irinotecan 60 mg/m² Pectasides, Pectasides (32)
- Docetaxel 75 mg/m² versus docetaxel 100 mg/m² Quoix, Lebeau (33)
- Docetaxel 75 mg/m² versus docetaxel 35 mg/m² Schuette, Nagel (34)
- Docetaxel + tamoxifen versus docetaxel Wen, Fu (35)
- Erlotinib + nab-paclitaxel versus erlotinib Zhang, Gao (36)
- Pembrolizumab 2 mg/kg versus pembrolizumab 10 mg/kg versus docetaxel (KEYNOTE-010)
- Docetaxel + nintedanib versus docetaxel + placebo (LUME-Lung 1)
- Afatinib + paclitaxel versus chemotherapy (LUX-Lung 5)
- Alectinib versus chemotherapy (ALUR)
- Erlotinib → chemotherapy versus chemotherapy → Erlotinib (PLAGH-TKIs)
- Selumetinib + docetaxel 75 mg/m² versus selumetinib + docetaxel 60 mg/m² versus placebo + docetaxel 75 mg/m² (SELECT-2)
- Erlotinib versus chemotherapy (TITAN)
- Erlotinib versus erlotinib + selumetinib versus selumetinib versus erlotinib + selumetinib (Carter, 2016)
- Osimertinib versus docetaxel + bevacizumab (QingdaoCH20161101)
- Docetaxel + cisplatin versus docetaxel (IFCT-0702)
- Gefitinib + chemotherapy versus placebo + chemotherapy (IMPRESS)
- Pembrolizumab +CC-486 versus pembrolizumab + placebo (CC-486-NSCL-001)
- Erlotinib versus placebo (SATURN)
- Amrubicin hydrochloride versus docetaxel (D0702035)
- Pemetrexed versus placebo (H3E-MC-JMEN)
- Tepotinib + gefitinib versus pemetrexed + cisplatin/carboplatin (INSIGHT)
- RET NSCLC:
- Cabozantinib (NCT01639508; XL-184-014)
- Docetaxel + placebo versus docetaxel + vandetanib (ZODIAC)
- Vandetanib versus erlotinib (ZEST)
- Vandetanib + BSC versus placebo + BSC (ZEPHYR)
- Vandetanib + pemetrexed versus placebo + pemetrexed (ZEAL)
- RXDX-105 (RXDX-105-01)
- Sorafenib (pilot study of sorafenib)
- Lenvatinib (E7080-G000-209)
- Phase 1 alectinib 450 mg OR 600 mg phase 2 alectinib 450 mg (ALL-RET)
- Vandetanib (LURET)
- LOXO 292 (LIBRETTO –001)

Ingen studier med utelukkende RET-fusjonspositiv populasjon ble funnet. Fire RCT NSCLC studier inkluderte pasienter med RET-forandringer i tumor. En retrospektiv analyse ble gjort for å bestemme prevalensen av RET-endrede gener og for å undersøke om det var en sammenheng med utfall av behandling med vandetanib hos pasienter med NSCLC med RET-forandrede svulster. Denne studien fant ikke økt effekt i RET-forandrede svulster, men prevalensen av RET var lav og gjorde det vanskelig å konkludere (37).

Tabellen under viser en oversikt over hvilke studier som ble inkludert i en nettverksmetaanalyse etter fulltekst gjennomgang (nivå 2 screening) av de 116 studiene funnet i litteratursøket. Tjueni studier ble inkludert.

Tabell 21 Oversikt over studier med pasientkarakteristika inkludert etter litteratursøket (Kilde innsendt dokumentasjonspakke)

Trial	Year Of Publication	Median Age (Years)	Proportion ECOG PS ≤ 1	Proportion Male	Proportion PD-L1 Positive (≥1%)	Proportion of Asian Participants	Proportion Of Patients RET+
Aerts et al. (2013) (NVALT-10), non-squamous subgroup	2013	63.0 ^a	91.8 ^a	64.1 ^a	N/R	0.0	N/R
Ardizzoni (2012), non-squamous subgroup	2012	62.0 ^a	94.8 ^a	68.5 ^a	N/R	N/R	N/R
Barlesi (2018) JAVELIN LUNG 200, non-squamous subgroup	2018	63.5 ^a	100 ^a	68.4 ^a	66.8 ^a	27.3 ^a	N/R
Borghaei et al. (2015) (CheckMate 057)	2015	62.0	100	55.0	54.1	2.9	N/R
Dai (2013)	2013	61.5	76.1	63.0	N/R	100	N/R
Dittrich (2014) S102	2014	62.5	87.3	59.7	N/R	N/R	N/R
Fehrenbacher (2016) POPLAR, non-squamous subset	2016	62.0 ^a	100 ^a	58.9 ^a	38.0 ^a	N/R	N/R
Garon et al. (2014) (REVEL), non-squamous subgroup	2014	61.5 ^a	100 ^a	66.6 ^a	N/R	12.8	N/R
Garassino et al. (2013) (TAILOR), adenocarcinoma subgroup	2013	66.5 ^a	92.7 ^a	68.5 ^a	N/R	0.9 ^a	N/R
Hanna et al. (2013 & 2016) (LUME-Lung 2)	2016	59.5	100	56.5	N/R	29.3	N/R
Herbst (2016) /Herbst (2018) KEYNOTE-010, adeno subgroup	2016	63.0 ^a	99.3 ^a	61.4 ^a	100	21.0 ^a	N/R
Hosomi (2015) / Yoh (2016)	2016	65.3	100	77.1	N/R	100	N/R
Karampeazis et al. (2013) (NCT00440414), non-squamous subset	2013	65.5 ^a	85.2 ^a	82.2 ^a	N/R	N/R	N/R

Trial	Year Of Publication	Median Age (Years)	Proportion ECOG PS ≤ 1	Proportion Male	Proportion PD-L1 Positive (≥1%)	Proportion of Asian Participants	Proportion Of Patients RET+
Katakami et al. (2014)/ Urata (2016), EGFR-negative subgroup	2016	67.0 ^a	93.2 ^a	45.6 ^a	N/R	100	N/R
Kim et al. (2008), non-squamous subgroup	2008	60.5 ^a	88.0 ^a	65.1 ^a	N/R	22.0 ^a	N/R
Kim (2014) / Kim (2016) GIRBA-1739 non-squamous subgroup	2016	65.5 ^a	66.3 ^a	71.6 ^a	N/R	100	N/R
Lee (2012)/Lee (2013)	2013	55.5	92.9	34.6	N/R	55.4	N/R
Li (2017)	2017	63.0	89.0	46.8	N/R	2.5	N/R
Maruyama (2008), adenocarcinoma subgroup	2008	N/R	95.7 ^a	61.8 ^a	N/R	100	N/R
Neal (2016) (ECOG-ACRIN 1512)	2016	65.3 ^b	88.3	45.0	N/R	1.8	N/R
Ramalingam (2014) ARCHER 1009, adenocarcinoma subgroup	2014	63.0	90.0 ^a	64.4 ^a	N/R	20.4 ^a	N/R
Reck (2014) / Gottfried (2017) (LUME-Lung 1) adeno subset in Gottfried paper	2017	58.6 ^b	100	62.5	N/R	27.7	N/R
Rittmeyer (2017) OAK, non-squamous subset	2017	64.0 ^a	100	61.2 ^a	55.0 ^a	21.2 ^a	N/R
Scagliotti (2009) non-squamous subset, summarises Hanna [JMEI] cohort	2009	59.3	88.5	64.8	N/R	18.6	N/R
Scagliotti (2012), non-squamous subgroup	2012	61.0 ^a	99.9 ^a	60.5 ^a	N/R	10.7 ^a	N/R
Sun (2012) KCSG-LU08-01, EGFR- subgroup	2012	61.0 ^a	91.1 ^a	14.8 ^a	N/R	100 ^a	N/R
Takeda (2016) AvaALL	2016	65.8 ^b	99.0	65.0	N/R	100	N/R
Wu (2019) Checkmate 078, non-squamous subgroup	2019	60.0 ^a	100 ^a	78.8 ^a	77.0 ^a	91.1 ^a	N/R
Zhou et al. (2014) CTONG0806	2014	56.5	100	64.3	N/R	100	N/R

Kvalitetsvurderingen tydet på at kvaliteten på studiene var god, selv om de fleste var åpne.

LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

Litteratursøket var basert på et tidligere publisert søk som ble oppdatert i oktober 2020. Litteratursøket var svært omfattende, grundig beskrevet og inklusjonskriteriene var relevante. Søket omfattet også studier i thyroidea-kreft.

De ble indentifisert så mange studier at fullstendig gjengivelse av design og pasientkarakteristika ikke er hensiktsmessig for denne metodevurderingen.

Søket identifiserte ingen studier i RET-fusjonspositiv NSCLC i andrelinje med unntak av LIBRETTO-001.

Årsaker til eksklusjon av studier ble også rapportert.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Lilly vil takke for anledningen til å kommentere på rapporten for Retsevmo (selpercatinib) som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som trenger systemisk behandling etter tidligere immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.

Det er estimert at RET fusjon forekommer i 1-2% av tilfeller av metastatisk NSCLC [1]. Det er en i så måte sjelden diagnose. RET-fusjonspositiv NSCLC pasienter behandles i dag slik som pasienter uten målrettede genetiske endringer (immunterapi med/uten kjemoterapi etterfulgt av docetaxel ved progresjon). Idag undersøkes de fleste nydiagnoserte NSCLC pasienter med genpaneler som inkluderer teste for RET fusjoner, men det finnes ingen RET-spesifikk behandling med forhåndsgodkjent refusjon. I LIBRETTO-001 viser selpercatinib høy responsrate og lang responsvarighet blant 218 RET-fusjonspositive pasienter som tidligere har fått standardbehandling [2]. Tilsvarende data som vist i LIBRETTO-001, er også observert blant 50 pasienter behandlet med selpercatinib utenfor klinisk utprøving [3].

Behov for RET-behandling i Norge

Det er et stort behov for behandling for pasientene med RET-fusjon NSCLC. Betinget godkjenning av Retsevmo ble gitt av EMA basert på data fra LIBRETTO-001; begrunnet med *"..Dette ble gitt av hensyn til folkehelsen fordi medisinen dekker et udekket medisinsk behov og fordelen med umiddelbar tilgjengelighet oppveier risikoen fra mindre omfattende data enn normalt nødvendig."* (fritt oversatt [4]). Klinikere har uttrykt at de ønsker raskest mulig tilgang til selpercatinib. Og, behovet for RET-behandling i Norge vises av at det på nåværende tidspunkt behandles pasienter i Norge med selpercatinib. Disse har fått selpercatinib på individuelt unntak eller i privat praksis, [REDACTED]

RET som prognostisk faktor

Nylig publiserte data indikerer at RET-fusjoner ikke er en prognostisk markør for NSCLC-pasienter. Dataen fra studien viste at pasienter med RET fusjon er yngre, ikke-røykere, og har adenokarsinom, i motsetning til pasienter uten RET-fusjon. Justering for disse faktorene viser at det ikke er noen forskjell i prognose mellom RET-fusjonspositive og negative pasienter[5].

Relativ effekt mot docetaxel

Vedrørende beregning av relativ effekt har vi forsøkt å justere docetaxel armen i REVEL-studien til å representere RET fusjon positive pasienter, ved bruk av real-world data fra Flatiron databasen. Denne justeringen har ført til en mindre forskjell i effekt mellom LIBRETTO-001 data og REVEL data, enn om man ikke hadde justert for forskjell i pasientpopulasjon. Klinikere har kommentert, og det anses som svært sannsynlig at effekten av docetaxel ble overestimert med den tilnærmingen vi har valgt i rapporten. Legemiddelverket skriver i sin vurdering at effekten av docetaxel er usikker. Lilly har forsøkt å redusere denne usikkerheten gjennom justering av data, som beskrevet i dette avsnittet.

Lilly mener at innsendt dokumentasjon kan anvendes til å anslå størrelse og retning på relativ effekt av selpercatinib sammenliknet med docetaxel fra REVEL-studien for pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC i andrelinje. Dette mener vi fordi tilsvarende dokumentasjonspakke ble anvendt til å vurdere at selpercatinib har en relativ effekt sammenliknet med docetaxel i Sverige, Danmark og Storbritannia. Usikkerheten ble håndtert på ulike måter i de ulike landene, men felles er at de alle beregnet en ICER. Vi mener at Legemiddelverket her burde anslått størrelse og retning på relativ effekt, og lagt til et intervall eller nivå på usikkerheten knyttet til dette anslaget.

Lilly vil også understreke, gitt alvorlighetsgraden til sykdommen, behovet for å gi pasientene tilgang så raskt som mulig. En kontinuerlig dialog underveis i prosessen kunne løst uenigheter og avklart usikkerhet på et tidligere tidspunkt enn det som nå er tilfellet. Vi vil derimot takke for god dialog mellom SLV og Lilly etter ferdigstilling av rapporten.

Alvorlighet

Legemiddelverket har ikke beregnet alvorlighet for pasienter med RET-fusjon NSCLC, men som oppgitt i rapporten, er alvorlighet for NSCLC tidligere beregnet til absolutt prognosetap på 15 QALYs. Gitt innsendt modell, vil alvorlighetsgraden for denne populasjonen gi et absolutt prognosetap på 18.9.

Kostnaden av selpercatinib

Vi vil også understreke at alle beregninger av kostnaden av selpercatinib gjort i Legemiddelverkets rapport er basert på maks AUP. Siden selpercatinib er et sykehuslegemiddel, hvor beslutningspris vil bli forhandlet med sykehusinnkjøp og eventuelt få en positiv beslutning i Beslutningsforum basert på en rabattert pris, mener vi at disse kostnadene viser et urealistisk bilde av påvirkningen selpercatinib vil ha på sykehusbudsjettet.

Avslutningsvis, ønsker Lilly å påpeke at vi anerkjenner utfordringene SLV står ovenfor når de skal vurdere en dokumentasjonspakke som er basert på en ukontrollert fase I/II studie i et system som er laget for å gjøre vurderinger basert på data fra randomisert, kontrollerte fase 3 studier.

Referanser

1. O'Leary, C., et al., Rearranged During Transfection Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers*, 2019. 11(5): p. 620.
2. SPC Retsevmo, PREPARATOMTALE Retsevmo
3. Illini, O., et al. Selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (SIREN): a retrospective analysis of patients treated through an access program. *Therapeutic advances in medical oncology*, 2021. 13, 17588359211019675 DOI: 10.1177/17588359211019675.
4. EMA, EPAR Retsevmo. 2021.
5. Hess, L.M., et al., Characteristics and outcomes of patients with RET-fusion positive non-small lung cancer in real-world practice in the United States. *BMC Cancer*, 2021. 21(1): p. 28.