

## **Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste**

ID2020\_077

Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft (TC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

05-05-2022

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](http://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](http://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\_077: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selperkatiniib til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib. Det foreligger begrensede studiedata for selperkatiniib og det er mangel på kliniske data som kan brukes til å etablere en relevant kontrollarm. Legemiddelverket vurderer at det ikke er mulig å kvantifisere relativ effekt og vi har derfor 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 skjoldbruskkjertelkreft (thyroideakreft = TC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib. Den generelle kliniske effekten ved behandling av RET-fusjonspositiv TC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Ifølge en kliniker som Legemiddelverket har konferert med er forventet antall pasienter ca. 2-5 per år for aktuell indikasjon i Norge.

### Alvorlighet og helsetap

Avansert RET-fusjonspositiv TC er en alvorlig sykdom. Legemiddelverket har ikke anvendt den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen og har derfor ikke beregnet alvorlighetsgraden for pasienter med RET-fusjonspositiv TC.

### Behandling i norsk klinisk praksis

RET-fusjonspositiv TC behandles i dag i henhold til nasjonalfaglig retningslinjer for differensiert thyroideakarsinom (DTC), uavhengig av drivermutasjoner (1). Pasienter med progressiv lokalavansert/metastaserende, radiojodresistent DTC mottar lenvatinib i første linje og sorafenib i andre linje (eller lenvatinib dersom denne ikke er brukt i første linje). Det er ikke utført sammenliknende studier av disse medikamentene.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av Retsevmo i andre og senere behandlingslinje ble undersøkt 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. Den primære effektvurderingen var basert på de første 19 av de 22 inkluderte pasientene med thyroideakreft. Generell responsrate (ORR) anslått av en blindet uavhengig evalueringskomité (IRC) i henhold til RECIST v1.1 var 78,9 % (95 % KI: 54,4, 93,9). Median responsvarighet var 18,4 måneder. Data for PFS og OS var umodne, med respektive 33 % og

21 % av hendelsene nådd ved seneste data-kutt (des 2019). Median PFS var 20 måneder og median OS kunne ikke estimeres ved en median oppfølgingstid på 19,5 måneder.

### **Budsjettkonsekvenser**

Basert på antagelsen om at 2 til 5 pasienter år 1 til 5 vil være aktuelle for behandling med Retsevmo i Norge, har Legemiddelverket estimert at budsjettvirkningen ved å ta i bruk Retsevmo for aktuell pasientpopulasjon vil være 3 til 7,5 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) budsjettår 1 til 5. Budsjettvirkningene er usikre og forenklede.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Den enarmede studien LIBRETTO-001 kan ikke gi estimat på relativ effekt av Retsevmo sammenliknet med annen behandling, og følgelig gir denne studien alene ikke grunnlag for å evaluere kostnadseffektiviteten til Retsevmo. Per nå er det heller ikke identifisert resultater fra studier som inkluderer en relevant RET-fusjonspositiv pasientpopulasjon for bruk i en indirekte sammenlikning. Slike indirekte sammenlikninger vil uansett som regel medføre reduksjon i effektiv utvalgsstørrelse, fordi populasjonene i studiene som inngår ikke er fullstendig overlappende. Den primære effektanalysen i LIBRETTO-001 studien inkluderte totalt 19 pasienter. Med så lavt pasientantall i utgangspunktet vil en indirekte sammenlikning være uegnet for kvantifisering av relativ effekt som videre må fremskrives over et livstidsperspektiv i en helseøkonomisk kostnad-per-QALY analyse.

Responsratene og responsvarighet dokumentert i TC-populasjonen i LIBRETTO-001 studien anses klinisk relevante i målpopulasjonen. PFS- og OS-dataene er umodne, og dette i kombinasjon med en manglende relevant kontrollgruppe vanskeliggjør tolkningen av disse dataene. I hvor stor grad de kliniske responsene kan oversettes i en gevinst på PFS og OS kan derfor ikke fastslås.

Det er, etter det Legemiddelverket er kjent med, ikke planlagt noen kommende studier som vil løse utfordringene knyttet til å etablere relativ effekt for Retsevmo for aktuell pasientpopulasjon, med det vil komme oppdaterte data fra den pivotale LIBRETTO-001 studien.

## RETSEVMO TIL BEHANDLING AV AVANSERT RET-FUSJONSPOSITIV SKJOLDBRUSKKJERTELKREFT

### Hva er Retsevmo?

Legemiddelverket har vurdert Retsevmo hos pasienter med en RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft. 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.

Det er i dag ingen godkjent behandling spesielt rettet mot pasienter med genfeil i RET-reseptoren (RET-fusjonspositiv kreft).

### Hvor alvorlig er sykdommen?

RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft er en alvorlig sykdom. Pasientene lever kortere og har nedsatt helse relatert livskvalitet i forhold til resten av Norges befolkning. Sykdommen er sjelden men har god prognose dersom den kan behandles med kirurgisk fjerning av skjoldbruskkjertelen.

### Hvem kan få behandling med Retsevmo?

Retsevmo kan brukes til voksne pasienter med avansert skjoldbruskkjertelkreft. Pasientene må ha unormale endringer i RET-genet og tidligere ha fått behandling med kinasehemmere. Retsevmo kan også brukes ved behandling av ikke-småcellet lungekreft og en arvelig type skjoldbruskkjertelkreft, men denne vurderingen handler kun om pasienter med avansert skjoldbruskkjertelkreft. RET-genfeil er ikke særlig vanlig, og norske klinikere tror at 2 til 5 pasienter med skjoldbruskkjertelkreft vil være aktuelle for behandling med Retsevmo i Norge.

### Hvilken nytte har Retsevmo?

Skjoldbruskkjertelkreft oppstår når celler i skjoldbruskkjertelen begynner å dele seg og vokse uten hemning. Hos pasienter med unormale endringer i RET-genet vil Retsevmo blokkere virkningen av det unormale RET-proteinet, og dermed forsinke eller stoppe veksten av kreften. Dagens behandling for disse pasientene er kinasehemmere. Kinasehemmere virker ved å hindre signaler om økt vekst i kreftsvulsten og danning av blodkar.

### 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 kinasehemmere. I studien responderte 8 av 10 pasienter på behandlingen, og opplevde at kreften minket eller stoppet å vokse. Effekten varte i snitt i 18,4 måneder. Halvparten av pasientene var fortsatt i live uten å ha fått forverring av sykdommen etter 20 måneder. Vi vet ikke hvor lenge pasienter som behandles med

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 skjoldbruskkjertelkreft? Du kan lese mer om sykdommen [her](#)

Retsevmo lever, da studien var for kort til å si noe om dette. De mest vanlige bivirkningene var mageplager som diaré og forstoppelse, tørr munn, høyt blodtrykk, utmattelse og forhøyede verdier i leverprøver.

### **Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen**

Retsevmo har en klinisk relevant effekt hos pasientgruppen vi har vurdert. Siden studien bare har fulgt pasientene i en begrenset tidsperiode, vet vi ikke hvor lenge pasienter som får Retsevmo har effekt av behandlingen. Vi vet heller ikke noe om hvor godt eller dårlig dagens standardbehandling virker for samme pasientgruppe. Legemiddelverket har konkludert med at det ikke er mulig å si hvilken effekt pasienter i norsk klinisk praksis vil få av å ta Retsevmo sammenlignet med dagens standardbehandling med kinasehemmere.

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 sykdomsforløpet til pasienter med som har RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft ser ut sammenlignet med pasienter som har samme krefttype uten genfeil i RET-reseptoren.

2. *Usikker effekt av Retsevmo:*

Tallene som beskriver effekt fra studien er usikre, siden studien omfatter en liten pasientgruppe med variasjon i prognose og egenskaper, og siden oppfølgingstiden er kort.

3. *Mangel av kontrollarm fra studien:*

Siden studien på Retsevmo ikke har sammenlignet Retsevmo med annen behandling, vet vi ikke hva slags nytte Retsevmo har sammenlignet med dagens standardbehandling med kinasehemmere.

### **Hva koster Retsevmo?**

Med bakgrunn i den offentlige prisen som Eli Lilly har satt på Retsevmo koster en måneds legemiddelbehandling med Retsevmo omtrent 164 000 kroner for en pasient. Dette tilsvarer ca. 2 millioner kroner i legemiddelkostnader dersom pasienten behandles i ett år. Selv om Retsevmo koster mye per pasient, er det likevel antatt at effekten på helsebudsjettet vil være lav fordi det er få pasienter som vil være aktuelle for behandling med Retsevmo.

### **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 kinasehemmere. 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. Fordi vi ikke vet hvordan Retsevmo virker sammenlignet med dagens standardbehandling kan vi ikke beregne hvor mange «gode leveår» vi kan vinne ved behandling med Retsevmo. Vi har derfor heller ikke kunnet beregne forholdet mellom nytte og kostnad.

**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 SKJOLDBRUSKKJERTELKREFT.....	5
INNHALDSFORTEGNELSE .....	8
LOGG .....	10
ORDLISTE .....	12
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>14</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	14
1.2 AVANSERT SKJOLDBRUSKKJERTELKREFT .....	14
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i> .....	15
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	15
1.4 ANDRELINJEBEHANDLING AV RET-FUSJONSPOSITIV TC .....	16
1.4.1 <i>Behandling med selperkatinib</i> .....	16
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	17
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	18
1.4.4 <i>Behandling med sorafenib eller lenvatinib</i> .....	18
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>20</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDETE STUDIER .....	21
2.1.1 <i>Primærstudier</i> .....	21
2.1.2 <i>Studier som pågår</i> .....	33
2.1.3 <i>Indirekte sammenlikninger</i> .....	34
2.1.4 <i>Legemiddelverkets vurdering av effektdata</i> .....	38
2.2 <b>KONKLUSJON</b> .....	39
<b>3 BUDSJETTKONSEKVENSER.....</b>	<b>41</b>
3.1 <b>ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING</b> .....	41
3.2 <b>ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT</b> .....	42
3.3 BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN.....	43
3.4 ANDRE RELATERTE KOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN OG HELSE- OG OMSORGSTJENESTEN SAMLET .....	44



4	OPPSUMMERING .....	45
	REFERANSER.....	48
	APPENDIKS 1 SYSTEMATISK LITTERATURSØK .....	49
	BAKGRUNN/FORMÅL FOR SØKET .....	49
	KILDER .....	49
	SØKESTRATEGI/SØKESTRENG .....	49
	INKLUSJONS- OG EKSKLUSJONSKRITERIER (PICOS KRITERIER) OG SELEKSJON AV STUDIER .....	49
	DATAUTTREKK .....	51
	KVALITETSVURDERING .....	51
	RESULTATER.....	52
	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING.....	55

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2020_077: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selperkatinib til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib.	
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk	
<b>Legemiddelfirma:</b>	Eli Lilly	
<b>Preparat:</b>	Retsevmo	
<b>Virkestoff:</b>	Selperkatinib	
<b>Indikasjon:</b>	Retsevmo er indisert som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib.	
<b>ATC-nr:</b>	L01EX22	
<b>Prosess</b>		
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	11-02-2021	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17-09-2020	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	09-08-2021	
Klinikere kontaktet for første gang	20-01-2022	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	15-12-2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	15-12-2021 12-02-2022	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	11-01-2022 07-03-2022	
Rapport ferdigstilt:	05-05-2022	
Saksbehandlingstid:	269 dager hvorav 52 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 217 dager.	
Saksutredere:	Randi Krontveit Solveig Bryn Helga Haugom Olsen	
Kliniske eksperter:	Jon Magne Moan Else Marie Opsahl	
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger (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

---

ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartataminotransferase
ATC	Anaplastisk thyroideakarsinom
AUP	Apotekenes utsalgspris
BOR	Beste totale respons
BSC	Beste støttebehandling
CBR	Klinisk nytte-rate
CNS	Sentralnervesystemet
CR	Komplett respons
DOR	Varighet av respons
DTC	Differensiert thyroideakarsinom
ECOG	Klassifikasjonssystem for funksjonsvurdering (Eastern cooperative oncology group)
VEGFR	Vaskulær Epidermal vekstfaktorreseptor
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	Kreftspesifikt spørreskjema for livskvalitet utviklet av den Europeiske organisasjonen for forskning og behandling av kreft.
FTC	Follikulært thyroideakarsinom
IRC	Uavhengig evalueringskomité
KI	Konfidensintervall
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparisons
MKI	Multikinasehemmer
MTC	Medullært thyroideakarsinom
MVA	Merverdiavgift
NGS	Neste generasjons sekvensering
NICE	National Institute for health and Care Excellence
NOK	Norske Kroner
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
ORR	Objektiv responsrate
OSAS	Totale sikkerhetsanalysesettet
OS	Totaloverlevelse
PD	Progressiv sykdom
PD-1	Programmert celledød 1
PD-L1	Programmert celledød 1 ligand
PDTC	Lite differensiert thyroideakarsinom
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PR	Partiell respons
PTC	Papillært thyroideakarsinom

QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Respons evalueringskriterier i solide svulster
RET	REarrangert ved Transfeksjon
RHF	Regionale helseforetak
STC	Simulated Treatment Comparisons
TC	Thyroideakreft
TSH	Thyroideastimulerende hormon
TTBR	Tid til beste respons
TTR	Tid til respons

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Hurtig metodevurdering av legemiddelet selperkatib (Retsevmo). Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Retsevmo i henhold til ID2020\_077: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selperkatib til behandling av voksne med avansert REarrangert ved Transfeksjon (RET)-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib. Legemiddelverket har i denne saken ikke kunne etablere et estimat på relativ effekt pga mangel på relevant klinisk dokumentasjon og vi har derfor ikke estimert kostnadseffektiviteten av selperkatib sammenlignet med dagens behandling for aktuell pasientpopulasjon.

Selperkatib fikk betinget markedsføringstillatelse i Europa 11. februar 2021 til behandling i andre eller senere linje av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft (thyroideakreft, TC), behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) og behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). De to senere indikasjonene (MTC og NSCLC) behandles i separate metodevurderinger (ID2020\_076 og ID2020\_099). Markedsføringstillatelsen var basert på den enarmede multi-kohort studien, LIBRETTO-001. Den primære effektanalysen baserer seg på 19 pasienter med tidligere behandlet TC inkludert i studiens kohort 1. Som del av den betingede markedsføringstillatelsen har Eli Lilly forpliktet seg til å sende inn den endelige studierapporten for den pivotale LIBRETTO-001 studien. Det er ikke planlagt noen oppfølgende fase 3 studie for TC indikasjonen.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eli Lilly. Eli Lilly har levert dokumentasjon med en naiv indirekte sammenlikning og en modell for å vise kostnadseffektivitet. Legemiddelverket har vurdert dette dokumentasjonsgrunnlaget.

## 1.2 AVANSERT SKJOLDBRUSKKJERTELKREFT

Kreft i skjoldbruskkjertelen karakteriseres av unormal vekst og celleproliferasjon i skjoldbruskkjertelen, en liten hormonproduserende kjertel lokalisert foran på halsen. Krefttypen gir få symptomer, og kuler eller knuter i skjoldbruskkjertelen kan være første tegn på sykdom. Svulstene inndeles histologisk i ulike typer med implikasjoner for sykdomsforløp og prognose. Differensiert thyroideakarsinom, DTC, er den vanligste typen av skjoldbruskkjertelkreft, og utgjør >90 % av det totale antall tilfeller av skjoldbruskkjertelkreft. DTC har tre undergrupper med ulikt sykdomsforløp og ulik prognose. Papillært thyroideakarsinom (PTC) utgjør cirka 80-85 % av alle tilfellene av DTC, follikulært thyroideakarsinom (FTC) cirka 10-15 % og Hürthle-celle karsinom cirka 3% (2). Udifferensiert anaplastisk thyroideakarsinom (ATC) og lite differensiert thyroideacarcinom (PDTC) utgjør cirka 5-10 % av tilfellene og karakteriseres av et mer aggressivt sykdomsforløp (2).

Regionale metastaser er vanlige, men synes i liten grad å påvirke prognosen ved papillære karsinomer. Fjernmetastaser forekommer hos inntil 15 %, oftest til lunger.

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 genfusjoner har blitt identifisert hos ca. 5-40 % av pasientene med PTC og ca. 6 % av pasientene med PDTC, men det er stor variasjon i rapportert forekomst mellom ulike studier. RET-fusjoner er uvanlig hos pasienter med ATC og FTC. RET-mutasjoner/fusjoner er normalt ikke overlappende med andre kjente drivermutasjoner (2-4).

Selperkatinib er en hemmer av RET-reseptortyrosinkinase, og har anti-tumoraktivitet i celler inneholdende konstitutiv aktivering av RET-protein, som resultat av genfusjoner og -mutasjoner.

### **Forekomst og prognose**

Skjoldbruskkjertelkreft er en uvanlig kreftform, men insidensen har vært økende de siste årene. Gjennomsnittsalderen for de som får diagnosen er 56 år, og sykdommen rammer flere kvinner enn menn. Sykdommen har generelt god prognose og hos majoriteten av pasientene vil den kirurgiske behandlingen være helbredende. Data fra kreftregisteret viser en 5-års overlevelse for den totale skjoldbruskkjertelkreft populasjonen på 95 % for kvinner og 89 % for menn. For PTC (ca. 70-85% av tilfellene) er den rapporterte fem-års overlevelsen ca. 90% for menn og 95% for kvinner og mortalitet observeres primært hos den lille andelen med metastasert sykdom (5).

Prognosen ved RET-mutert differensiert og lite differensiert TC er ikke godt karakterisert, og det er ikke kjent om RET-fusjoner i seg har en prognostisk betydelse.

#### **1.2.1 Pasientgrunnlag**

I 2020 ble det diagnostisert 488 nye tilfeller av kreft i skjoldbruskkjertelen i Norge. Forekomsten av RET fusjoner hos pasienter med skjoldbruskkjertelkreft er antatt å primært være hos pasienter med papillær type (PTC), og andelen som er RET-fusjonspositive, er rapportert til å være mellom 5 % og 40 % (2-4). En kliniker Legemiddelverket har kontaktet mener at andelen pasienter med RET-fusjonspositivitet ved TC er på ca. 10 %. Basert på innspill fra en kliniker Eli Lilly har kontaktet, har de estimert at ca. 4 TC pasienter per år vil være aktuelle for behandling med selperkatinib i Norge for aktuell indikasjon (for beskrivelse av disse antagelsene, se kapittel 3.1). Dette samsvarer med tilbakemeldinger fra en kliniker Legemiddelverket har konferert som anslår at ca. 2-5 pasienter per år vil være aktuelle for behandling med selperkatinib.

### **1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP**

Avansert RET-fusjonspositiv TC 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, har vi heller ikke kunnet beregne alvorlighetsgraden for pasienter med RET-fusjonspositiv TC.

## **1.4 ANDRELINJEBEHANDLING AV RET-FUSJONSPOSITIV TC**

### **1.4.1 Behandling med selperkatinib**

#### Indikasjon

Aktuell indikasjon for denne metodevurderingen er:

- som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib.

Selperkatinib er også godkjent 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 og til behandling voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.

#### 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. Selperkatinib 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 selperkatinib 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 selperkatinibdosen 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 selperkatinib er hypertensjon (0,9 %), økt aspartataminotransferase (ASAT) (1,6 %) og økt alaninaminotransferase (ALAT) (1,6 %). Permanent seponering av selperkatinib 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 selperkatinib, henvises det til preparatomtalen for Retsevmo (6).

#### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Per dags dato har ingen RET-spesifikk terapi blitt innført for behandling av pasienter med RET-positiv TC. Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen, sist oppdatert i 2017 (1). Avhengig av sykdommens histologi og stadium kan kreft i skjoldbruskkjertelen behandles med kirurgi, utvendig strålebehandling og ved DTC også radiojodbehandlingen og thyroideastimulerende hormon (TSH)-supprimerende medikamentell behandling. Hos 75-80 % av pasientene vil den kirurgiske behandlingen være helbredende. Ved ATC er imidlertid prognosen betydelig dårligere, og nesten ingen helbredes uansett terapeutisk tilnærming.

I motsetning til ved mange andre krefttyper er radikal primærbehandling ofte indisert også ved metastasert sykdom, da pasientene kan leve lenge med fjernmetastaser, og lokale problemer kan forverre klinisk forløp dersom lokal kontroll ikke kan oppnås. Ingen former av thyroideakarsinom er særlig følsomme for cytostatica. Doxorubicin er imidlertid fortsatt i bruk sammen med strålebehandling ved ATC.

Ved utbredt kreftsykdom er behandlingen radiojodterapi (kun ved DTC), lindrende ekstern strålebehandling og eventuelt lindrende kirurgi. Profylaktisk thyroidektomi anbefales for personer med kjente sykdomsrelevante RET kimbanemutasjoner.

Ved radiojodresistens gis medikamentell behandling. For DTC er multikinasehemmerne (MKI) sorafenib (Nexavar) og lenvatinib (Lenvima) godkjent for bruk på indikasjonen progressiv lokalavansert/metastaserende, radiojodresistent DTC. Det er ifølge det Nasjonale handlingsprogrammet ennå ikke avklart hvilket som er det foretrukne legemidlet i 1.linje systemisk behandling. Foreløpig praktiseres derfor 1. linje lenvatinib, 2. linje sorafenib (eller lenvatinib om ikke brukt i 1.linje) og 3. linje vandetanib (off-label) (1). PDTC behandles i likt som differensierte karsinomer, men ekstern strålebehandling er mer brukt.

Etter at finansieringsansvaret for sorafenib og lenvatinib ble overført fra folketrygden til de regionale helseforetakene (RHF) (1. mai 2017) er lenvatinib innført som følge av en oppdatert hurtig metodevurdering (ID2018\_073). Det er ikke gjennomført noen hurtig metodevurdering for sorafenib for TC, men legemidlet er per dags dato etablert i norsk klinisk praksis.

Per i dag er deteksjon av 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 neste generasjons sekvensering (NGS)-paneler som allerede er tilgjengelig på noen norske sykehus. Dette bekreftes av kliniske eksperter Legemiddelverket har kontaktet.

### 1.4.3 Komparator

Legemiddelverket mener at relevant komparator for denne metodevurderingen vil være sorafenib for den andel av DTC/PDTC pasientene som tidligere har fått kun lenvatinib og lenvatinib for de pasienter som tidligere har fått behandling med sorafenib. For pasienter med ATC og/eller pasienter som vurderes ikke aktuelle for sorafenib/lenvatinib vil støttebehandling være relevant komparator.

### 1.4.4 Behandling med sorafenib eller lenvatinib

#### Sorafenib

##### Indikasjon

Sorafenib er indisert til behandling av pasienter med progressiv, lokalavansert eller metastaserende, differensiert (papillært/follikulært/Hürthle-celle) thyroideakarsinom, som er refraktær overfor radioaktivt jod.

Sorafenib har også indikasjonene hepatocellulært karsinom og avansert nyrecellekarsinom der tidligere behandling med interferon alfa eller interleukin-2 har sviktet eller der slik behandling er uegnet.

##### Virkningsmekanisme

Sorafenib er en multikinasehemmer som hemmer aktiviteten i flere målmolekyler i kreftceller (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, og FLT-3) og i svulstens blodkar (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 og PDGFR- $\beta$ ). Slik bremses tumorvekst gjennom hemmet proliferasjon av kreftceller og reduksjon i tumorangiogenese.

##### Dosering

Anbefalt sorafenib-dose til voksne er 400 mg (2 tabletter på 200 mg) to ganger daglig (tilsvarende en døgndose på 800 mg).

Behandlingen bør fortsettes så lenge klinisk nytte observeres, eller til uakseptable bivirkninger opptrer. Håndtering av mistenkte bivirkninger kan kreve midlertidig seponering eller dosereduksjon av sorafenib-behandlingen.

##### Bivirkninger

De vanligste bivirkningene forbundet med behandlingen er diaré, tretthet (fatigue), alopesi, infeksjon, hånd-fot-hudreaksjon (tilsvarende palmar-plantar erytrodysestesi syndrom i MedDRA) og utslett. De viktigste alvorlige bivirkningene observert med sorafenib er myokardinfarkt/iskemi, gastrointestinal perforasjon, legemiddelindusert hepatitt, blødning og hypertensjon/hypertensiv krise.

For utfyllende informasjon om effekt og sikkerhet ved behandling med sorafenib, henvises det til preparatomtalen til sorafenib (Nexavar (7)).

## **Lenvatinib**

### Indikasjon

Lenvatinib som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) tyreoidakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI).

Lenvatinib er også indisert for pasienter med progressiv eller ikke-resektabel hepatocellulært karsinom (HCC) som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling og for pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med alle typer platinaholdig behandling og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

### Virkningsmekanisme

Lenvatinib er en multikinasehemmer som hemmer aktiviteten i flere målmolekyler i kreftceller (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, og FLT-3) og i svulstens blodkar (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 og PDGFR- $\beta$ ). Slik bremses tumorvekst gjennom hemmet proliferasjon av kreftceller og reduksjon i tumorangiogenese.

### Dosering

Den anbefalte døgndosen av lenvatinib er 24 mg (to 10 mg kapsler og én 4 mg kapsel) én gang daglig. Døgndosen skal tilpasses etter behov basert på behandlingsplanen for dosering/toksisitet. Behandlingen skal fortsette så lenge klinisk effekt observeres eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

### Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene (som forekom hos  $\geq 30\%$  av pasientene) er hypertensjon, diaré, redusert appetitt, vekttap, fatigue, kvalme, proteinuri, stomatitt, oppkast, dysfoni, hodepine og palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (PPE). De viktigste alvorlige bivirkningene var nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon, arteriell tromboembolisme, hjertesvikt, intrakraniell tumorblødning, posterior reversibel encefalopati-syndrom / reversibel posterior leukoencefalopati-syndrom, leversvikt og arteriell tromboembolisme.

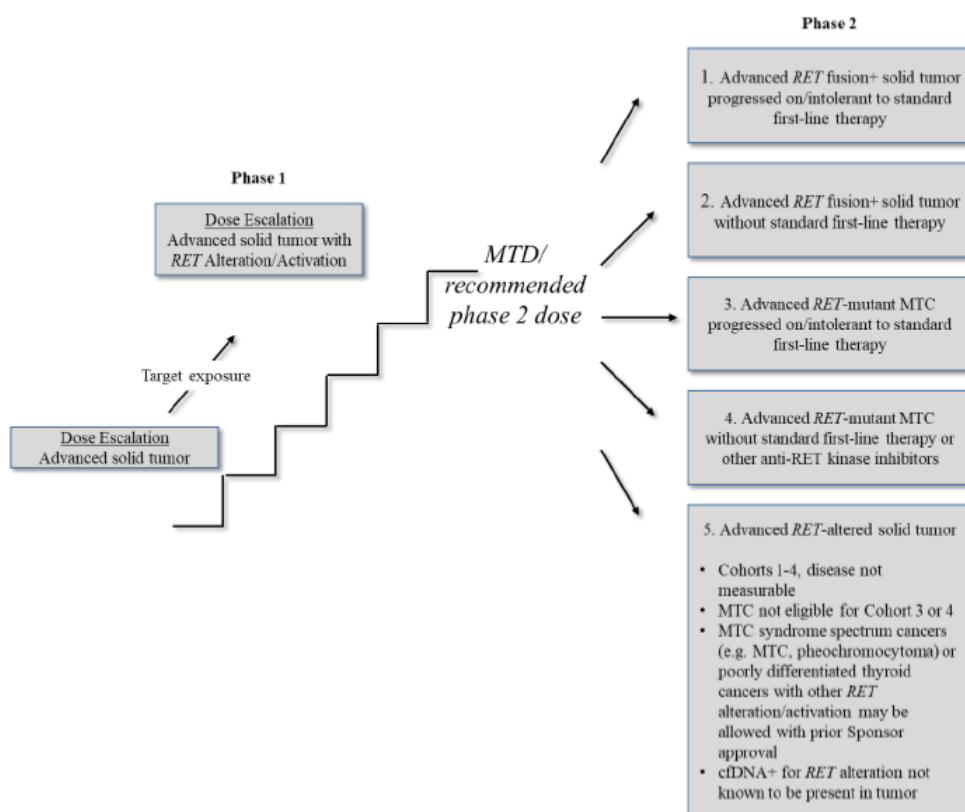
De fleste bivirkninger av grad 3 til 4 oppsto de første 6 behandlingsmånedene, unntatt diaré som forekom gjennom hele behandlingen, og vekttap som ofte var kumulativt over tid.

For utfyllende informasjon om effekt og sikkerhet ved behandling med lenvatinib, henvises det til preparatomtalen til lenvatinib (Lenvima (8)).

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Selperkatinib fikk betinget markedsføringstillatelse i Europa 11. februar 2021 som monoterapi til behandling av avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib og til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib. Eli Lilly har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser i oktober 2020. 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 er undersøkt i en pågående fase I/II studie (LIBRETTO-001). Fase I var doseeskalerende. Fase II av studien innrullerte pasienter i 5 kohorter. Studien er en enarmet, åpen, multisenter studie med pasienter over 12 år med bekreftet RET-fusjonspositive solide svulster (se Figur 1).



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

Figur 1 Skjematisk framstilling av LIBRETTO-001 studiens design, i fase II ble pasientene innrullert i 5 kohorter

## 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

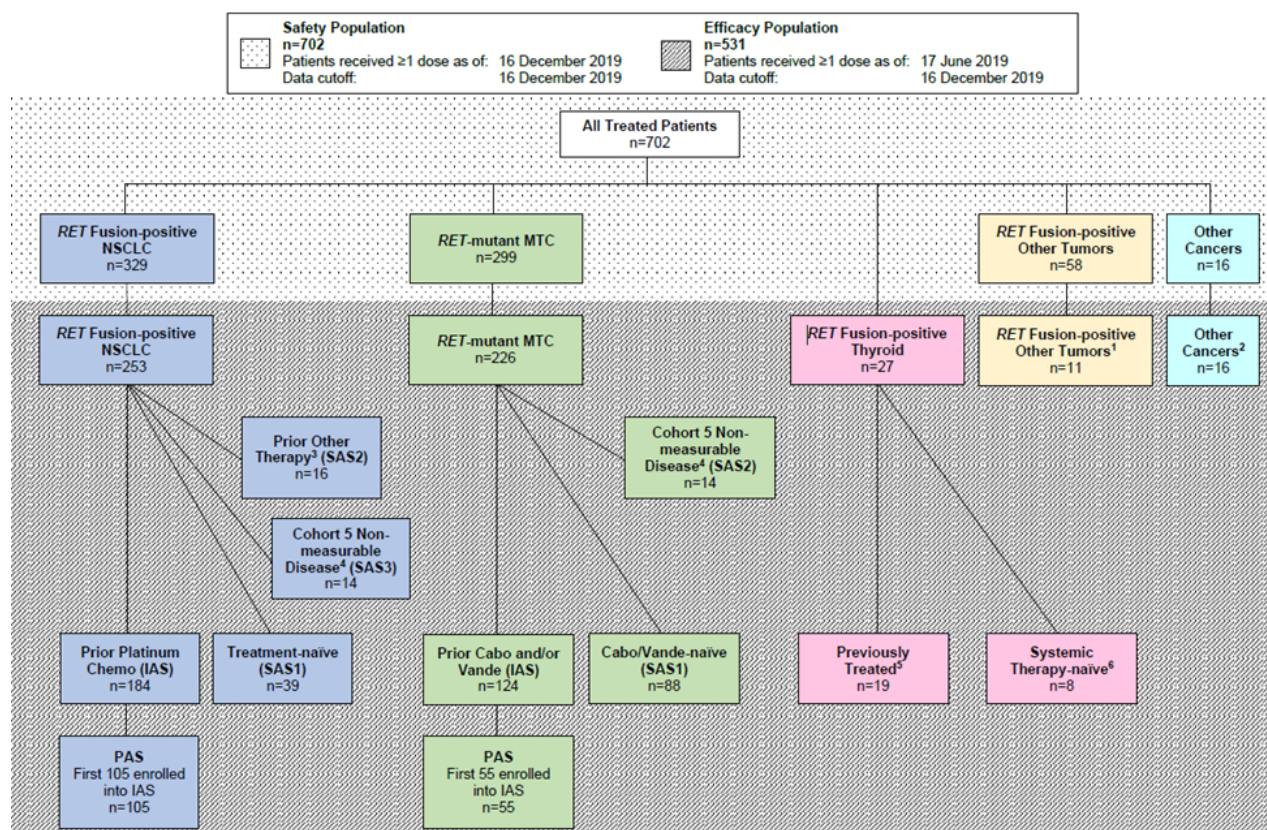
### 2.1.1 Primærstudier

Denne metodevurderingen er avgrenset til RET-fusjonspositiv thyroideakreft (TC) etter førstelinje behandling. Det er dermed kohort 1 i LIBRETTO-001 som er relevant, og beskrevet i tabellen under.

Tabell 1 Oversikt over kohort 1 LIBRETTO-001 studien

Design	Åpen, enarmet multisenter fase II studie
Pasientpopulasjon	Lokalavansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft ( $\geq 18$ år) Må ha sviktet på eller ikke kunnet tolerere standard behandling med lenvatinib og/eller sorafenib i tillegg til radioaktivt jod (om indikert). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0, 1, 2 Forventet livslengde minst 3 måneder.
Intervensjon	Selperkatinib: Mindre enn 50 kg: 120 mg per oralt to ganger daglig. - 50 kg eller mer: 160 mg per oralt to ganger daglig. TC: N=19.
Komparator	Ingen
Primært utfallsmål	Objektiv responsrate (ORR) basert på RECIST v1.1 vurdert av en uavhengig komité
Sekundære utfallsmål	Beste totale respons (BOR) Tid til respons (TTR) Tid til best respons (TTBR) Varighet av respons (DOR) Klinisk nytte-rate (CBR) Sentralnervesystemet (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 både av en uavhengig komité og av utprøver  Utforskende utfallsmål var blant annet helse relatert livskvalitet gjennom innsamling av pasientrapporterte data (EORTC QLQ-C30)
Varighet og oppfølgingstid	Pågående studie Siste datakutt for tid-til-hendelse endepunktene var 16 desember 2019 med median oppfølgingstid for RET-fusjonspositive TC pasienter på 20,3 måneder (25. og 75. persentil: 12,9, 25,4 måneder) for de første 19 pasientene.

Figur 2 viser en oversikt over innrulling og fordeling av pasientene i LIBRETTO-001 studien. Den RET-fusjonspositive TC kohorten er markert i rosa.



<sup>1</sup>RET fusion-positive other tumors: pancreatic cancer, rectal neuroendocrine cancer, salivary gland cancer, carcinoid, colon, small intestine, and xanthogranuloma. <sup>2</sup>Other solid tumors that do not fit the other disease cohorts. <sup>3</sup>Prior systemic therapy other than platinum-based chemotherapy. <sup>4</sup>Patients without measurable disease who were enrolled into Phase I dose expansion Cohort 5 or Phase II Cohort 5. <sup>5</sup>Previously treated RET fusion-positive thyroid cancer defined as ≥1 prior systemic therapy in addition to radioactive iodine, if indicated. <sup>6</sup>Systemic therapy-naïve RET fusion-positive thyroid cancer defined as 0 prior systemic therapy other than radioactive iodine, if indicated.

Abbreviations: cabo: cabozantinib; IAS: integrated analysis set; MTC: medullary thyroid cancer; n: number of patients within category; NSCLC: non-small cell lung cancer; PAS: primary analysis set; RET: rearranged during transfection; SAS: supplemental analysis set; vande: vandetanib. Source: Eli Lilly Data on File (16th December 2019 data cut-off) [53].

Figur 2 Oversikt over innrulling og fordeling av pasienter til ulike analysesett i LIBRETTO-001

Den primære effektvurderingen for RET-fusjonspositiv TC var basert på de første 19 av de 22 innrullerte pasientene som hadde mottatt tidligere systemisk behandling annet enn radioaktivt jod.

LIBRETTO-001 var en enarmet studie, og Eli Lilly estimerte relativ effekt sammenliknet med komparator basert på en naiv indirekte sammenlikning. Dette beskrives videre i kapittel 2.1.2.

### 2.1.1.1 Pasientkarakteristika LIBRETTO-001

Den RET-fusjonspositive TC populasjonen fra LIBRETTO-001 (n=27) utgjøres av de 19 første innrullerte pasientene med tidligere gjennomgått systemisk behandling (kohort 1), samt de 8 behandlingsnaive TC pasientene innrullert i studiens kohort 2. De behandlingsnaive pasientene omfattes ikke av den godkjente indikasjonen og er derfor ikke umiddelbart relevante for denne metodevurderingen. Grunnlinjedemografi og histologisk subtype er presentert for den primære analysepopulasjonen (n=19) (Tabell 2). De fleste sykdomskarakteristika ble imidlertid innsendt kun for den totale TC populasjonen, og er dermed presentert for disse (n=27) (Tabell 3).

Median alder for den primære analysepopulasjonen var 54 år (variasjon 25 til 88 år) og 21 % (n=4) var over 75 år ved inklusjon. Hovedandelen pasienter var hvite (73,7%) og hadde ECOG-funksjonsstatus 0-1 (89,5 %). Totalt 52,6% var kvinner og 89,5% hadde aldri røykt. Alle pasientene hadde metastatisk sykdom ved inklusjon. Pasientene hadde mottatt median 4 tidligere systemiske behandlinger (variasjon 1-7), inkludert radioaktivt jod 84,2%, MKI 78,9% og annen systemisk behandling 42.1%. Tidligere behandlinger for den totale TC populasjonen er presentert i Tabell 4.

Tabell 2 Histologi for RET fusjon-positive, tidligere behandlede TC pasienter i LIBRETTO-001

<b>Histology, n (%)</b>	<b>Previously treated<sup>a</sup> N=19</b>
<b>Papillary</b>	<b>13 (68.4)</b>
<b>Poorly differentiated</b>	<b>3 (15.7)</b>
<b>Anaplastic</b>	<b>2 (10.5)</b>
<b>Hürthle cell</b>	<b>1 (5.3)</b>

<sup>a</sup>≥1 systemic therapy in addition to RAI, Abbreviations: RAI: radioactive iodine; RET: rearrange during transfection, 16th December 2019 data cut-off.

Tabell 3 Grunnlinje sykdomskarakteristika for RET fusjon-positive TC pasienter (tidligere behandlede og behandlingsnaive) i LIBRETTO-001

<b>RET fusion-positive TC, N=27</b>	
<b>Stage at diagnosis, n (%)</b>	
I–IIIC	1 (3.7)
IV	16 (59.3)
IVA	0
IVB	1 (3.7)
IVC	8 (29.6)
Missing	1 (3.7)
<b>Time from diagnosis, months</b>	
Median	92.30
Range	2.6–401.7
<b>Time from diagnosis of metastatic disease, months</b>	
Median	53.10
Range	1.9–344.9
<b>At least 1 measurable lesion by investigator, n (%)</b>	
Yes	26 (96.3)
No	1 (3.7)
<b>Sum of diameters at baseline by investigator, mm</b>	
Median	54.0
Range	11.0–156.4
<b>CNS metastases at baseline by investigator, n (%)</b>	
Yes	7 (25.9)
No	20 (74.1)

Abbreviations: CNS: central nervous system; RET: rearrange during transfection, 16th December 2019 data cut-off



*Tabell 4 Tidligere behandlinger for RET fusjon-positive TC pasienter (tidligere behandlede og behandlingsnaive) i LIBRETTO-001*

Characteristic	RET fusion-positive TC N=27
Received prior systemic therapy, n (%)	
Yes	27 (100.0)
No	0
Type of prior systemic therapy, n (%)	
MKI	15 (55.6)
Cabozantinib	1 (3.7)
Vandetanib	1 (3.7)
Sorafenib	7 (25.9)
Lenvatinib	8 (29.6)
Other MKIs	5 (18.5)
Chemotherapy	4 (14.8)
Platinum chemotherapy	1 (3.7)
Radioactive iodine	24 (88.9)
Anti-PD1/PD-L1 therapy	3 (11.1)
Taxane chemotherapy	3 (11.1)
Other systemic therapy	8 (29.6)
Number of prior systemic regimens, n (%)	
0	0
1–2	11 (40.7)
≥3	16 (59.3)
Prior systemic regimens	
Median	3.0
Range	1–7
Best response to last systemic treatment, n (%)	
Partial response	2 (7.4)
Stable disease	7 (25.9)
Progressive disease	8 (29.6)
Not Evaluated	10 (37.0)
Unknown	0
Prior radiotherapy, n (%)	15 (55.6)
Prior cancer-related surgery, n (%)	25 (92.6)

Abbreviations: RAI: radioactive iodine; RET: rearrange during transfection, 16th December 2019 data cut-off

### 2.1.1.2 Resultater fra LIBRETTO-001

#### Effekt

##### Primært endepunkt:

Det primære effektendepunktet var objektiv respons rate (ORR), definert som andelen pasienter med beste totale 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 ORR for tidligere behandlede pasienter med RET fusjon-positiv TC i LIBRETTO-001.

	Previously treated <sup>b</sup> N=19
<b>No. of eligible patients<sup>a</sup>, n</b>	<b>19</b>
<b>Best overall response, n (%)</b>	
<b>Complete response</b>	<b>1 (5.3)</b>
<b>Partial response</b>	<b>14 (73.7)</b>
<b>Stable disease</b>	<b>4 (21.1)</b>
<b>Progressive disease</b>	<b>0</b>
<b>Not evaluable</b>	<b>0</b>
<b>Objective response rate (CR+PR)</b>	
<b>n (%)</b>	<b>15 (78.9)</b>
<b>95% CI</b>	<b>(54.5, 93.9)</b>

<sup>a</sup>Eligible patients include all patients in the analysis set who have the opportunity to be followed for at least 6 months from the first dose of selpercatinib to the data cut-off date (per RET-mutant MTC SAP), i.e., all patients treated on or before 17<sup>th</sup> December 2018. <sup>b</sup>≥1 systemic therapy in addition to RAI. Abbreviations: CI: confidence interval; CR: complete response; PR: partial response; RAI: radioactive iodine. 16th December 2019 data cut-off.

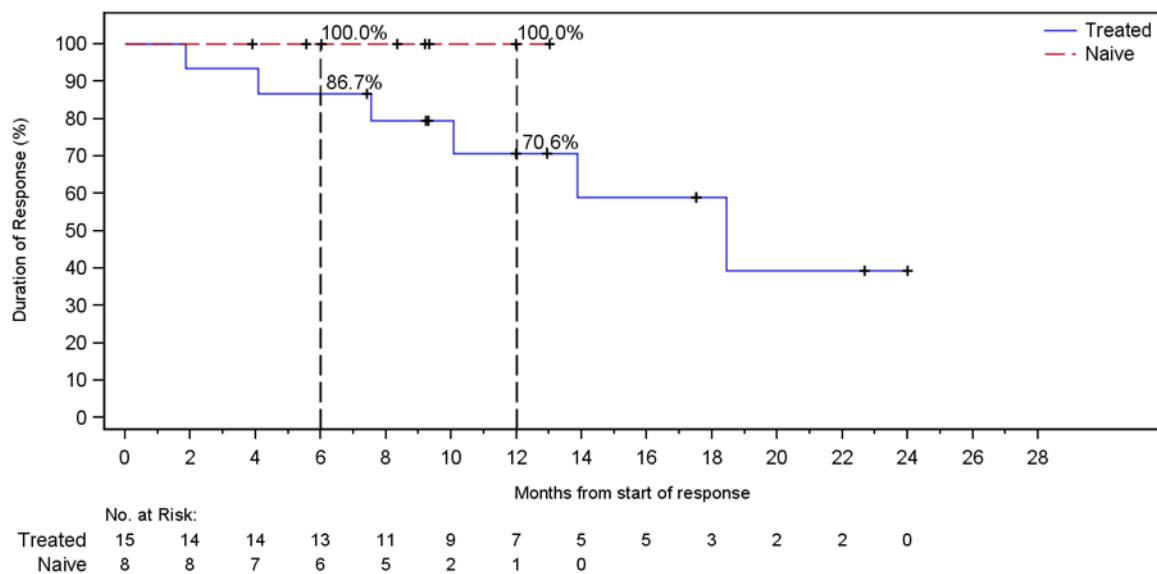
##### Sekundære endepunkter:

**Responsvarighet (DOR):** Ved data-kutt 16 desember 2019 var median oppfølgingstid for tidligere behandlede RET-fusjonspositive TC pasienter 20,3 måneder og 40% av pasientene hadde hatt en hendelse. Responsvarighet er vist i Tabell 6 og Figur 3.

Tabell 6 Responsvarighet for pasienter med tidligere behandlet RET-fusjonspositiv TC i LIBRETTO-001.

	Previously treated <sup>a</sup> N=19
<b>Responders</b>	<b>15</b>
<b>Reason censored (n, %)</b>	
<b>Alive without documented disease progression</b>	<b>8 (53.3)</b>
<b>Discontinued from study without documented PD</b>	<b>1 (6.7)</b>
<b>Duration of response (months)</b>	
<b>Median</b>	<b>18.43</b>
<b>95% CI</b>	<b>7.6, NE</b>
<b>Minimum, maximum</b>	<b>1.9*, 24.0*</b>
<b>Rate (%) of duration of response</b>	
<b>6 months or more</b>	<b>86.7</b>
<b>95% CI</b>	<b>56.4, 96.5</b>
<b>12 months or more</b>	<b>70.6</b>
<b>95% CI</b>	<b>38.7, 88.0</b>
<b>Duration of response follow-up (months)</b>	
<b>Median</b>	<b>17.51</b>
<b>25th, 75th Percentiles</b>	<b>12.0, 22.7</b>
<b>Observed duration of response (n, %)</b>	
<b>&lt;6 months</b>	<b>2 (13.3)</b>
<b>≥6 to 12 months</b>	<b>6 (40.0)</b>
<b>≥12 to 18 months</b>	<b>4 (26.7)</b>
<b>≥18 to 24 months</b>	<b>3 (20.0)</b>
<b>Response status (n, %)</b>	
<b>Disease progression</b>	<b>4 (26.7)</b>
<b>Died (no disease progression beforehand)</b>	<b>2 (13.3)</b>
<b>Censored</b>	<b>9 (60.0)</b>

<sup>a</sup>≥1 systemic therapy in addition to RAI. '\*' denotes where some data have been censored. Abbreviations: CI: confidence interval; NE: not evaluable; PD: disease progression; RAI: radioactive iodine. 16th December 2019 data cut-off.



Figur 3 Kaplan-Meier kurve for DOR basert på komitévurdering for tidligere behandlede og behandlingsnaive RET fusjonspositiv TC pasienter, 16. desember 2019 data-kutt.

### Progresjonsfri overlevelse (PFS):

Ved data-kutt 16 desember 2019, var median PFS 20,07 måneder og 33,3% av pasientene hadde hatt en PFS hendelse; median oppfølgingstid på 13,7 måneder. PFS-data er presentert i Tabell 7.

Tabell 7 PFS for tidlige behandlede RET-fusjonspositive TC pasienter i LIBRETTO-001

	Previously treated <sup>b</sup> N=19
No. of eligible patients <sup>a</sup> , n	19
<b>Reason censored (n, %)</b>	
Alive without documented disease progression	10 (52.6)
Subsequent anti-cancer therapy or cancer related surgery without documented PD	0
Discontinued from study without documented PD	1 (5.3)
<b>Duration of progression-free survival (months)</b>	
Median	20.07
95% CI	9.4, NE
Minimum, maximum	3.5*, 24.7*
<b>Rate (%) of progression-free survival</b>	
6 months or more	94.7
95% CI	68.1, 99.2
12 months or more	64.4
95% CI	37.0, 82.3
<b>Duration of follow-up (months)</b>	
Median	13.73
25th, 75th Percentiles	11.0, 24.6
<b>Observed duration of progression-free survival (n, %)</b>	
<6 months	2 (10.5)
≥6 to 12 months	9 (47.4)
≥12 to 18 months	3 (15.8)
≥18 to 24 months	2 (10.5)
≥24 months	3 (15.8)
<b>Progression status (n %)</b>	
Disease progression	5 (33.3)
Died (no prior disease progression)	0
Censored	10 (66.7)

<sup>a</sup> Eligible patients include all patients in the analysis set who can be followed for at least 6 months from the first dose of selipercatinib to the data cut-off date (per RET-mutant MTC SAP), i.e., all patients treated on or before 17th December 2018. <sup>b</sup> ≥1 systemic therapy in addition to RAI. '\*' denotes where some data have been censored. Abbreviations: CI: confidence interval; NE: not estimable; PD: progressive disease; RAI: radioactive iodine. 16th December 2019 data cut-off.

### Overlevelse (OS):

Ved data-kutt 16 desember 2019 var kun 21 % av hendelsene nådd ved en median oppfølgingstid på 19,5 måneder. OS-data er presentert i Tabell 8.

Tabell 8 OS for tidligere behandlede RET-fusjonspositive TC pasienter i LIBRETTO-001

	Previously treated <sup>a</sup> N=19
<b>Duration of Overall Survival (months)</b>	
Median	NE
95% CI	15.5, NE
Minimum, Maximum	6.7*, 27.3*
<b>Rate (%) of Overall Survival</b>	
12 months or more	94.4
95% CI	66.6, 99.2
<b>Duration of Follow-up (months)</b>	
Median	19.48
25th, 75th Percentiles	12.4, 24.8
<b>Survival Status (n, %)</b>	
Dead	4 (21.1)
Alive	15 (78.9)

a≥1 systemic therapy in addition to RAI. '\*' denotes where some data have been censored. Abbreviations: CI: confidence interval; NE: not estimable; RAI: radioactive iodine. 16th December 2019 data cut-off.

### Sikkerhet

Sikkerhetsdata er summert basert på det totale sikkerhetsanalysesettet (**OSAS, N = 702**) som inkluderer samtlige pasienter innrullert i LIBRETTO-001 og som mottok minst en dose av selpercatinib, uavhengig av tumor type og tidligere behandling (Tabell 9).

Tabell 9 Oppsummering av sikkerhet

	Overall population (N = 702)
<b>Any AE, n (%)</b>	
All	695 (99.0)
Related to selpercatinib	640 (91.2)
<b>Grade 3 or 4 AE, n (%)</b>	
All	395 (56.3)
Related to selpercatinib	207 (29.5)
<b>AE leading to treatment discontinuation, n (%)</b>	
All	37 (5.3)
Related to selpercatinib	14 (2.0)
<b>SAE, n (%)</b>	
All	234 (33.3)
Related to selpercatinib	54 (7.7)

---

 Fatal AE (none related to selpercatinib)

21 (3.0)

---

 Abbreviations: AE: adverse event; RET rearranged during transfection; SAE: serious adverse event.

Bivirkninger av Grad 3 eller 4 ble rapportert i >50 % av pasientene (Tabell 10). De vanligste bivirkningene var hypertensjon (17,5%), økning i ALAT (9,1%) eller ASAT (7,4%) og hyponatremi (5,1%).

Tabell 10 Grad 3–4 bivirkninger i 2 % eller flere av pasientene

Preferred term	Overall population (N = 702)	Related to selpercatinib (overall population) (N = 702)
1 or more Grade 3–4 AEs	395 (56.3)	207 (29.5)
Hypertension	123 (17.5)	79 (11.3)
ALAT increased	64 (9.1)	52 (7.4)
ASAT increased	52 (7.4)	40 (5.7)
Hyponatraemia	36 (5.1)	3 (0.4)
Lymphopenia	29 (4.1)	8 (1.1)
ECG QT prolonged	28 (4.0)	19 (2.7)
Diarrhoea	24 (3.4)	10 (1.4)
Pneumonia	21 (3.0)	0
Thrombocytopenia	18 (2.6)	14 (2.0)
Dyspnoea	16 (2.3)	0
Neutropoenia	15 (2.1)	9 (1.3)
Hypocalcaemia	14 (2.0)	2 (0.3)
Hypophosphatemia	14 (2.0)	2 (0.3)

Abbreviations: AE: adverse event; ALAT: Alanine aminotransferase; ASAT: Aspartate aminotransferase; ECG: electrocardiogram; NR: not reported; RET rearranged during transfection.

### Behandlingsvarighet og dosering

Dosereduksjon og doseopphold er beskrevet basert på OSAS (n=702) og forekom hos 32,8 % respektive 58,7 % av pasientene, hvorav majoriteten var pga. bivirkninger. Totalt 19,7 % av pasientene hadde en doseøkning under studien.

Tabell 11 Selperkatiniib dose modifiseringer (Sikkerhetsanalysesettet)

	Overall population (N = 702)
<b>Dose reduction, n (%)</b>	
Any	230 (32.8)
For AE	217 (30.9)
Intra-patient dose Escalation	1 (0.1)
For other reason	26 (3.7)
<b>Dose interruption, n (%)</b>	
Any	412 (58.7)
For AE	363 (51.7)
For other reason	108 (15.4)
<b>Dose increase, n (%)</b>	
Any	138 (19.7)
Intra-patient escalation <sup>a</sup>	64 (9.1)
Re-escalation <sup>b</sup>	60 (8.5)
Other reason	27 (3.8)

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

### Helserelatert livskvalitet

Pasientrapporterte data (EORTC QLQ-C30) ble samlet inn som et eksplorativt endepunkt i LIBRETTO-001. Data ble samlet før første selperkatiniib dose, ved start av hver 4-ukers behandlingsyklus og ved avslutning av behandlingen (end-of-treatment visit). Ved data-kutt 16. Desember 2019 fans det ingen tilgjengelige data fra pasienter med RET-fusjonspositiv TC. EQ-5D data ble ikke samlet inn i LIBRETTO-001 studien.

#### 2.1.1.3 Legemiddelverkets vurdering av LIBRETTO-001

LIBRETTO-001 var en ukontrollert, åpen, fase I/II multikohort studie, der kohort 1 inkluderte relevant populasjon for denne metodevurderingen. Effektdataene er basert på 19 RET fusjons-positive TC pasienter innrullert og behandlet med selperkatiniib i andre eller senere linje.

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 TC 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 begrensede pasientantallet kombinert med det åpne, ukontrollerte studiedesignet og kort oppfølgingstid. Dette er særlig problematisk da TC



populasjonen er en heterogen gruppe, der ulike kliniske og biologiske karakteristika kan ha betydelse for det kliniske sykdomsforløpet. Videre omfatter den godkjente indikasjonen kun de med RET fusjon-positiv sykdom (ca. 5-40% av alle tilfeller med TC). Det naturlige sykdomsforløpet for disse pasientene er ikke vel dokumentert, og det er per i dag ikke klart hvorvidt RET fusjoner har en prognostisk betydelse i denne indikasjonen.

**Pasientpopulasjonen** i studien var forenelig med pasienter med avansert sykdom, median antall tidligere systemiske behandlingslinjer var 4 (inkludert radioaktivt jod) og alle pasientene hadde metastasert sykdom. Majoriteten av pasientene i studien hadde ECOG status 0-1 (89.5%). Det er 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.

Til tross for krav om tidligere gjennomgått behandling med sorafenib eller lenvatinib, hadde ca. 20% (n=4) av pasientene ikke mottatt MKI, 7 pasienter hadde fått sorafenib og 8 pasienter hadde fått lenvatinib. I klinisk praksis antas det at selperkatnib vil gis iht. godkjent indikasjon, dvs. kun til pasienter tidligere behandlet med sorafenib og/eller lenvatinib.

Representativiteten av studiepopulasjonen for norsk klinisk praksis kan ikke vurderes pga. det begrensede pasientantallet og manglende data på RET-status fra norske pasienter.

### 2.1.2 Studier som pågår

Den pivotale effektstudien, LIBRETTO-001, pågår fremdeles og Eli Lilly oppgir at planlagt sluttdato er november 2023. Oversikt over andre pågående studier med selperkatnib er presentert i Tabell 12.

*Tabell 12 Oversikt over pågående studier med selperkatnib.*

Study title	Study description
LIBRETTO-321	A Phase 2 Study of Oral Selpercatinib (LOXO-292) in Patients With Advanced Solid Tumors, Including Rearranged in Transfection (RET) Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer and Other Tumors With RET Activation
LIBRETTO-121	A Study of Oral selpercatinib in Paediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumours.
LIBRETTO-531	A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer.
LIBRETTO-431	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer.

### **2.1.3 Indirekte sammenlikninger**

Eli Lilly identifiserte DECISION (9) og SELECT (10) som relevante komparatorstudier basert på et systematisk litteratursøk beskrevet i appendiks 1. Førstelinjebehandling av differensiert TC vil være sorafenib eller lenvatinib, og Eli Lilly mente at disse legemidlenes bivirkningsprofil medfører at få pasienter vil fullføre behandling med lenvatinib i førstelinje og sorafenib i andrelinje. Eli Lilly valgte derfor beste støttebehandling (BSC) som komparator for selperkatinib i andrelinjebehandling av TC med RET-fusjon.

Det var tilgjengelig pasientnivådata fra 19 pasienter med RET-fusjonspositiv tidligere behandlet TC fra LIBRETTO-001 kohort 1. En uankret indirekte sammenlikning var eneste alternativ for en justert indirekte sammenlikning da LIBRETTO-001 var enarmet. I tabellen under er grunnlinje pasientkarakteristika fra kohort 1 i LIBRETTO-001, DECISION og SELECT gjengitt.

Tabell 13 Grunnlinje pasientkarakteristika fra kohort 1 i LIBRETTO-001, DECISION og SELECT

Characteristic	LIBRETTO-001 (pretreated <i>RET</i> - fusion positive thyroid cancer)	SELECT (ITT)		DECISION (ITT)	
		Selpercatinib N=19	Lenvatinib N=261	Placebo N=131	Sorafenib N=207
Median age, years (minimum to maximum)	54 (25 to 88)	64	61 (21 to 81)	63 (24 to 82)	63 (30 to 87)
Number (%) male	9 (47.4)	125 (47.9)	75 (57.3)	104 (50.2)	95 (45.2)
Race/Ethnicity					
White	14 (73.7)	208 (79.7)	103 (78.6)	123 (59.4)	128 (61.0)
Black or African American	1 (5.3)	4 (1.5)	4 (3.1)	6 (2.9)	5 (2.4)
Asian	NR	46 (17.6)	24 (18.1)	47 (22.7)	52 (24.8)
Other	2 (10.5)	3 (1.2)	0	2 (1.0)	2 (1.0)
Missing or uncodeable	2 (10.5)	NA	NA	29 (14.0)	23 (11.0)
Region, n (%)					
Europe	0	131 (50.2)	64 (48.9)	124 (59.9)	125 (59.5)
North America	18 (94.7)	77 (29.5)	39 (29.8)	36 (17.4)	36 (17.1)
Other	1 (5.3)	53 (20.3)	28 (21.4)	47 (22.7)	49 (23.3)
Median time from initial diagnosis, months (range)	94.10 (2.6 to 401.7)	66 (0.4 to 573.6)	73.9 (6.0 to 484.8)	66.2 (3.9 to 362.4)	66.9 (6.6 to 401.8)
ECOG performance status, n (%)					
0	5 (26.3)	144 (55.2)	68 (51.9)	130 (62.8)	129 (61.4)
1	12 (63.2)	104 (39.8)	61 (46.6)	69 (33.3)	74 (35.2)
2	2 (10.5)	12 (4.6)	2 (1.5)	7 (3.4)	6 (2.9)
Not available	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
Histology, n (%)					
Papillary	13 (68.4)	132 (50.6)	68 (51.9)	118 (57.0)	119 (56.7)
Poorly differentiated	3 (15.7)	28 (10.7)	19 (14.5)	24 (11.6)	16 (7.6)
Follicular, not Hürthle cell	0	53 (20.3)	22 (16.8)	13 (6.3)	19 (9.0)
Hürthle cell	1 (5.3)	48 (18.4)	22 (16.8)	37 (17.9)	37 (17.6)
Other	2 (10.5)	48 (18.4)	0	2 (1.0)	5 (2.4)
Missing or non-diagnosed		0	0	13 (6.3)	14 (6.7)
Metastases, n (%)					
Locally advanced	0	4 (1.5)	0	7 (3.4)	8 (3.8)
Distant	19 (100)	257 (98.5)	131 (100)	200 (96.6)	202 (96.2)
Prior MKI/TKI therapy	15 (78.9)	66 (25.3)	27 (20.6)	0	0

Abbreviations: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to treat; MKI: Multikinase inhibitors; NA: Not applicable; NR: Not reported; TKI: Tyrosine kinase inhibitor

Source: Wirth et al. (2020)<sup>21</sup>, TA535 Assessment Report<sup>43</sup> (Table 11); Source (16 December 2019 Data Cut-off): Table 14.2.2.

Fra studiene DECISION og SELCET var det tilgjengelig OS og PFS for pasienter i komparatorarmene som fikk BSC. Pasientene i de to studiene var imidlertid hovedsakelig behandlingsnaive, og resultater for RET-fusjonspositive pasienter var ikke tilgjengelig. Det var forskjeller i fordeling av ECOG-status mellom studiene, og behandlingsbytte var tillatt ved progresjon i både DECISION og SELECT. Basert på svært lav utvalgsstørrelse fra LIBRETTO-001 kohort 1 (n=19), manglende matchingsmulighet med hensyn på linje og RET-fusjonsstatus, valgte Eli Lilly å gjøre en naiv indirekte sammenlikning. Videre ville det ikke være mulig å matche pasienter med TC i kohort 1 fra LIBRETTO-001 med sorafenib-behandlede pasienter i studien de identifiserte som relevant da disse var hovedsakelig behandlingsnaive og uten kjent RET-fusjonsstatus.

Tabellen under viser median PFS og PFS-rater ved ulike tidspunkt fra kohort 1 i LIBRETTO-001, DECISION og SELECT samt hasard ratio for PFS fra DECISION og SELECT.

Tabell 14 PFS fra kohort 1 i LIBRETTO-001, DECISION og SELECT

	Pretreated			Intention-to-treat			
	LIBRETTO-001	SELECT		DECISION		SELECT	
	Selpercatinib (N=19)	Lenvatinib (N=66)	Placebo (N=27)	Sorafenib (N=207)	Placebo (N=210)	Lenvatinib (N=261)	Placebo (N=131)
<b>Median PFS</b> (95% CI), months	20.07 (9.4, NE)	15.1 (8.8, NE)	3.6 (1.9, 3.7)	10.8	5.8	18.3 (15.1, NE)	3.6 (2.2, 3.7)
HR (95% CI)		0.22 (0.12, 0.41)		0.59 (0.45–0.76)		0.21 (0.14, 0.31) <sup>a</sup>	
p-value		<0.0001		<0.0001		<0.001	
<b>PFS Rate (%) (95% CI)</b>							
<b>6 months</b> (95% CI)	94.7 (68.1, 99.2)	NR		NR	NR	77.5 (71.7–82.3)	25.4 (18.0–33.6)
<b>12 months</b> (95% CI)	64.4 (37.0, 82.3)	NR		NR	NR	63.0 (56.5–68.9)	10.5 (5.7–16.9)
<b>18 months</b> (95% CI)	NR	NR		NR	NR	51.1 (43.3–58.3)	3.8 (1.1–9.2)
<b>24 months</b> (95% CI)	NR	NR		NR	NR	44.3 (35.1–53.1)	NE

Abbreviations: CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; NR: Not reported; PFS: Progression-free survival

Sources: Schlumberger *et al* (2015).<sup>1</sup>

Tabellen under viser median OS og OS-rater ved ulike tidspunkt fra kohort 1 i LIBRETTO-001, DECISION og SELECT.

Tabell 15 OS fra kohort 1 i LIBRETTO-001, DECISION og SELECT

	LIBRETTO-001	SELECT		DECISION	
	Selpercatinib (Previously treated) N=19	Lenvatinib (ITT) N=261	Placebo (ITT) N=131	Sorafenib (ITT) N=207	Placebo (ITT) N=210
Median OS (95% CI), months	NR (15.5, NE)	*NE (22.0–NE)	*NE (14.3–NE)	NR	NR
HR (95% CI)	NE	0.62 (0.40–1.00; p=0.05)		0.80 (0.54, 1.19; p=0.14)	
<b>OS Rate (%)</b>					
6 months (95% CI)	NR	*90.7 (86.4–93.7)	*85.3 (78.0–90.4)	NR	NR
12 months (95% CI)	94.4 (66.6, 99.2)	*81.6 (76.2–85.8)	*70.0 (57.1–79.7)	NR	NR
18 months (95% CI)	NR	72.3 (65.7–77.9)	63.0 (44.3–76.9)	NR	NR
24 months (95% CI)	NR	58.2 (46.0–68.6)	NE	NR	NR

\*RPSFT adjusted, ITT population

Abbreviations: CI: confidence interval; HR: hazard ratio; NR: not reached; NE: not estimable; OS: overall survival; PFS: progression free survival. Sources: Brose *et al.* (2014)<sup>2</sup>, Schlumberger *et al.* (2015)<sup>1</sup>

Tabellen under viser ORR fra de tre studiene.

Tabell 16 ORR fra kohort 1 i LIBRETTO-001, DECISION og SELECT

	LIBRETTO-001	SELECT				DECISION	
	Selpercatinib (pretreated subgroup) N=19	Lenvatinib (Pretreated) N=66	Placebo (Pretreated) N=27	Lenvatinib (ITT) N=261	Placebo (ITT) N=131	Sorafenib (ITT) N=196	Placebo (ITT) N=201
<b>Objective response rate</b>							
n (%)	15 (78.9)	41 (62.1)	1 (3.7)	169 (64.8)	2 (1.5)	24 (12.2)	1 (0.5)
95% CI	(54.5, 93.9)	(50.4, 73.8)	(0.0, 10.8)	NR	NR	NR	NR

Abbreviations: CI: Confidence interval; NE: Not estimable; NR: Not reported

Sources: Brose *et al.* (2014)<sup>2</sup>, Schlumberger *et al.* (2015)<sup>1</sup>

Oversikt med sammenstilling av uønskede hendelser og andre relevante bivirkninger eller helsesrelatert livskvalitet er ikke gjengitt.

### 2.1.3.1 Legemiddelverkets vurdering av indirekte sammenlikninger

Fordi LIBRETTO-001 var enarmet, var det ikke mulig å få estimater på relativ effekt direkte fra studien for noen endepunkter. Eli Lillys valg av komparator BSC er ikke henhold til norske behandlingsretningslinjer der det foreløpig praktiseres behandling i førstelinje med lenvatinib, andrelinje med sorafenib (eller lenvatinib om ikke brukt i førstelinje) og tredjelinje med vandetanib.

Basert på definert PICOS i litteratursøket ble kun DECISION (9) og SELCET (10) inkludert for en egnethetsvurdering. To enarmede studier ble ekskludert fordi de var enarmede, til tross for at enarmede studier var definert som inkludert type studiedesign i henhold til PICOS for litteratursøket. Det er derfor uklart hvorfor studien til Ahmed et al 2011 (11) og studien til Hong et al (12) ble ekskludert.

Antall pasienter fra LIBRETTO-001 kohort 1 med TC i andrelinje er kun 19 pasienter. Siden studien er enarmet, er det kun populasjonsjusterte matching (MAIC)- eller regresjonsbaserte (STC) uankrede analyser som er teknisk mulig å gjennomføre. Slike analyser (MAIC) medfører som regel reduksjon i effektiv utvalgsstørrelse fordi populasjonene i studiene som inngår ikke er fullstendig overlappende. Med så lavt pasientantall i utgangspunktet vil en slik analyse være uegnet for kvantifisering av relativ effekt som videre må ekstrapoleres over en livstidshorisont i en helseøkonomisk kostnad-per QALY analyse.

Uankrede analyser som dette antar at alle effektmodifiserende og prognostiske faktorer er kontrollert for hvilket er svært vanskelig å etterprøve og lite sannsynlig i praksis. I dette tilfellet er RET-fusjonsstatus ukjent i komparatorstudiene. Dessuten inkluderte komparatorstudiene hovedsakelig behandlingsnaive pasienter. Antagelsene er dermed ikke oppfylt. Ingen andre studier identifisert i litteratursøket rapporterte resultater fra RET-fusjonspositiv subgruppe.

Naive (ujusterte) indirekte sammenlikninger kombinerer studiedata som om de kommer fra en og samme studie. Grunnleggende antagelser som similaritet, homogenitet og "conditional constancy of absolute effects" må være oppfylt, hvilket ikke er tilfelle i denne saken, som beskrevet i forrige avsnitt. Det er videre også en meget stor begrensning i datamaterialet da det kun omfatter 19 pasienter i intervensjonen. Legemiddelverket godtar ikke slike naive indirekte sammenlikninger som grunnlag for ekstrapolering av relativ effekt i en helseøkonomisk kostnad-per QALY analyse.

*Legemiddelverket vurderer at det med tilgjengelige studiedata for selperkatib fra kohort 1 i LIBRETTO-001 ikke er mulig å kvantifisere relativ effekt mot komparator for tidligere behandlede pasienter med RET-fusjonspositiv TC.*

#### **2.1.4 Legemiddelverkets vurdering av effektdata**

**Det primære utfallsmålet (ORR)** er standard for ukontrollerte onkologistudier. Responser ble vurdert av en uavhengig evalueringskomité (IRC), noe som minsker risikoen for bias forbundet med det åpne studiedesignet. ORR var 79 %, med 10 % (n=2) komplette responser. Median respons varighet var 18,4 måneder. Dette anses å være klinisk relevant i målpopulasjonen. Det noteres at responsraten på siste tidligere behandlingslinje i den totale TC populasjonen (behandlingsnaive og tidligere behandlede) kun var 7%. Dette er betydelig lavere enn responsraten rapportert for selperkatib og kan støtte den kliniske relevansen av den antitumorale aktiviteten observert i studiepopulasjonen. Tolkningen av resultatene vanskeligjøres imidlertid av det begrensede pasientantallet, manglende data på tidligere responser hos ca. 37 % av pasientene og manglende intraindividuelle sammenlikninger av responsvarighet. Data på PFS og OS var umodne, med respektive 33 % og 21% av hendelsene nådd ved data-kutt. Median PFS var 20 måneder og median OS kunne ikke estimeres ved en median oppfølgingstid på 19,5 måneder. Det er

dermed usikkerhet knyttet til i hvor stor grad responsratene observert med selperkatiniib 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.

**Relativ effekt** av selperkatiniib kan ikke kvantifiseres sammenliknet med hverken sorafenib, lenvatinib eller BSC (se kapittel 2.1.3). Populasjonen av pasienter i de to komparatorstudiene skiller seg fra LIBRETTO-001 på flere karakteristika. Pasientene i kohort 1 i LIBRETTO-001 var yngre og en mindre andel pasienter hadde FTC og Hürthle-celle karsinom, faktorer som er prognostisk gunstige. Samtidig inkluderte LIBRETTO-001 studien utelukkende pasienter behandlet i andre eller senere linje med da betydelig lengre tid fra diagnose til behandling, flere pasienter i ECOG 1-2 og flere pasienter med CNS metastaser, faktorer som er forbundet med en dårligere prognose. Kanskje mest viktig er det at LIBRETTO-001 studien utelukkende inkluderte RET-fusjonspositive pasienter, mens denne var ukjent i komparatorstudiene. Da selperkatiniib er målrettet behandling mot RET-fusjonspositiv TC er det også rimelig å anta at responsen hos den aktuelle pasientpopulasjonen med RET-fusjonspositiv TC ved behandling med selperkatiniib kan være bedre enn ved ingen behandling (BSC). Det er derimot ikke mulig å anslå størrelsen på effektforskjellen. Hvorvidt selperkatiniib vil gi bedre respons som kan gi økt overlevelse sammenliknet med annen aktiv behandling som sorafenib og lenvatinib er ikke mulig å vurdere med de tilgjengelige dataene.

## 2.2 KONKLUSJON

Det er ikke utført kontrollerte fase III studier med selperkatiniib ved avansert RET-fusjonspositiv TC, og betinget markedsføringstillatelse ble gitt på bakgrunn av resultater fra en enarmet fase II studie. Pasientgruppen i andrelinje er antatt å være liten. Litteraturen fra andre land tilsier at andelen RET-fusjonspositive pasienter utgjør om lag 5-40 % av TC pasientene, men denne andelen er ikke kjent i norsk klinisk praksis.

Relativ effekt mot andre relevante terapier kan ikke etableres fordi det er mangel på relevante studier hvor RET-fusjonsstatus er kjent og antallet pasienter med RET-fusjonspositiv TC fra LIBRETTO-001 er svært lavt.

Legemiddelverket har ikke gått videre med den helseøkonomiske analysen innsendt av Eli Lilly der selperkatiniib sammenlignes med BSC fordi det mangler pålitelige data om relativ effekt. Legemiddelverket har derfor ikke validert eller godtatt den innsendte helseøkonomiske modellen eller inputdata som er brukt i innsendt modell.

Den innsendte helseøkonomiske modellen kan være relevant, men har begrenset nytteverdi siden estimater på relativ effekt ikke er etablert. Uten troverdige anslag på relativ effekt kan vi ikke anslå merkostnad per vunnet QALY. Legemiddelverket kan derfor ikke kunnet estimere hvorvidt kostnadene

ved å innføre behandling med selperkatnib står i et rimelig forhold til nytten når behandlingen sammenlignes med behandling med BSC eller sorafenib for pasienter som har progrediert etter standardbehandling i førstelinje.



### 3 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

Budsjettvirkningene er basert på antagelser gjort av Eli Lilly, i et scenario der selperkatiniib fortrenger behandling med sorafenib. 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 ev. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – til behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib.
- 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

Eli Lilly sendte opprinnelig et estimat på at ca. 30 pasienter var aktuelle for behandling med selperkatiniib for aktuell indikasjon årlig. Legemiddelverket bemerket at dette anslaget synes å være veldig høyt, så Eli Lilly sendte et oppdatert estimat. Det er som følger:

- Av de 488 nydiagnostiserte pasientene med skjoldbruskkjertelkreft (TC) i 2020, var det 164 som hadde avansert (regional spredning + fjernmetastase) type iht. Kreftregisterets Statistikkbank (13).
- Siden kreftregisteret ikke har data for andelen av de ulike subtypene av skjoldbruskkjertelkreft, har Eli Lilly brukt informasjon fra en nettside av Cancer Research som rapporterer at 90 % av alle med differensiert skjoldbruskkjertelkreft har papillær skjoldbruskkjertelkreft (PTC) (14).
- Basert på et snitt av hva som er rapportert i litteraturen (5 % - 40 %) (2-4), har Eli Lilly videre antatt av 25 % av de med PTC er RET-fusjonspositive, som utgjør at 37 pasienter med RET-fusjonspositivitet er aktuelle for førstelinjebehandling.
- Basert på innspill fra en klinisk ekspert Eli Lilly har kontaktet, er ca. 4 pasienter med RET-fusjonspositiv TC aktuelle for andrelinjesbehandling årlig.

Eli Lillys anslag på 4 pasienter per år samsvarer med klinikerens Legemiddelverket har kontaktet, som mener at det er rimelig med et anslag på 2-5 pasienter per år for aktuell indikasjon. Legemiddelverket velger å bruke estimatet fra klinikerens om at 2-5 pasienter per år er aktuelle for behandling år 1-5 etter en eventuell innføring av metoden.

Eli Lilly har antatt at komparatoren for analysen er beste støttebehandling (BSC), og at pasientene mottar ingen behandling i scenariet der metoden ikke blir anbefalt for bruk. Legemiddelverket mener imidlertid at pasienter stort sett vil motta sorafenib (Nexavar), dersom selperkatiniib ikke blir innført.

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Retsevmo (selperkatinib) i de første fem årene dersom metoden innføres er presentert i Tabell 17. Dersom Retsevmo (selperkatinib) ikke innføres er antall pasienter som anslått i Tabell 18.

Tabell 17: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med selperkatinib over den neste femårsperioden dersom legemiddelet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Retsevmo (selperkatinib)	2	3	3	4	5
Nexavar (sorafenib)	0	0	0	0	0


Tabell 18: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med selperkatinib over den neste femårsperioden dersom legemiddelet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Retsevmo (selperkatinib)	0	0	0	0	0
Nexavar (sorafenib)	2	3	3	4	5

### 3.2 ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT

For budsjettkonsekvensene er aktuelle legemidler selperkatinib og sorafenib. Pakningene som inngår i budsjettanalysen, er presentert i tabellen under.

Tabell 19: Legemiddelpriser for relevante pakninger per mars 2022.

Legemiddel	Legemiddelform	Styrke	Pakning/ antall	Maks AUP Inkl. mva.	LIS AUP Inkl. mva.
Retsevmo (Selperkatinib)	Kapsler	80 mg	60 stk	81 891	N/A
Retsevmo (Selperkatinib)	Kapsler	40 mg	60 stk	40 964	N/A
Nexavar (sorafenib)	Tablett, filmdrasjert	200 mg	112 stk	37 090	

I innsendt modell for beregning av budsjettvirkninger, har Eli Lilly antatt at komparatoren for analysen er beste støttebehandling (BSC), og at legemiddelkostnadene for komparatoren er lik 0. Siden det er rimelig å anta at de fleste pasientene på andrelinjesbehandling vil motta sorafenib, velger Legemiddelverket å presentere et forenklet kostnadsoverslag basert på fullårskostnader etter anbefalt dosering for selperkatinib og sorafenib i de respektive preparatomtalene (6, 7). Det vil si at dosejustering og seponering ikke er tatt hensyn til i kostnadsestimatene og de beregnede kostnadene kan være høyere enn hva man kan forvente i klinisk praksis. Samtidig tas det ikke hensyn til at pasientene som mottar behandling mottar behandling ut over ett år, noe som fører til lavere kostnader per pasient enn det som kan forventes (grunnet lang hale for behandlingsvarighet). Median behandlingsvarighet for TC-

populasjonen i LIBRETTO ble ikke nådd, så vi vet ikke hvor mange år pasientene vil bli behandlet med selperkatinib. Legemiddelkostnader per pasienter blir som angitt i Tabell 20.

Tabell 20: Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient per år for de to ulike metodene.

Legemiddel	Anbefalt daglig dosering	Daglige kostnader (Maks AUP inkl. mva.)	Årlige kostnader (Maks AUP inkl. mva.)
Retsevmo (selperkatinib)	320 mg	5 459	1 994 053
Nexavar (sorafenib)	800 mg	1 325	483 822

### 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 21.

Tabell 21: 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	3 988 106	5 982 159	5 982 159	7 976 213	9 970 266
Retsevmo (selperkatinib) blir ikke innført	967 644	1 451 466	1 451 466	1 935 288	2 419 109
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>3 020 463</b>	<b>4 530 694</b>	<b>4 530 694</b>	<b>6 040 925</b>	<b>7 551 156</b>

#### 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 7,5 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) det femte budsjettåret. Dersom legemiddelpriser for sorafenib baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.), blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. ■■■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Budsjettberegningene er basert på en antagelse om at behandling med selperkatinib erstatter behandling med sorafenib. 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. I litteraturen varierer andelen RET-fusjonspositive fra 5 til 40 %. Kliniske eksperter anslår at det i Norge vil være 10 % til 15 % som er RET-fusjonspositive. Derom andelen RET-fusjonspositive er høyere enn dette, vil det trolig føre til høyere budsjettkonsekvenser enn beregnet.

#### *Behandlingsvarighet og seponering*

Dosejustering og seponering er ikke tatt med i beregningene, og kostnadene kan derfor være overestimert i forhold til klinisk praksis. Samtidig er heller ikke lengre behandlingsvarighet enn ett år tatt med, noe som kan gi lavere kostnad per pasient i beregningene enn i klinisk praksis.

### **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.

## 4 OPPSUMMERING

---

Legemiddelverket har metodevurdert selperkatiniib som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib.

### Legemiddelverket har vurdert effekt:

Effekt er etablert basert på en ukontrollert, åpen, fase 1/2 multikohort studie, med effektdata fra 19 RET-fusjonspositive TC pasienter behandlet i andre eller senere linje. Studien rapporterte en ORR på 78,9 % med median varighet av respons på 18,4 måneder. Responsraten på siste tidligere behandlingslinje i den totale TC populasjonen (behandlingsnaive og tidligere behandlede) var kun 7%. Dette er betydelig lavere enn responsraten rapportert for selperkatiniib og kan støtte den kliniske relevansen av den antitumorale aktiviteten observert i studiepopulasjonen. Resultatene må imidlertid tolkes med forsiktighet pga. det begrensede pasientantallet, manglende data på tidligere responser hos ca. 37 % av pasientene og manglende intraindividuelle sammenlikninger av responsvarighet. Data på tid-til-hendelse endepunktene (PFS og OS) er umodne, 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 selperkatiniib koster en måneds legemiddelbehandling omtrent 164 000 NOK (maks AUP, inkl. mva.) dersom man tar hensyn til maksimale doser som er anbefalt i preparatomtalen. Dette tilsvarer ca. 2 millioner NOK i legemiddelkostnader dersom pasienten behandles i ett år. Dersom dosen reduseres eller pasienten slutter på behandling, fører dette til lavere behandlingskostnader. Til sammenligning koster sorafenib i underkant av 500 000 NOK (maks AUP inkl. mva.) for ett år. Legemiddelprisene er lavere hvis man legger til grunn konfidensielle LIS-priser. Legemiddelverket har ikke kunnet vurdert kostnadseffektiviteten av selperkatiniib basert på den innsendte helseøkonomiske modellen da vi ikke kan godta estimatene for relativ effekt.

### Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Avansert RET-fusjonspositiv TC 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 TC.

### Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Den enarmede studien LIBRETTO-001 kan ikke gi estimat på relativ effekt av selperkatiniib 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. Videre vil det pga. det begrensede pasientantallet i den pivotale LIBRETTO-001 studien (n=19) ikke være mulig å gjennomføre slike indirekte sammenlikninger, da denne type analyser som regel medfører en reduksjon i effektiv utvalgsstørrelse fordi populasjonene i studiene som inngår ikke er fullstendig overlappende. Med så lavt pasientantall i utgangspunktet vil en indirekte sammenlikning være uegnet for kvantifisering av relativ effekt som videre blir ekstrapolert og inngår i en helseøkonomisk kostnad-per QALY analyse.

Det er vist en klinisk relevant ORR og responsvarighet, men det er usikkerhet knyttet til representativiteten av studiepopulasjonen for norsk klinisk praksis. TC er en heterogen sykdom, der ulike pasientkarakteristika og histopatologiske undergrupper kan ha en prognostisk betydelse. RET-fusjonspositiv sykdom utgjør en subpopulasjon (5 - 40 %) av den totale TC populasjonen. Den prognostiske betydelsen av RET-fusjoner er per i dag ukjent. Pga det ukontrollerte studiedesignet er det ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer. Videre er data på PFS og OS umodne. Dette vanskeliggjør tolkningen av disse tid-til-hendelseendepunktene, og det er usikkert i hvor stor grad responsratene observert med selperkatiniib vil oversettes til en gevinst på PFS og OS. Eli Lilly har så ledes ikke levert inn dokumentasjon som legemiddelverket har kunnet benytte til å bestemme den prognostiske verdien av RET eller til å kvantifisere mernytten av behandling med selperkatiniib versus dagens standardbehandling for aktuell pasientpopulasjon.

Det er, etter det Legemiddelverket er kjent med, ikke planlagt noen kommende studier som vil løse utfordringene knyttet til å etablere relativ effekt for selperkatiniib for aktuell pasientpopulasjon, med det vil komme oppdaterte data fra den pivotale LIBRETTO-001 studien.

#### Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Basert på antagelsen om at 2 til 5 pasienter år 1 til 5 vil være aktuelle for behandling med selperkatiniib i Norge, har Legemiddelverket estimert at budsjettvirkningen ved å ta i bruk selperkatiniib for aktuell pasientpopulasjon vil ha en budsjettvirkning på 3 til 7,5 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i budsjettårene 1 til 5. Budsjettvirkningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 05-05-2022

Anette Grøvan  
enhetsleder

Solveig Bryn  
Randi Krontveit  
Helga Haugom Olsen

## REFERANSER

---

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen 2017 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/thyroideakreft-skjoldbruskkjertelkreft-handlingsprogram>].
2. European Medicines Agency. Assessment Report Retsevmo.
3. Santoro M, Moccia M, Federico G, Carlomagno F. RET Gene Fusions in Malignancies of the Thyroid and Other Tissues. *Genes (Basel)*. 2020;11(4):424.
4. Mulligan LM. 65 YEARS OF THE DOUBLE HELIX: Exploiting insights on the RET receptor for personalized cancer medicine. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(8):T189-t200.
5. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2020 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo; 2021.
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Retsevmo [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_no.pdf)].
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Nexavar [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_no.pdf)].
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Lenvivma [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvivma-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvivma-epar-product-information_no.pdf)].
9. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319-28.
10. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(7):621-30.
11. Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(2):315-22.
12. Hong DS, Sehti SM, Newman RA, Blaskovich MA, Ye L, Gagel RF, et al. Phase I trial of a combination of the multikinase inhibitor sorafenib and the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in advanced malignancies. *Clin Cancer Res*. 2009;15(22):7061-8.
13. Kreftregisteret. Tall/statistikk fra Statistikkbanken [Available from: <https://sb.kreftregisteret.no/insidens/>].
14. Cancer Research UK. Types of thyroid cancer [Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/thyroid-cancer/stages-types/types>].



## APPENDIKS 1 SYSTEMATISK LITTERATURSØK

---

### BAKGRUNN/FORMÅL FOR SØKET

Formålet med litteratursøket var å identifisere studier som undersøkte effekten av selperkatinib og komparatorer i pasienter med RET-fusjonspositiv papillær thyroideakreft (TC) eller RET-mutert medullær thyroideakreft (MTC).

I det følgende beskrives søket for både TC og MTC, men resultatene her gjengis bare for TC. MTC beskrives i en egen metodevurdering (ID2020\_099).

### KILDER

Litteratursøket ble gjennomført 30. september 2019.

#### 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:

Det ble søkt i følgende:

- European Society for Medical Oncology 2019: <http://www.esmo.org/>
- 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 22 Inklusjons- og eksklusjonskriteriene for litteratursøket (Kilde innsendt dokumentasjonspakke)

Criteria	Included	Excluded
<b>Population</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adult and paediatric patients</li> <li>▪ <i>RET</i> tumours</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Other types of cancer</li> </ul>
<b>Intervention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Selpercatinib</li> <li>MTC</li> <li>▪ Cabozantinib</li> <li>▪ Vandetanib</li> <li>▪ Best supportive care</li> <li>PTC</li> <li>▪ Sorafenib</li> <li>▪ Lenvatinib</li> <li>▪ Best supportive care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studies that do not have an intervention of interest in at least 1 arm</li> </ul>
<b>Comparators</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Any active systemic therapy, placebo, best supportive care, or no treatment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studies that do not have a comparator of interest in at least 1 arm</li> <li>▪ Non-pharmacological treatment</li> </ul>
<b>Study design</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Randomised, controlled, prospective clinical trials</li> <li>▪ Systematic reviews (including meta-analyses)<sup>a</sup></li> <li>▪ Single-arm trials or RCTs in <i>RET</i>-altered tumours (any tumour site, any intervention, any line of therapy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preclinical trials</li> <li>▪ Prognostic studies</li> <li>▪ Retrospective studies</li> <li>▪ Prospective observational studies</li> <li>▪ Case reports</li> <li>▪ Commentaries and letters (publication types)</li> <li>▪ Consensus reports</li> <li>▪ Non-systematic reviews</li> </ul>
<b>Language</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ All languages</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ None</li> </ul>
<b>Date</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ None</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ None</li> </ul>

Abbreviations: MTC: Medullary thyroid cancer; PTC: Papillary thyroid cancer; RCT: Randomised controlled trials; *RET*: Rearrangements and/or mutations during transfection.

<sup>a</sup>Systematic reviews were included at level 1 screening, used for identification of primary studies, and then excluded at level 2 screening.

Ved nivå 2 screening og gjennomgang av fulltekstartiklene gjort av to uavhengige personer ble systematiske litteraturgjennomganger og metaanalyser ekskludert, samt studier som ikke rapporterte minst ett av de definerte endepunktene (se Tabell 23). Eksklusjon med hensyn på populasjon, intervensjon og komparator var basert på samme kriterier som på nivå 1 screeningen beskrevet i tabellen over og i tabellen under.

Tabell 23 Nivå 2 screening av identifiserte studier.

Criteria	Included	Excluded
Population	Same as Table 4	Same as Table 4
Intervention	Same as Table 4	Same as Table 4
Comparators	Same as Table 4	Same as Table 4
Study design	Same as Table 4	Systematic reviews and meta-analyses <sup>a</sup>
Outcomes	<p>To be included in the review, a study must report at least 1 of the outcomes of interest</p> <p>Efficacy outcomes</p> <p>Progression-free survival</p> <p>Overall survival</p> <p>Overall response rate</p> <p>Safety outcomes:</p> <p>Overall AEs</p> <p>Serious AEs</p> <p>Grade 3 or 4 AEs</p> <p>Discontinuation due to AEs</p> <p>Mortality</p> <p>TRAES</p> <p>Specific AEs:</p> <p>Nausea</p> <p>Rash</p> <p>Neutropenia</p> <p>Thrombocytopenia</p> <p>Bleeding rate</p> <p>Hypertension</p> <p>Fatigue</p> <p>Febrile neutropenia</p>	Studies that do not report at least 1 of the outcomes of interest
Language	All languages	None
Date	None	None

## DATAUTTREKK

En person gjennomførte datauttrekk, og dataene ble kvalitetssjekket av en annen person. 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 til Microsoft Excel fra alle publikasjonene. Data og endepunkter fra subgrupper ble ekstrahert dersom tilgjengelig.

## KVALITETSVURDERING

For RCT 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?

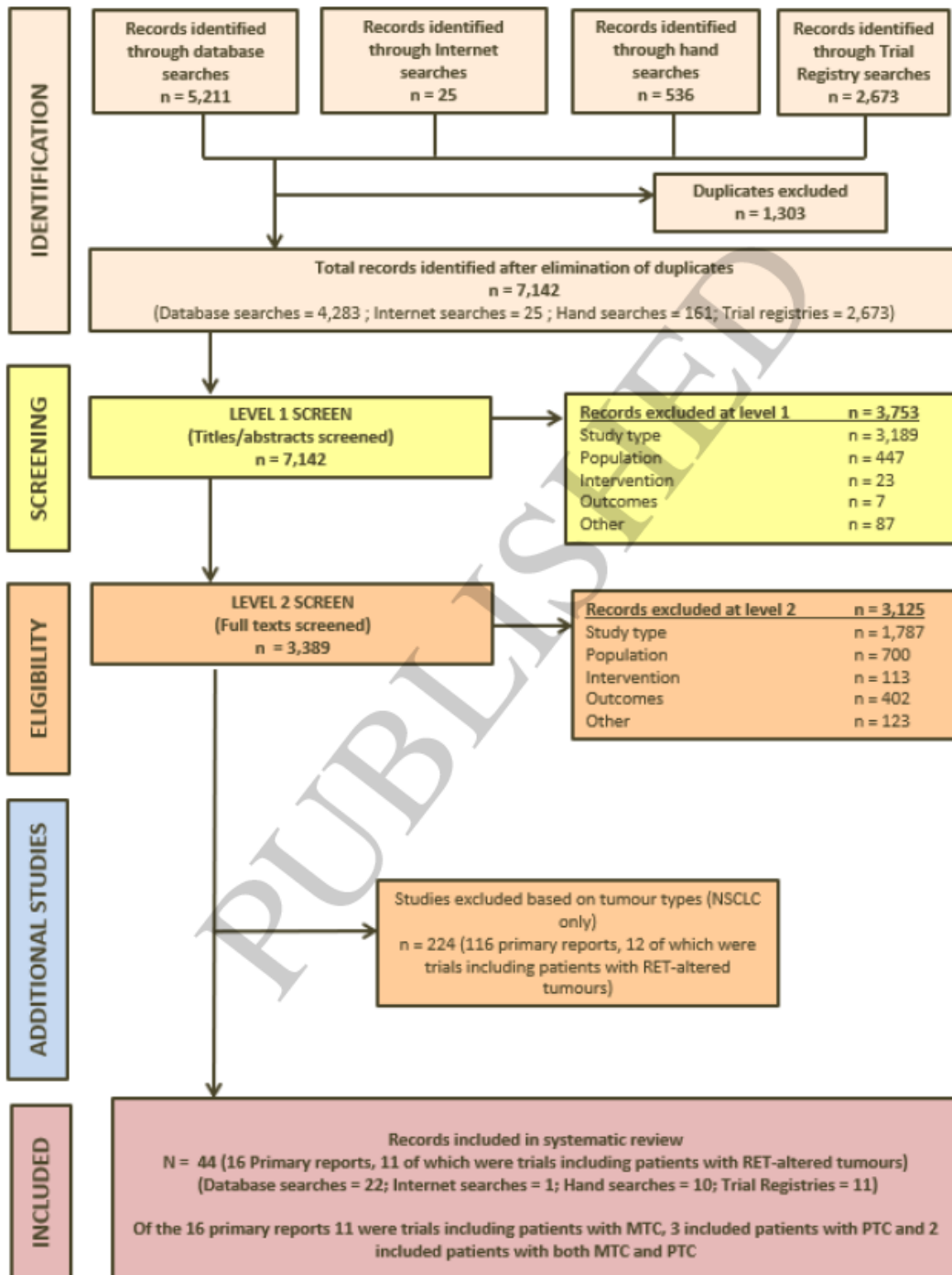
- Did the study include an intention-to-treat analysis? If so, was the analysis appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?

Critical Appraisal Skills Programme (CASP) kohortstudie sjekkliste 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 4 PRISMA flyt skjema over litteratursøket

Tabell 24 Oversikt over studier i TC som var valgbare for inklusjon etter litteratursøket (Kilde innsendt dokumentasjonspakke)

Study Number	Citation(s)	Study ID	Study design	Reference treatment	Treatment	Tumour type
1	Leboulleux (2012) <sup>24</sup> Multinational	D4200C00079	Phase II, double-blind, parallel-group RCT	Placebo (N = 73)	Vandetanib (N = 72)	DTC including PTC subpopulation
2	Brose (2014) <sup>2</sup> Multinational	DECISION	Phase III, double-blind, parallel-group RCT	Placebo Sorafenib → Sorafenib Placebo → Sorafenib	Sorafenib	DTC including PTC subpopulation
3	Schlumberger (2015) <sup>1</sup> Multinational	SELECT	Phase III, double-blind, parallel-group RCT	Placebo Placebo → Lenvatinib 24 mg Placebo → Lenvatinib 20 mg	Lenvatinib	DTC including PTC subpopulation
4	Ahmed (2011) <sup>28</sup> UK	MATISse	Phase II, Open-label single-arm study		Sorafenib	MTC and DTC/PTC and <i>RET</i> mutation/fusion
5	Hong (2009) <sup>29</sup> US	NCI-2009-00132	Phase I/II, Open-label single-arm study		Sorafenib + Tipifamib	MTC and DTC/PTC and <i>RET</i> mutation/fusion
6	L Wirth (2018) <sup>21</sup> Multinational	LIBRETTO-001	Phase I/II, Open label single-arm study		LOXO-292 - Thyroid LOXO-292 - All Solid Tumours LOXO-292 - NSCLC LOXO-292 - Safety data set overall patients	<i>RET</i> fusion TC (DTC/PTC)

**Abbreviations:** RCT: Randomised controlled trial; MTC: Medullary thyroid cancer; PTC: Papillary thyroid cancer; DTC: Differentiated thyroid Cancer

Av de seks studiene ble kun to vurdert som egnet for inklusjon i en mulig indirekte sammenlikning som angitt under.

Tabell 25 Oversikt over studier identifisert med angivelse av om de ble inkludert eller ekskludert for indirekte sammenlikning

Study	Design/Setting/Phase	Treatment details	Study included in feasibility assessment	Tumour type assessed	Study included in FA	Reason for exclusion
SELECT <sup>1</sup> Schlumberger et al. (2015)	Double-blind, parallel group/ RCT/Phase III	Lenvatinib versus Placebo, Placebo → Lenvatinib 24 mg or Placebo → Lenvatinib 20 mg for the placebo	Yes	DTC including PTC subpopulation	Yes	-
		group after disease progression				
DECISION <sup>2</sup> Brose et al. (2014)	Double-blind, parallel group/ RCT/Phase III	Sorafenib versus Placebo, Sorafenib → Sorafenib or Placebo → Sorafenib in the open-label phase post disease progression	Yes	DTC including PTC subpopulation	Yes	-
Leboulleux et al. (2012) <sup>34</sup>	Double-blind/ parallel group/ RCT/Phase II	Vandetanib versus placebo	No	DTC including PTC subpopulation	No	Vandetanib is not a comparator of interest in RET fusion TC
MATISse <sup>28</sup> Ahmed et al. (2011)	Open label/single arm/ Phase II	Sorafenib at a dose of 400 mg twice daily	No	MTC and DTC/PTC and RET mutation/fusion	No	Single arm trial
Hong et al. (2009) <sup>29</sup>	Open label/single arm/ Phase I/II	Sorafenib + tipifamib. Each cycle consisted of 28 days of sorafenib and 21 days of tipifamib (3 weeks on and 1 week off per 28-day cycle)	No	MTC and DTC/PTC and RET mutation/fusion	No	Single arm trial
LIBRETTO-001 <sup>21</sup> Wirth et al. (2020)	Open label/single arm/ Phase I/II	LOXO-292, Phase 1: 20 mg OD to 240 mg BID. Phase 2: 160 mg BID. Each cycle of 28 days	Yes	RET mutant MTC and RET fusion-TC	Yes	-

Abbreviations: BID: Twice a day; mg: Milligram; FA: Feasibility assessment; OD: Once daily; QD: Four times a day; RCT: Randomised controlled trial; MTC: Medullary thyroid cancer; PTC: Papillary thyroid cancer; DTC: Differentiated thyroid cancer

## LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

Litteratursøket var omfattende, grundig beskrevet og inklusjonskriteriene var relevante, men det er for gammelt og bør oppdateres.

Årsaker til eksklusjon av studier ble rapportert, men det uklart hvorfor to enarmede studier (Ahmed et al og Hong et al.) ble ekskludert da egenskapen enarmet studier ikke ble angitt som eksklusjonsgrunn hverken på nivå 1 eller nivå 2 screening.