

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2020\_108

Pralsetinib (Gavreto) til behandling  
av voksne pasienter med avansert  
RET-fusjonspositiv ikke-småcellet  
lungekreft som ikke tidligere har blitt  
behandlet med en RET-hemmer

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

26-09-2022

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 legemidlet. 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 legemidlet. 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 legemidlet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

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)).

## GAVRETO TIL BEHANDLING AV AVANSERT RET-FUSJONSPOSITIV IKKE SMÅCELLET LUNGEKREFT

### Hva er Gavreto?

Gavreto er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet pralsetinib. Legemiddelverket har vurdert Gavreto til behandling av voksne med en langtkommen form for lungekreft kalt ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) og som har en spesifikk endring i et gen kalt RET. Endringer i dette genet fører til at kroppen lager et unormalt protein kalt et RET-fusjonsprotein, som kan føre til ukontrollert cellevekst og kreft. Gavreto blokkerer virkningen av RET-proteinet og kan dermed hindre veksten av kreften. Pasienten skal ta fire kapsler med Gavreto én gang daglig.

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

Hva mener vi med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva vi mener med et godt leveår [her](#).

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

### Hvor alvorlig er sykdommen?

RET-fusjonspositiv NSCLC er en alvorlig sykdom. Pasientene lever kortere og har nedsatt livskvalitet sammenlignet med resten av befolkningen.

### Hvem kan få behandling med Gavreto?

Gavreto er godkjent til behandling hos voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft som er forårsaket av unormale endringer i RET-genet og som ikke har blitt behandlet med en annen RET-hemmer tidligere. Testing etter RET-genfeil er allerede etablert i norske sykehus via tester som leter etter flere genfeil samtidig. RET-genfeil er antatt å være hos 1 til 2 % av pasienter med ikke-småcellet lungekreft. Legemiddelverket har snakket med klinikere som anslår at om lag 20 pasienter kan få behandling med Gavreto i Norge hvert år.

### Hvilken nytte har Gavreto?

Lungekreft oppstår dersom celler i lungene begynner å dele seg og vokse ukontrollert. Symptomer på lungekreft er ofte få og vage, og sykdommen blir derfor gjerne oppdaget først når den har fått utvikle seg en stund. Hos pasienter med NSCLC og unormale endringer i RET-genet vil Gavreto blokkere virkningen av det unormale RET-proteinet, noe som kan forsinke eller stoppe veksten av kreften. Dagens standardbehandling for disse pasientene er cellegiftbehandling og/eller immunterapi.

### Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Gavreto er undersøkt i én klinisk studie. Studien undersøkte kun behandling med Gavreto. Siden studien ikke sammenligner Gavreto med annen behandling, vet vi ikke hvilken nytte Gavreto har sammenlignet med dagens behandling. Resultater fra studien viser hittil at ca. 6 av 10 pasienter som fikk behandling med Gavreto fikk effekt (dvs. svulsten ble mindre), og at denne effekten varte i snitt i nesten 2 år (22 måneder). Selv om mange pasienter responderte på behandling betyr ikke dette nødvendigvis at de lever lengre. Studien har ikke pågått lenge nok til at man kan si noe om behandlingen påvirker overlevelse. De vanligste bivirkningene i studien var lave verdier av røde og hvite blodceller, høye verdier i leverprøver, forstoppelse, muskel-skjelettsmerter, utmattethet og høyt blodtrykk.

Siden studien ikke har sammenlignet Gavreto med annen behandling, har legemiddelfirmaet Roche prøvd å sammenligne resultatene med resultater for dagens standardbehandling fra andre studier og pasientregistre. Videre har Roche brukt dette i en modell som beregner kostnader, livslengde og helserelatert livskvalitet hos pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC som behandles med Gavreto sammenlignet med pasienter som behandles med dagens behandling.

### **Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen**

Studien viste at Gavreto har en relevant effekt hos pasientgruppen vi har vurdert. Vi vet imidlertid ikke hvor stor effekten er sammenlignet med annen behandling. Siden studien er liten og kortvarig vet vi heller ikke om den gjør at pasientene lever lenger. Det finnes heller ikke resultater fra andre studier som viser effekten av dagens standardbehandling for samme pasientgruppe, altså pasienter med endringer i RET-genet. Det er også vanskelig å sammenligne med pasienter som ikke har endringer i RET, fordi det ikke er sikkert om RET-endringer i seg selv har noe å si for hvordan kreftsykdommen utvikler seg.

Legemiddelverket har derfor konkludert med at det ikke er mulig å si hvor mye bedre effekt pasienter i norsk klinisk praksis vil få av å ta Gavreto sammenlignet med dagens behandling med cellegiftbehandling og/eller immunterapi.

### **Hva koster Gavreto?**

Roche har satt prisen til Gavreto slik at det koster om lag 106 000 kroner (maksimal utsalgspris fra apotek, inkludert merverdiavgift) for en måneds behandling med Gavreto. Dette tilsvarer om lag 1,2 millioner kroner dersom pasienten behandles i ett helt år. Behandlingskostnader kan bli mindre dersom pasienten opplever bivirkninger og dosen reduseres eller pasienten slutter på behandling. I tillegg kommer kostnader knyttet til oppfølging hos kreftspesialist. Siden dagens behandling med cellegift og/ eller immunterapi må gis på sykehus og behandling med Gavreto kan tas hjemme, kan Gavreto føre til færre sykehusbesøk.

### **Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?**

I en metodevurdering beregnes vanligvis forholdet mellom kostnader og helsegevinster mellom legemidlene som vurderes, i dette tilfellet Gavreto mot cellegift og/eller immunterapi. Forholdet presenteres som en merkostnad per «gode leveår» som oppnås ved den nye behandlingen. Med et godt leveår<sup>1</sup> mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenlikne nytten av behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. På grunn av manglende data på hvordan Gavreto virker sammenlignet med dagens behandling, kan ikke Legemiddelverket beregne hvor mange «gode leveår» man eventuelt kan få ved behandling med Gavreto. Det er derfor heller ikke mulig å beregne et troverdig anslag på forholdet mellom nytte og kostnad i denne metodevurderingen.

### **Hvem bestemmer om Gavreto skal tas i bruk?**

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

---

<sup>1</sup> Et godt leveår er på fagspråket kalt et kvalitetsjustert leveår.

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemidlet Gavreto (pralsetinib). Legemiddelverket har fått i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Gavreto i henhold til bestilling for ID2020\_108: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pralsetinib (Gavreto) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche. Ettersom Legemiddelverket i denne saken ikke kan godta innsendt estimat på relativ effekt, har vi ikke beregnet kostnadseffektiviteten av Gavreto sammenlignet med dagens behandling for aktuell pasientpopulasjon.

### Bakgrunn

Gavreto kapsler er et legemiddel til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Den generelle kliniske effekten ved behandling av RET-fusjonspositiv NSCLC er dokumentert gjennom utstedelsen av markedsføringstillatelsen og Gavreto er godkjent for bruk både hos pasienter i 1. linje (systemisk behandlingsnaive) og i senere behandlingslinjer. Det er estimert at om lag 20 pasienter er aktuelle for behandling med Gavreto i 1. linje hvert år i Norge, i tillegg til noen pasienter som vil få Gavreto i senere behandlingslinjer de første årene.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

RET-fusjonspositiv NSCLC behandles i dag i henhold til retningslinjer for NSCLC uten kjente drivermutasjoner (1). I 1. linje anbefales kombinasjonsbehandling med immunterapi + kjemoterapi, mens hos pasienter med høyt PD-L1-uttrykk anbefales dette sekvensielt, først immunterapi og deretter kjemoterapi. Deretter anbefales docetaksel i 2./3. linje. I norsk klinisk praksis er Gavreto mest aktuelt som 1. linjebehandling ifølge klinikere.

Effekten av Gavreto ble vurdert i en fase 1/2, multisenter, åpen, enarmet klinisk studie (ARROW) der pasientene fikk behandling med pralsetinib 400 mg oralt én gang daglig inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Den primære effektvurderingen var basert på datakutt 6. november 2020 og inkluderte 233 pasienter som hadde startet behandling senest 22. mai 2020 og blitt fulgt opp i studien i median 17,1 måneder. Studiens primære endepunkt viste en total responsrate (ORR) på 64,4 % (95 % konfidensintervall (KI): 57,9, 70,5), med Kaplan-Meier-estimert median responsvarighet (DOR) på 22,3 måneder (95 % KI: 14,7, NR). Effektpopulasjonen besto av 158 tidligere behandlede pasienter og 75 behandlingsnaive. ORR for disse gruppene var henholdsvis 60,8 % (95 % KI 52,7, 68,4) og 72,0 % (95 % KI 60,4, 81,8). I tillegg til å utgjøre en relativt liten gruppe hadde de behandlingsnaive pasientene mer ugunstige pasientkarakteristika da det var et inklusjonskriterium i starten av studien at de ikke var egnet for standard kjemoterapibehandling. Data på PFS og OS var umodne. For PFS hadde totalt 43,8 % av pasientene hatt en hendelse, og Kaplan-Meier-estimert median PFS var 16,4 måneder (95 % KI: 11,0, 24,1).

ARROW er en enarmet studie og kan ikke gi estimat på relativ effekt av Gavreto sammenliknet med annen behandling, og følgelig gir denne studien alene ikke grunnlag for å evaluere kostnadseffektiviteten til Gavreto. Roche har derfor forsøkt å gjøre indirekte sammenlikninger (ITC) mot relevante behandlingalternativer i 1. og senere behandlingslinjer i norsk klinisk praksis, og inkludert totalt 4

forskjellige komparatorer. Roche brukte studieresultater fra et systematisk litteratursøk og registerdata fra en database fra USA, Flatiron, for å informere komparatorarmene. Det foreligger imidlertid svært begrenset dokumentasjon hos NSCLC-pasienter med RET-fusjon og data fra pasienter både med og uten RET-fusjon ble dermed brukt. Roche brukte de relative effektestimaterne fra de indirekte sammenlikningene som basis for framskrivning av relativ effekt i innsendt kostnad-per-QALY-analyse.

### **Alvorlighet og helsetap**

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

### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket har estimert en budsjettvirkning på om lag 26 millioner NOK (maksimal AUP inkludert mva.). Dersom legemiddelpriser for relevante komparatorer baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkludert mva.), blir budsjettkonsekvensene rundt [REDACTED] Budsjettvirkningene er usikre og forenkede.

### **Legemiddelverkets vurdering**

ARROW-studien viser en klinisk relevant ORR av pralsetinib, med klinisk betydningsfull responsvarighet. Det er imidlertid usikkerhet knyttet til i hvilken grad responsratene observert med pralsetinib vil medføre en gevinst på PFS og OS. En grunnleggende svakhet ved ARROW er det ukontrollerte studiedesignet, som medfører risiko for at ukjente faktorer hos en selektert og begrenset studiepopulasjon kan bidra til en effekt som ikke er representativ for klinisk praksis.

I norsk klinisk praksis er pralsetinib mest aktuell som 1. linjebehandling ifølge klinikere. I ARROW hadde imidlertid de fleste pasientene (n = 158/233) mottatt tidligere behandling og datagrunnlaget for behandlingsnaive pasienter er begrenset da det er basert på færre pasienter (n = 75/233) med en kortere oppfølgingstid. Studieresultatene tyder på at effekten (ORR) ikke er dårligere i 1. linje, men det er høy usikkerhet knyttet til rapporterte estimater for PFS og OS og generelt til overførbarheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis.

Det finnes lite tilgjengelig dokumentasjon om prognose og effekt av dagens standardbehandling hos gruppen RET+ NSCLC (utgjør rundt 1-2 % av NSCLC) som resultatene for pralsetinib kan vurderes i sammenheng med. Legemiddelverket vurderer at innsendt dokumentasjon ikke er tilstrekkelig for å fastslå effekten av dagens behandling i en populasjon med RET-fusjonspositiv NSCLC.

Dokumentasjonsgrunnlaget tillater derfor ikke beregning av troverdige estimater av relativ effekt av standardbehandling sammenlignet med Gavreto. Legemiddelverket kan dermed ikke estimere kostnadseffektiviteten av Gavreto sammenlignet med dagens praksis. Innsendt helseøkonomiske modell eller inputdata som er brukt i innsendt modell er derfor ikke validert.

Det pågår en randomisert fase III-studie, AcceleRET, som sammenligner Gavreto med kjemoterapi +/- pembrolizumab som førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv NSCLC. Resultater fra denne studien ventes i desember 2026 og vil trolig kunne gi relativ effektdata som kan danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet av pralsetinib i førstelinje ved avansert RET-fusjonspositiv NSCLC.

## INNHOLDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
GAVRETO TIL BEHANDLING AV AVANSERT RET-FUSJONSPOSITIV IKKE SMÅCELLET LUNGEKREFT.....	3
OPPSUMMERING .....	5
INNHOLDSFORTEGNELSE .....	7
LOGG .....	9
ORDLISTE.....	10
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>11</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	11
1.2 RET-FUSJONSPOSITIV METASTATISK LUNGEKREFT .....	11
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i> .....	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.4 BEHANDLING AV RET-FUSJONSPOSITIV NSCLC.....	13
1.4.1 <i>Behandling med pralsetinib</i> .....	13
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	14
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	15
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>18</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	18
2.1.1 <i>ARROW-studien</i> .....	18
2.1.2 <i>Relevante studier som pågår</i> .....	25
2.2 INDIREKTE SAMMENLIKNINGER (ITC) .....	26
2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING.....	27
<b>3 BUDSJETTKONSEKVENSER.....</b>	<b>32</b>
3.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	32
3.2 ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT .....	34
3.3 BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN .....	35
<b>4 OPPSUMMERING .....</b>	<b>37</b>
REFERANSER.....	39
APPENDIKS 1. SYSTEMATISK LITTERATURSØK .....	41
BAKGRUNN/FORMÅL MED SØKET .....	41
KILDER 41	
SØKESTRATEGI.....	41
INKLUSJONS- OG EKSKLUSJONSKRITERIER.....	42
RESULTATER.....	43

LEGEMIDDELVERKETS VURDERING.....	45
APPENDIKS 2. INDIREKTE SAMMENLIKNINGER (ITC) .....	46
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	53



## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID_nr 2020_108: Behandling av voksne pasienter med RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer</i>
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Roche Norge AS
<b>Preparat:</b>	Gavreto
<b>Virkestoff:</b>	Pralsetinib
<b>Indikasjon:</b>	Gavreto er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert RET (REarranged during Transfection)-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer
<b>ATC-nr:</b>	L01EX23
<b>Prosess</b>	
Tidspunkt for MT for legemidlet	18-11-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17-11-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	10-01-2022
Klinikere kontaktet for første gang	05-05-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	31-03-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	Ikke relevant
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	Ikke relevant
Rapport ferdigstilt:	26-09-2022
Saksbehandlingstid:	260 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 260 dager.
Saksutredere:	Ane Funderud Angeliki Louiza Politi Beatriz Luís
Kliniske eksperter:	Martin Petersen Odd Terje Brustugun Øystein Fløtten
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

## ORDLISTE

---

ALK	Anaplastisk lymfom kinase
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BICR	Blinded Independent Central Review
CGDB	Clinico-Genomic database
CI	Konfidensintervall
CNS	Sentralnervesystemet
DOR	Responsvarighet
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDM	Enhanced Data Mart
EHR	Electronic health record
FISH	Fluorescerende in situ hybridisering
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IPD	Individuelle pasientdata
IPTW	Inverse probability of treatment weighting)
ITC	Indirekte sammenlikninger
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
MAIC	Matching adjusted indirect comparison
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NGS	Next Generation Sequencing
NOK	Norsk krone
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
ORR	Total responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD-L1	Programmert death-lignand 1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PS	Propensity score
QALY	Kvalitetsjustert leveår
QALY	Quality-adjusted life-year
RECIST	Response Evaluable Criteria in Solid Tumours
RET	REarranged during Transfection
ROS-1	C-ros onkogen 1
RWE	Real World Evidence
TRAE	Treatment related adverse event
TTD	Time to treatment discontinuation
WT-populasjon	Pasienter med ukjent RET-status

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Hurtig metodevurdering av legemidlet Gavreto (pralsetinib). Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Gavreto i henhold til ID2020\_108: *En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pralsetinib (Gavreto) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer*. Ettersom Legemiddelverket i denne saken ikke kunne godta innsendte estimater på relativ effekt, har vi ikke estimert kostnadseffektiviteten av pralsetinib sammenlignet med dagens behandling for aktuell pasientpopulasjon

Bestillingen var opprinnelig begrenset til behandling etter kjemoterapi (dvs. 2. og senere behandlingslinjer), men ble oppdatert til å inkludere behandling i 1. linje (systemisk behandlingsnaive) i henhold til godkjent indikasjon i markedsføringstillatelsen (MT) til pralsetinib som ble utstedt 18. november 2021; behandling av voksne pasienter med avansert RET (REarranged during Transfection)-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer.

MT-en er betinget, og Roche har forpliktet seg til å sende inn ytterligere data fra ARROW-studien senest ved utgangen av 2022. Videre har de forpliktet seg til å sende inn resultater fra den pågående studien AcceleRET, som er en randomisert fase III-studie hvor pralsetinib sammenlignes med standardbehandling (platinabasert kjemoterapi +/- pembrolizumab), senest i løpet av 2026.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche Norge AS. Roche har levert kostnad-per-QALY-analyser hvor pralsetinib er sammenlignet med relevante komparatorer som brukes i 1. og 2. linje i dag. Relativ effekt er basert på naive og justerte indirekte sammenlikninger.

## 1.2 RET-FUSJONSPOSITIV METASTATISK LUNGEKREFT

Lungekreft er den nest hyppigste kreftform hos både menn og kvinner, og samlet sett den kreftformen som tar flest liv i Norge. Fra begynnelsen av 80-tallet har forekomsten av lungekreft hos menn begynt å flate ut, mens det for kvinner har vært en økning (2). Sykdommen rammer først og fremst personer som er eller har vært røykere (80 %), men også aldri-røykere kan få sykdommen.

Det skilles hovedsakelig mellom småcellet lungekreft og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). NSCLC antas å stå for 80-85 % av lungekrefttilfellene, og er en fellesbetegnelse på plateepitelkarsinomer, adenokarsinomer og storcellede karsinomer. NSCLC (primært adenokarsinom) kan videre klassifiseres basert på molekylærpatologisk undersøkelse for kreftfremmende genforandringer (dvs. drivermutasjoner) (3). Det finnes per i dag tilgjengelig målrettet behandling for drivermutasjoner som epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), anaplastisk lymfom kinase (ALK) og c-ros onkogen 1 (ROS-1).

Pralsetinib er en hemmer av RET-reseptortyrosinkinase, som forekommer på overflaten til flere ulike vevstyper. RET-genet koder for RET-proteinet, som under normale omstendigheter bidrar til cellevekst, deling og differensiering. Unormal RET-aktivering forekommer gjennom mutasjoner og fusjoner i RET-genet og bidrar til kreftutvikling gjennom økt celleoverlevelse, proliferasjon, migrering og angiogenese. RET-mutasjoner er normalt ikke overlappende med andre kjente drivermutasjoner. RET-fusjonspositiv NSCLC er rapportert å utgjøre 1-2 % av NSCLC-tilfellene, og forekommer primært hos pasienter med adenokarsinom. (4). Pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC er yngre, har bedre ECOG<sup>2</sup> funksjonsstatus og er oftere ikke-røykere sammenlignet med andre NSCLC-pasienter (5-7).

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

### 1.2.1 Pasientgrunnlag

I 2020 ble det registrert 3 331 nye tilfeller av lungekreft (1 704 menn, 1 627 kvinner), et tall som anslås å passere 4 000 innen år 2030 (8). Andelen pasienter med spredning, og dermed avansert sykdom på diagnosetidspunkt er 40-50 % (9), og ca. 80-85 % av lungekrefttilfeller antas å være NSCLC (3). Andelen RET-fusjonspositive varierer utfra litteraturen mellom 1-2 %, men er usikker. Dette utgjør ca. 15-28 pasienter med avansert RET-fusjonspositiv NSCLC årlig som vurderes til behandling med pralsetinib.

De norske kliniske ekspertene Legemiddelverket konsulterte i denne saken anslår at 10-20 pasienter er aktuelle for behandling i 1. linje årlig. I tillegg vil det ifølge samme klinikere innledningsvis være pasienter som allerede har fått annen behandling i 1. linje som er aktuelle for behandling med pralsetinib i 2. eller senere linjer. Klinikere anslår at disse utgjør ca. 17 pasienter over 2-3 år. Det bemerkes at anslagene er forbundet med usikkerhet, og kan muligens være noe lavere. Nyere estimater og klinisk erfaring antyder at andelen RET-positive pasienter er lavere enn først antatt. I tillegg testes ikke alle pasienter for RET ennå. Ifølge klinikere er det rundt 70 % av pasientene som testes i dag, men denne andelen øker stadig.

---

<sup>2</sup> ECOG: Et internasjonalt klassifikasjonssystem som beskriver pasientens funksjonsstatus. Funksjonsstatus graderes i en skala fra 0 til 5, der ECOG 0: «I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning»; ECOG 1: «Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppgående og i stand til å utføre lett arbeid»; ECOG 2: «Oppgående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 3: «Bare i stand til begrenset egenpleie; bundet til seng eller stol mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 4: «Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol», og ECOG 5: «Død».

### 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

I en tidligere metodevurdering av et legemiddel til andrelinjebehandling av avansert PD-L1 positiv NSCLC, er det beregnet til et absolutt prognosetap på 15 QALY. Det er usikkert om denne pasientpopulasjonen er helt sammenliknbar med aktuell populasjon i denne metodevurderingen (10).

### 1.4 BEHANDLING AV RET-FUSJONSPOSITIV NSCLC

#### 1.4.1 Behandling med pralsetinib

##### Indikasjon

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

##### Virkningsmekanisme

Pralsetinib er en potent proteinkinasehemmer selektivt rettet mot onkogene RET-fusjoner (KIF5B-RET og CCDC6-RET). RET er en transmembran proteinkinase som regulerer cellevekst, celledeling og differensiering. Rearrangeringer i RET-genet kan føre til RET-fusjonsproteiner som virker som onkogene drivere ved å fremme celleproliferasjon.

##### Dosering

Anbefalt dose er 400 mg (4 kapsler) pralsetinib som tas peroralt én gang daglig på tom mage. Behandlingen skal pågå inntil sykdomsprogresjon eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Behandlingsavbrudd eller dosereduksjon kan vurderes for å håndtere bivirkninger, som nærmere beskrevet i preparatomtalen.

##### Bivirkninger

De vanligste bivirkningene observert med pralsetinib var anemi (47 %), forhøyet aspartataminotransferase (46 %), nøytropeni (44 %), forstoppelse (42 %), muskel-skjelettsmerter (40 %), fatigue (37 %), leukopeni (35 %), forhøyet alaninaminotransferase (34 %) og hypertensjon (33 %). De vanligste alvorlige bivirkningene observert med pralsetinib er pneumoni (12 %), pneumonitt (5 %) og anemi (4 %). Dosereduksjon grunnet bivirkninger forekom hos 42 % av pasienter behandlet med pralsetinib. De vanligste bivirkningene som førte til dosereduksjon var nøytropeni (14 %), anemi (9 %), lymfopeni (5 %), pneumonitt (5 %), leukopeni (4 %), økt kreatinfosfokinase i blod (4 %), hypertensjon (4 %) og fatigue (4 %). Permanent seponering på grunn av bivirkninger forekom hos 8,1 % av pasienter behandlet med pralsetinib. De vanligste bivirkningene som førte til permanent seponering av pralsetinib var pneumoni og pneumonitt (2 % for hver).

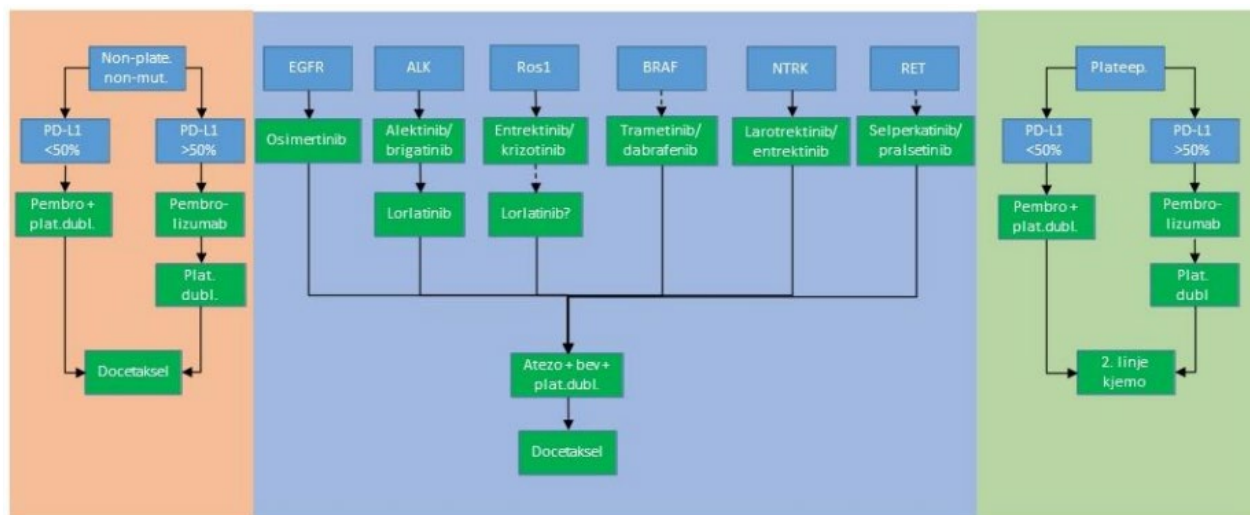
For utfyllende informasjon om effekt og sikkerhet ved behandling med pralsetinib, henvises det til preparatomtalen til Gavreto (11).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, sist oppdatert i desember 2021 (1). Medikamentell behandling og/eller strålebehandling er aktuelt for de fleste pasientene med ikke-kurerbar NSCLC. Medikamentell behandling kan inkludere kjemoterapi, immunterapi eller målrettede terapier. Alle pasienter med NSCLC skal ifølge Handlingsprogrammet være testet for PD-L1-uttrykk, og alle utenom plateepitelkarsinomgruppen skal være testet for EGFR-, ALK- og ROS1-mutasjoner.

RET-fusjonspositiv NSCLC behandles i dag i henhold til kliniske retningslinjer for NSCLC uten kjente drivermutasjoner. For disse pasientene anbefales kombinasjonsbehandling med immunterapi (pembrolizumab) og kjemoterapi (pemetreksed + karboplatin) i 1. linje, og deretter docetaxel i 2. linje. For pasienter hvor  $\geq 50\%$  av tumorcellene uttrykker PD-L1 anbefales først pembrolizumab som monoterapi, og deretter kjemoterapi i 2. linje, før docetaxel i 3. linje. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår basert på litteratur at det er færre med PD-L1  $> 50\%$  blant RET-fusjonspositive, slik at pembrolizumab monoterapi er aktuelt hos kun 15-20 %.

Behandlingsalgoritmen for medikamentell behandling ved avansert NSCLC er skissert i Figur 1, som er hentet fra Handlingsprogrammet. Stiplede linjer presenterer behandlingsregimer som ikke er besluttet innført av Nye Metoder. Dagens behandlingsanbefaling for RET-fusjonspositiv NSCLC ses til venstre i figuren (Non-plate, non-mutation) da RET-fusjonspositive pasienter nesten utelukkende har adenokarsinom, og svært få plateepitelkarsinom.



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

Per i dag er behandling med pralsetinib eller andre RET-hemmere eller testing for RET-fusjon ikke angitt som rutine i Handlingsprogrammet. Roche trekker frem at deteksjon etter denne genetiske biomarkøren er inkludert i brede nestegenerasjonssekvensering (NGS)-paneler som allerede er tilgjengelig på noen norske sykehus. Klinikere bekrefter at en økende pasientandel NGS-testes med genpaneler som inkluderer RET, andelen er anslagsvis 70 % per i dag.

I tillegg til pralsetinib har én annen RET-hemmer godkjent indikasjon til behandling av RET-fusjonspositiv NSCLC (i 2. linje); selperkatinib. Det ble i mars 2022 besluttet å ikke innføre selperkatinib til behandling av RET-fusjonspositiv NSCLC ([ID2020\\_076](#)).

### 1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevante komparator for denne metodevurderingen er:

#### 1. linje:

- Lavt uttrykk av PD-L1: Pembrolizumab + pemetreksed + karboplatin
- Høyt uttrykk av PD-L1: Pembrolizumab

#### 2. linje:

- Lavt uttrykk av PDL1: Docetaxsel
- Høyt uttrykk av PD-L1: Pemetreksed + karboplatin

Av disse er det pembrolizumab + pemetreksed + karboplatin i 1. linje som er mest relevant, basert på anslag fra klinikere om at ca. 80 % får dette i 1. linje, og at pralsetinib nesten utelukkende er relevant som 1. linjebehandling siden det etter en innføringsfase antas å være svært få pasienter i senere linjer som ikke tidligere har blitt behandlet med RET-hemmer.

#### 1.4.3.1 *Behandling med pembrolizumab*

##### Indikasjon

NSCLC:

- førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med  $\geq 50$  % «tumour proportion score», uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor.
- i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-plateepitel NSCLC hos voksne med tumor som ikke har EGFR- eller ALK-positive mutasjoner.
- i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaxsel eller nab-paklitaxsel til førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel NSCLC hos voksne.
- som monoterapi til behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med  $\geq 1$  % TPS, og som tidligere er behandlet med minst ett kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor skal også ha fått målrettet behandling før start av behandling.

Pembrolizumab er også indisert til behandling av melanom, Hodgkins lymfom, urotelialt karsinom, plateepitelkarsinom i hode og hals, nyrecellekarsinom, kolorektalkreft, spiserørskreft, trippelnegativ brystkreft og endometriekarsinom.

##### Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. Dette øker aktiviteten av T-cellenes respons mot tumorceller.

### Dosering

Anbefalt dose hos voksne er enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter.

### Bivirkninger

Monoterapi: De hyppigst rapporterte bivirkningene var fatigue (31 %), diaré (22 %) og kvalme (21 %). De alvorligste bivirkningene var immunrelaterte bivirkninger og alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner.

For mer detaljert informasjon se preparatomtalen til Keytruda (12).

## **1.4.3.2 Behandling med pemtreksed**

### Indikasjon

Kombinasjonsbehandling ved NSCLC: i kombinasjon med cisplatin som førstelinjebehandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft annet enn predominant plateepitelhistologi. Pemtreksed er også indisert som monoterapi ved NSCLC og ved malignt pleuralt mesoteliom.

### Virkningsmekanisme

Pemtreksed er et antifolatmiddel som virker ved av hindre viktige folatavhengige metabolske prosesser som er nødvendig for celledeling.

### Dosering

Ved kombinasjonsbehandling: 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate, gitt som intravenøs infusjon i løpet av 10 minutter på dag 1 i hver 21-dagers kur.

### Bivirkninger

De vanligste bivirkningene relatert til pemtreksed, enten det blir brukt som monoterapi eller i kombinasjon, er benmargssuppresjon uttrykt som anemi, nøytropeni, leukopeni og trombocytopeni; samt gastrointestinal toksisitet uttrykt som anoreksi, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse, faryngitt, mucositis og stomatitt. Andre bivirkninger inkluderer nyretoksisitet, økning i aminotransferaser, alopesi, fatigue, dehydrering, utslett, infeksjon/sepsis og nevropati. Bivirkninger som er sett med sjelden frekvens inkluderer Steven-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

For mer detaljert informasjon om pemtreksed se preparatomtalen til Alimta (13).

## **1.4.3.3 Behandling med karboplatin**

### Indikasjon

NSCLC og avansert ovariekreft av epitelial opprinnelse

### Virkningsmekanisme

Karboplatin, i likhet med cisplatin, induserer endringer i superheliks-konformasjonen i DNA-kjeden og virker cytotoxisk.



### Dosering

Anbefalt dosering til voksne med normal nyrefunksjon er 400 mg/m<sup>2</sup> som infusjon over 15-60 minutter, evt. fastsettes dosen ved Calverts formel.

### Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene (rapportert hos  $\geq 10\%$ ) er: Trombocytopeni, nøytropeni, leukopeni, anemi, oppkast, kvalme, magesmerter, redusert renal kreatininclearance, økt blod urea, økt alkalisk fosfatase, aspartat aminotransferase, unormal leverfunksjonstest, redusert natrium i blod, redusert kalium i blod, redusert kalsium i blod, redusert magnesium i blodet.

For mer detaljert informasjon om karboplatin se preparatomtalen til Carboplatin (14).

### **1.4.3.4 Behandling med docetaxel**

#### Indikasjon

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

#### Virkningsmekanisme

Docetaxel er et antineoplastisk middel som virker ved å indusere polymerisering av tubulin til stabile mikrotubuli og hemmer depolymeriseringen av mikrotubuli, noe som gir en reduksjon i mengden fritt tubulin. Docetaxel har *in vitro* vist å forstyrre det mikrotubulære nettverk som er avgjørende for cellens funksjoner under så vel mitosen som i interfasen.

#### Dosering

Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for NSCLC er anbefalt doseregime docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> umiddelbart fulgt av cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> gitt i løpet av 30- 60 minutter. Når tidligere platinabasert kjemoterapi har sviktet er anbefalt dose 75 mg/m<sup>2</sup> gitt som monoterapi. Docetaxel gis som 1 times infusjon hver tredje uke.

#### Bivirkninger

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

For mer detaljert informasjon om docetaxel se preparatomtalen til Docetaxel Accord (15).

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Effekt og sikkerhet av pralsetinib er evaluert i en fase I/II-studie, ARROW, som dannet grunnlaget for MT-en til pralsetinib som ble utstedt 18. november 2021, til behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv NSCLC som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer. MT-en er betinget, og Roche har forpliktet seg til å sende inn ytterligere data fra ARROW-studien senest ved utgangen av 2022. Videre har de forpliktet seg til å sende inn resultater fra den pågående studien AcceleRET, som er en randomisert fase III-studie hvor pralsetinib sammenlignes med standardbehandling (platinabasert kjemoterapi +/- pembrolizumab) hos behandlingsnaive pasienter, senest i løpet av 2026.

ARROW er en enarmet studie og kan ikke gi estimat på relativ effekt av pralsetinib sammenliknet med annen behandling. Roche har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å identifisere studier som undersøker effekten av pralsetinib og relevante komparatorer hos pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC. Ingen studier som sammenligner effekten av pralsetinib med relevante komparatorer direkte ble identifisert, men det ble identifisert studier som videre ble brukt i indirekte sammenligninger (ITC) av pralsetinib og komparatorer. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert som nærmere beskrevet i Appendiks 1.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen:

Tabell 1. Oversikt over relevante deler av ARROW (kohort 1+2 med RET+ NSCLC-pasienter i fase II-delen av studien).

Studie	ARROW (BLU-667-1101, <a href="#">NCT03037385</a> , EudraCT 2016-004390-41)
Design	Åpen, enarmet, multisenter fase II ekspansjonsstudie
Populasjon	Pasienter $\geq$ 18 år med avansert, inoperabel NSCLC med RET-enderinger N = 281 pasienter med RET+ NSCLC
Intervensjon	Pralsetinib 400 mg én gang daglig
Komparator	Ingen
Primært utfallsmål	Total responsrate (ORR) Responsvarighet (DOR)
Sekundære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) Totaloverlevelse (OS)

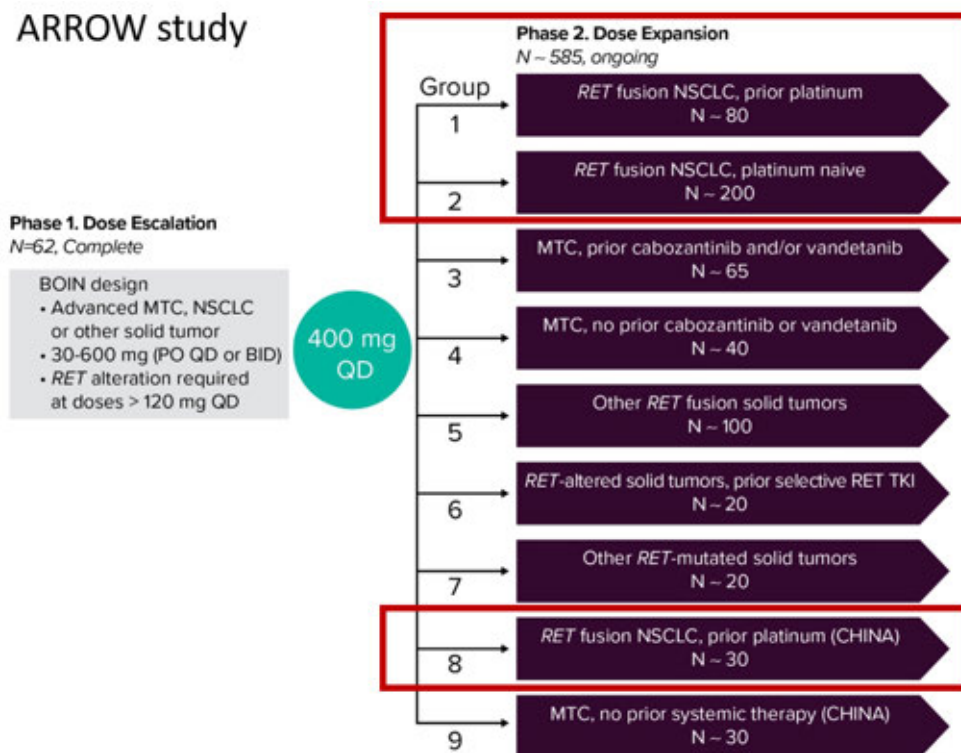
Pågående studie. Estimert avsluttet februar 2024.

#### 2.1.1 ARROW-studien

ARROW-studien er en åpen, enarmet, multisenter fase I/II-studie som inkluderer pasienter med inoperable, avanserte solide tumorer inkludert tyroideakarsinom og NSCLC med RET-enderinger. Basert på fase I (doseeskalering) ble 400 mg daglig valgt som dose for den etterfølgende fase II-delen av studien (doseekspansjon), som fortsatt pågår og forventes avsluttet i februar 2024. Relevant for denne metodevurderingen er kohort 1 og 2 i fase II-delen av studien, som utgjøres av pasienter med NSCLC. Pasientene i kohort 1 har tidligere blitt behandlet med platinabasert kjemoterapi. Pasientene i kohort 2 har ikke tidligere fått platinabasert kjemoterapi, men kan ha fått annen systemisk behandling eller være

behandlingsnaive. Kohort 8 består også av NSCLC-pasienter, men inkluderer kun pasienter i Kina og ble startet senere enn resterende kohorter. Kohort 8 var derfor ikke inkludert i EMA sin vurdering av effektanalyser i forbindelse med MT, og heller ikke inkludert i denne metodevurderingen. Studiedesignet til ARROW og de ulike kohortene er vist i Figur 2.

## ARROW study



Figur 2. Skjematisert framstilling av ARROWs studiedesign. Kohorter relevant for denne metodevurderingen er markert med røde rammer. Følgende daglige doser av pralsetinib ble testet i fase I-delen: 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg og 600 mg. Figur innsendt av Roche. BID, twice daily; BOIN, Bayesian optimal interval; MTC, medullært tyroideakarsinom; PO, orally; QD, once daily; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Alle pasienter med NSCLC i studien skulle ha målbar lokalavansert eller metastatisk sykdom i henhold til RECIST v1.1<sup>3</sup>. De måtte i tillegg ha RET-fusjon bestemt ved lokal testing (Next Generation Sequencing (NGS), fluorescerende in situ hybridisering (FISH) eller andre metoder). Pasienter med asymptomatiske metastaser i sentralnervesystemet (CNS), inkludert pasienter med stabil eller redusert steroidbruk innen 2 uker før studiestart ble inkludert.

Pasienter med en kjent primær endring i drivermutasjoner annet enn RET-fusjoner (f.eks. EGFR, ALK, ROS1 eller BRAF) ble ekskludert fra studien etter studieprotokollen, samt pasienter med lang QT-tid syndrom eller Torsades de Pointes i anamnesen, lang QT-tid syndrom i familien, klinisk symptomatisk pneumonitt, og enhver tidligere eller pågående klinisk signifikant medisinsk tilstand som kunne påvirke pasientsikkerheten.

<sup>3</sup> Response Evaluable Criteria in Solid Tumours (RECIST) versjon 1.1. (v1.1)

NSCLC effektpopulasjonen består av 233 pasienter med RET-fusjonspositiv avansert NSCLC som startet behandling med pralsetinib (400 mg daglig) senest 22. mai 2020, for å sikre tilstrekkelig lang oppfølgingstid for vurdering av responsendepunkter. Det er utført tilleggsanalyser som også inkluderte pasienter med kortere oppfølgingstid («Unrestricted efficacy»-populasjon). I effektpopulasjonen var det 75 (32,2 %) behandlingsnaive, 136 (58,4 %) som tidligere hadde fått platinabasert behandling og 22 (9,4 %) som tidligere hadde mottatt behandling som ikke var ikke platinabasert.

### Pasientkarakteristika ved baseline

Tabell 2 viser demografi og sykdomskarakteristika ved baseline for studiepasientene i ARROW. Data er vist for hele NSCLC effektpopulasjonen (233 pasienter), pasienter som tidligere har fått systemisk behandling (158 pasienter) og behandlingsnaive (75 pasienter).

Median alder for totalpopulasjonen var 60,0 år (variasjon 26 til 87 år). Det var 52 % kvinner og 52 % av hvit avstamning og 40 % av asiatisk opphav. De aller fleste pasientene hadde ECOG funksjonsstatus 0 (34 %) eller 1 (64 %), 62 % var ikke-røykere og 96 % hadde adenokarsinom. Tidligere hjernemetastaser var sett hos 37 %.

Tabell 2. Oppsummering av demografi og sykdomskarakteristika for studiepasientene (effektpopulasjonen) ved baseline (tabell innsendt av Roche).

	All RET Fusion- Positive NSCLC (N = 233)	Prior Systemic Treatment (n = 158)	Treatment-Naïve (n = 75)
<b>Demographics</b>			
<b>Median Age (Range) Years</b>	60.0 (26, 87)	59.5 (26, 85)	63.0 (30, 87)
≥ 65, %	37.8	34.2	45.3
<b>Sex, Female, %</b>	52.4	54.4	48.0
<b>Race, %</b>			
White	51.9	43.7	69.3
Asian	39.5	47.5	22.7
Native Hawaiian/ Pacific Islander	0.9	0.6	1.3
Other	0.9	1.3	0.0
Unknown	6.9	7.0	6.7
<b>Baseline Characteristics</b>			
<b>ECOG PS, %</b>			
0	33.5	29.7	41.3
1	63.9	67.1	57.3
2	2.6	3.2	1.3
<b>Histology Type, %</b>			
Adenocarcinoma	96.1	94.9	98.7
Squamous	1.3	1.3	1.3
Undifferentiated	<1.0	<1.0	0.0
Other	2.1	3.2	0.0

	All RET Fusion- Positive NSCLC (N = 233)	Prior Systemic Treatment (n = 158)	Treatment-Naïve (n = 75)
Brain Metastases %	37.3	39.2	33.3
<b>Smoking history, %</b>			
Never	62.2	65.8	54.7
Former	33.5	31.6	37.3
Current	2.6	1.3	5.3
Unknown	1.7	1.3	2.7
<b>RET Fusion Partner, %</b>			
KIF5B	70.4	72.2	66.7
CCDC6	17.6	17.7	17.3
NCOA4	<1.0	0.0	1.3
Other <sup>a</sup>	11.6	10.1	14.7

De 158 pasientene som hadde fått tidligere systemisk behandling besto av 136 pasienter som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi, og 22 pasienter som tidligere kun hadde fått annen systemisk behandling, inkludert immunterapi. Pasientene som tidligere var behandlet med platinabasert kjemoterapi (n = 136) hadde i median mottatt 2 tidligere behandlinger (variasjon: 1-8). I tillegg til platinabasert kjemoterapi hadde 40 % fått PD-1/PD-L1-hemmere, 28 % hadde tidligere fått multikinasehemmere (MKI) og 48 % hadde fått tidligere strålebehandling. 21 % av systemisk behandlingsnaive pasienter (n = 75) hadde fått strålebehandling. Se Tabell 3.

Tabell 3. Tidligere behandling for studiepasientene (effektpopulasjonen) (modifisert fra tabell 23 i EPAR) (4).

	All RET Fusion- Positive NSCLC (N = 233)	Prior platinum treatment (n = 136)	Prior non- platinum systemic treatment (n = 22)	Treatment-Naïve (n = 75)
<b>Number of prior lines of therapy</b>				
Mean (StdDev)	1,4 (1,54)	2,3 (1,48)	1,1 (0,29)	0,0 (0)
Median	1,0	2,0	1,0	0,0
Min, Max	0, 8	1, 8	1, 2	0,0
<b>Prior systemic therapies</b>				
Chemotherapy	138 (59,2)	136 (100)	2 (9,1)	0
Platinum-based chemotherapy	136 (58,4)	136 (100)	0	0
PD-1/PD-L1	69 (29,6)	55 (40,4)	14 (63,6)	0
Multikinase inhibitor(s)	44 (18,9)	38 (27,9)	6 (27,3)	0
<b>Prior Radiation Therapy</b>				
Prior Radiation Therapy	90 (38,6)	65 (47,8)	9 (40,9)	16 (21,3)
<b>Prior Cancer Related Surgeries or Procedures</b>				
Prior Cancer Related Surgeries or Procedures	116 (49,8)	70 (51,5)	12 (54,5)	34 (45,3)

## Utfallsmål

### Effekt

Innsendte resultater fra ARROW er basert siste datakutt (6. november 2020) og primært basert på effektpopulasjonen (n = 233) som er pasienter som startet behandling med pralsetinib senest 22. mai 2020 slik at behandlingens lengden er tilstrekkelig lang for responseevaluering. Median oppfølgingstid var 17,1 måneder.

### ORR

Studiens primære utfallsmål var ORR definert ved RECIST v1.1 av en blindet uavhengig komité, (BICR). Tabell 4 viser en oppsummering av ORR-resultater samt resultater for det sekundære endepunktet DOR (varighet av respons).

Tabell 4. Effekresultater for RET-fusjonspositiv avansert NSCLC (ARROW) (effektpopulasjon) (innsendt av Roche).

	All RET Fusion- Positive NSCLC (N=233)	Prior Systemic Treatment (n=158)	Treatment-Naïve (n=75)
<b>ORR, % (95% CI)</b>	64.4 (57.9, 70.5)	60.8 (52.7, 68.4)	72.0 (60.4, 81.8)
BOR, %			
CR	4.7	4.4	5.3
PR	59.7	56.3	66.7
SD	26.2	29.7	18.7
PD	5.6	5.1	6.7
NE	3.9	4.4	2.7
<b>DOR, Months (95% CI)</b>	22.3 (14.7, NR)	22.3 (15.1, NR)	NR (9.0, NR)

BOR, best overall response; CI, confidence interval; CR, complete response; DOR, duration of response; NE, not evaluable; NR, not reached; ORR, overall response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; RET, rearranged during transfection; SD, stable disease. \*CR or PR or SD of  $\geq 16$  weeks. Data cut-off date 06 November 2020.

Resultatene viser en total responsrate (ORR) på 64,4 % for effektpopulasjonen samlet. Det var totalt 11 pasienter med komplett respons (4,7 %), 139 med delvis respons (59,7 %), 61 med stabil sykdom (26,2 %) og 13 med sykdomsprogresjon (5,6 %), mens hos 9 pasienter var ikke type respons mulig å avgjøre. Median varigheten av respons (DOR) var ikke nådd, men Kaplan-Meier-estimert median DOR var 22,3 måneder (95 % KI 14,7, NR) for totalpopulasjonen.

### PFS og OS

PFS og OS var sekundære endepunkter i studien. Median PFS og OS var ikke nådd ved analysetidspunktet. Kaplan-Meier-estimert median PFS var 16,4 måneder hos effektpopulasjonen (95 % KI 11,0, 24,1). Det var da 44 % av pasientene som hadde hatt en hendelse. Se Tabell 5. Resultater er også vist for «Unrestricted efficacy populasjon» som brukes i de indirekte sammenlikningene. Denne populasjonen inkluderer også pasienter som har startet behandling etter 22. mai 2020 (totalt 281 pasienter), men som er relevant for tid til hendelses-data. Inklusjon av disse pasientene gir omtrent samme PFS.



### Sikkerhet

Bivirkninger av  $\geq$  grad 3 ble rapportert hos 76,9 % av den totale sikkerhetspopulasjonen som også inkluderte alle pasienter behandlet med pralsetinib i ARROW uavhengig av indikasjon (totalt 528 pasienter). For RET-fusjonspositive NSCLC-pasienter (totalt 281) var tilsvarende tall 75,4 %.

Tabell 7. Bivirkninger av  $\geq$  grad 3 som ble rapportert hos minst 10 % i den totale sikkerhetspopulasjonen og hos RET-fusjonspositive NSCLC-pasienter.

Preferred Term, n (%)	All Tumour Types (N=528)	RET Fusion-Positive NSCLC (n=281)
<b>Patients with any AEs of Grade <math>\geq</math>3</b>	406 (76.9)	212 (75.4)
Anaemia	91 (17.2)	46 (16.4)
Hypertension	85 (16.1)	45 (16.0)
Neutropenia	59 (11.2)	30 (10.7)
Decreased Neutrophil Count	51 (9.7)	36 (12.8)

Tabell 8 viser forekomst av TRAE (treatment-related adverse events). Henholdsvis 93,4 % og 94 % opplevde minst én TRAE. Av totalpopulasjonen opplevde 20,5 % behandlingsrelaterte bivirkninger som var klassifisert som alvorlige, mens samme tall hos pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC var 24,6 %.



Tabell 8. Forekomst av TRAEs (treatment-related adverse events).

Preferred Term, n (%)	Overall (All Tumour Types) (N=528)	RET Fusion-Positive NSCLC (n=281)
Patients with Any TRAE	493 (93.4)	264 (94.0)
Increased AST	206 (39.0)	114 (40.6)
Anaemia	179 (33.9)	101 (35.9)
Increased ALT	152 (28.8)	84 (29.6)
Decreased Neutrophil Count	120 (22.7)	79 (28.1)
Constipation	142 (26.9)	73 (26.0)
Hypertension	133 (25.2)	70 (24.9)
Decreased WBC Count	133 (25.2)	70 (24.9)
Neutropenia	109 (20.6)	58 (20.6)
Increased Blood CPK	81 (15.3)	49 (17.4)
Fatigue	58 (12.3)	42 (14.9)
Increased Blood Creatinine	76 (14.4)	41 (14.6)
Diarrhoea	79 (15.0)	39 (13.9)
Dysgeusia	69 (13.1)	37 (13.2)
Dry Mouth	63 (11.9)	35 (12.5)
Asthenia	53 (10.0)	30 (10.7)
Hyperphosphataemia	86 (16.6)	30 (10.7)
Pneumonitis	50 (9.5)	30 (10.7)

### 2.1.2 Relevante studier som pågår

AcceleRET Lung er en randomisert, åpen fase III-studie hvor pralsetinib sammenlignes med standardbehandling (platinabasert kjemoterapi +/- pembrolizumab) i 1. linje ved avansert RET-fusjonspositiv NSCLC. Norge er et deltakende land i studien. Resultater fra studien forventes i 2026, og innsendelse av disse er en betingelse for MT-en til pralsetinib.

Tabell 9. Oversikt over AcceleRET-Lung-studien.

Studie	AcceleRET-Lung (NCT04222972)
Design	Randomisert, åpen fase III-studie
Populasjon	Pasienter $\geq 18$ år med lokalavansert eller metastatisk inoperabel NSCLC med RET-enderinger som ikke tidligere har fått systemisk behandling for metastatisk sykdom Estimert n = 226
Intervensjon	Pralsetinib
Komparator	Utprøvers valg av kjemoterapi blant følgende: <u>Ikke-platecelleepitelkarsinom</u> - Karboplatin eller cisplatin + pemetreksed - Pembrolizumab + karboplatin eller cisplatin + pemetreksed etterfulgt av pembrolizumab +/- pemetreksed <u>Plateepitelcellekarsinom</u> - Karboplatin eller cisplatin + gemcitabin - Karboplatin + paklitaksel + pembrolizumab
Primært utfallsmål	PFS
Sekundære utfallsmål	Inkluderer ORR og OS

Pågående studie. Resultater forventes i 2026.

Roche oppgir at det ikke pågår ytterligere studier av pralsetinib som er relevante for denne metodevurderingen.

## 2.2 INDIREKTE SAMMENLIKNINGER (ITC)

Det foreligger ikke studier som sammenligner effekten av pralsetinib med relevante komparatorer direkte. Roche har derfor forsøkt å gjøre indirekte sammenlikninger (ITC) mot relevante behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis; pembrolizumab alene og pembrolizumab + pemetreksed + karboplatin i 1. linje, og docetaksel og pemetreksed + karboplatin i 2. linje. Roche brukte resultater fra et systematisk litteratursøk og registerdata fra Flatiron-databasen<sup>4</sup> for å informere ITC-ene. Flatiron er en observasjons-database med EHR (electronic health record)-data fra over 280 kreftklinikker i USA (ca. 800 behandlingssteder) som representerer mer enn 2,2 millioner amerikanske kreftpasienter under behandling. Mangel på klinisk evidens og RWE for RET-fusjonspositive NSCLC pasienter førte til bruk av data fra pasienter med ukjent RET-status (heretter kalt WT-populasjon). I motsetning til WT-populasjonen, er RET-fusjonspositive NSCLC pasienter yngre, oftere ikke-røykere, og har som regel

<sup>4</sup> Flatiron databasen består av pasientdata fra kreftklinikker i USA. Flatiron Health and Foundation Medicine (FMI) NSCLC Clinico-Genomic database (CGDB) inkluderer pasienter med  $\geq 2$  besøk registrert i Flatiron-databasen fra og med 1. januar 2011 som gjennomgikk omfattende genomisk profilering av FMI på eller etter første diagnosedato (prøve samlet tidligst 30 dager før diagnosedatoen). Pasienter diagnostisert med lokal avansert eller metastatisk sykdom i perioden 1. januar 2011 til 30. juni 2020 og som begynte med behandling i 1. linje eller 2L ble inkludert i datasettet.

adenokarsinom. Roche gjorde justeringer for disse forskjellene der individuelle pasientdata (IPD) var tilgjengelig, ellers ble naive sammenlikninger utført.

Roche leverte følgende ITCer:

- Propensity score (PS)-analyse ved å bruke data fra Flatiron for:
  - pembrolizumab alene i 1. linje
  - pembrolizumab + pemetreksed + karboplatin i 1. linje
- PS-analyse ved å bruke data fra OAK-studien for:
  - docetaxel i 2L
- Naive sammenlikninger ved å bruke data fra GOIRC 02-2006- og NVALT7-studien for:
  - pemetreksed + karboplatin i 2. linje

For nærmere beskrivelse av ITC-ene, se Appendiks 2.

For å samle inn data på RET-fusjonspositive pasienter har Roche startet en «chart review», som innebærer innsamling av data for RET-fusjonspositive NSCLC-pasienter behandlet i sykehus over hele Europa som Roche anslår at skal være fullført i første kvartal av 2022.

## 2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

ARROW var en ukontrollert, åpen, fase I/II multikohort studie, der kohort 1 og 2 inkluderte relevante pasientpopulasjoner for denne metodevurderingen, og var grunnlag for markedsføringstillatelsen til pralsetinib ved avansert RET-fusjonspositiv NSCLC. Den primære effektanalysen er basert på 233 pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC, hvorav 75 var behandlingsnaive og 158 hadde fått tidligere behandling. Det er også presentert data for en «Unrestricted efficacy»-populasjon, som også omfatter senere inkluderte pasienter med kortere oppfølgingstid som er relevant for tid til hendelses-analysene (PFS, OS) og brukes i de indirekte sammenlikningene.

En grunnleggende begrensning ved ARROW er det ukontrollerte studiedesignet og at studien inkluderer en begrenset, selektert pasientpopulasjon, noe som medfører risiko for at ukjente faktorer ved den inkluderte studiepopulasjonen kan bidra til effekt som ikke er representativ for klinisk praksis. I tillegg finnes det lite tilgjengelig dokumentasjon med tanke på prognose og effekt av dagens behandling hos gruppen RET+ NSCLC (utgjør kun rundt 1-2 % av NSCLC) som resultatene for pralsetinib kan vurderes i sammenheng med.

De fleste pasientene i ARROW har fått tidligere behandling. Kun 75 av 233 pasienter i den primære effektanalysen er behandlingsnaive og disse har en kortere oppfølgingstid. Pralsetinib vil i hovedsak være aktuelt som 1. linjebehandling ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, selv om legemidlet innledningsvis også vil være aktuelt hos noen pasienter i 2. linje som allerede har fått annen behandling før evt. innføring av pralsetinib. Studieresultatene tyder på at effekten mht ORR ikke er dårligere hos pasienter som behandles i 1. linje, men det er høy usikkerhet knyttet til rapporterte estimater for PFS og OS og generelt til overførbarheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis.

### **Pasientpopulasjon**

Legemiddelverket har vært i kontakt med norske klinikere som beskriver at det foreligger lite data på norske RET-fusjonspositive pasienter og at de har begrenset erfaring med denne pasientgruppen, men at det ikke er grunn til å tro at de norske pasientene skiller seg fra RET-fusjonspositive pasienter i andre land. De kommenterte at studiepasientenes gjennomsnittsalder, på rundt 60 år, er noe lavere enn for NSCLC-pasienter generelt, men det er ikke usannsynlig at RET+ pasienter er litt yngre i likhet med pasientpopulasjoner med andre drivermutasjoner slik som ALK. De kommenterte også at en større andel av studiepasientene ser ut til å ha hjernemetastaser enn hos den generelle NSCLC-populasjonen og at andel røykere er lavere slik som hos EGFR+ og ALK+ pasienter. Det rapporteres i litteraturen at RET+ pasienter er yngre, har bedre funksjonsstatus og i større grad er ikke-røykere enn NSCLC som helhet, som beskrevet i kapittel 1.2. Utfra dette mener Legemiddelverket at studiepopulasjonen virker representativ nok for norske forhold.

I ARROW-studien hadde 158 pasienter fått tidligere behandling. Av disse hadde 22 fått tidligere behandling som ikke inkluderte platinabasert kjemoterapi, hvorav flertallet hadde fått PD-/PDL-1-hemmer og disse hadde i median fått 1 tidligere behandling. Disse representerer dermed til en viss grad norske pasienter som har fått behandling med pembrolizumab monoterapi i 1. linje. De resterende 136 tidligere behandlede pasientene hadde derimot i median mottatt 2 behandlinger tidligere (fra 1 til 8 behandlinger), slik at de er i en litt senere linje enn de norske 2. linjepasientene.

### **Utfallsmål**

Studiens primære utfallsmål (ORR) og de sekundære utfallsmålene (DOR, PFS, OS) i ARROW er standard utfallsmål for en ukontrollert onkologistudie. ORR og DOR var BICR-vurdert, dvs. vurdert av en uavhengig komité, noe som til en viss grad reduserer bias knyttet til det åpne studiedesignet. Resultatene begrenses imidlertid av den relativt korte oppfølgingstiden.

EMA vurderte ORR på 64,4 % som en høy responsrate og at Kaplan-Meier-estimerte verdier for median DOR (22,3 måneder) og median PFS (16,4 måneder) tyder på varig og klinisk betydningsfull effekt. Verken median DOR, PFS eller OS er imidlertid nådd og dermed foreløpig kun estimater. Til tross for lovende resultater kan man derfor ennå ikke trekke konklusjoner angående PFS-gevinst eller fordel sammenlignet med alternativ behandling ifølge EPAR (4). Den utstedte MT-en er følgelig betinget og krever innsendelse av ytterligere effektdata etter lengre oppfølgingstid. Det skal sendes inn oppfølgingsdata fra ARROW senest 31. desember 2022, som inkluderer data fra flere behandlingsnaive pasienter (totalt 116 inkludert de 75 som det allerede er presentert data for) samt lengre oppfølgingstid for 2. linjepasientene. Det skal i tillegg sendes inn resultater (i løpet av 2026) fra en fase III studie (AcceleRET) der behandling med pralsetinib sammenliknes med kjemoterapi +/- pembrolizumab som førstelinjebehandling av avansert RET-fusjonspositiv NSCLC.

Pralsetinib viser effekt på tvers av behandlingsnaive og tidligere behandlede pasienter. ORR var litt høyere hos behandlingsnaive (72,0 %) enn hos tidligere behandlede pasienter (60,8 %), se Tabell 4. Likevel var estimert median PFS lavere (13,0 måneder) enn hos pasienter som tidligere hadde fått platinabasert kjemoterapi (16,4 måneder). En mulig forklaring på lavere PFS er at et inklusjonskriterium for behandlingsnaive pasienter var at de ikke var egnet for standard behandling med kjemoterapi, noe som kunne gjøre at flere av dem hadde en dårligere prognose i utgangspunktet. Det kan sees fra Tabell 2 at de er noe eldre og inkluderer flere røykere enn den totale studiepopulasjonen. Det er følgelig mulig at effekten for behandlingsnaive pasienter er noe underestimert i forhold til 1. linjepasienter i klinisk praksis.

Subgruppeanalyser tyder ikke på klinisk relevante forskjeller avhengig av ECOG-status, RET-fusjonspartneren (KIT5B, CCDC6) og CNS-metastaser. CNS-metastaser er vanlig ved NSCLC og er generelt ansett som en dårlig prognostisk faktor (4). Pga. lavt pasientantall og manglende kontrollarm er det imidlertid knyttet usikkerhet til observert effektstørrelse i ulike subgrupper, og dataene må tolkes med forsiktighet.

I forbindelse med vurdering av MT-søknaden vurderte EMA at foreløpig sikkerhetsfunn tyder på en klinisk håndterbar sikkerhetsprofil for pralsetinib. De vanligste rapporterte bivirkningene er levertoksisitet, hypertensjon, myelotoksisitet og forstyrrelser i tarmfunksjon, som alle kan håndteres med doseavbrudd eller dosereduksjon. Forhøyede leverenzymmer, hypertensjon, pneumonitt, blødninger og QTc-forlengelse er identifisert som bivirkninger i sikkerhetsprofilen til pralsetinib som vil overvåkes. Det gjøres oppmerksom på at den betingede MT-en til pralsetinib også krever innsendelse av mer sikkerhetsdata.

#### **Legemiddelverkets vurdering av indirekte sammenlikninger (ITC)**

Roche har i tilstrekkelig grad beskrevet fremgangsmåten for å generere 4 komparatorarmer; pembrolizumab alene og pembrolizumab + pemetreksed + karboplatin i 1. linje, samt docetaxel og pemetreksed + karboplatin i 2. linje, som alle er basert på pasienter med ukjent RET-fusjonsstatus. Legemiddelverket anerkjenner at relativ effekt mot andre terapier er utfordrende å etablere da det mangler relevante studier og registerdata hvor RET-fusjonsstatus er kjent. Bruk av resultater fra pasientpopulasjoner med ukjent RET-status er imidlertid problematisk da det ennå er uklart om RET-fusjoner i seg selv har en prognostisk betydning. Det har hittil vært begrenset og motstridende evidens vedrørende dette. Roche har identifisert fem publiserte studier som indikerer at RET-status ikke har prognostisk betydning. Studiene er imidlertid små og har ulike begrensninger. Legemiddelverket har vurdert den nyeste av disse studiene (16) i forbindelse med metodevurdering av selperkatinib (10). Det er en observasjonsstudie som er basert på databasen Flatiron CGDB fra USA. Studien er ikke designet for å evaluere om RET-fusjon er prognostisk, og resultatene er ikke konklusive. Videre er forskjellen i gruppestørrelse mellom RET-fusjons positive og negative svært stor (hhv. 46 og 5 751 pasienter), noe som gir usikre sammenlikninger mellom de to gruppene. Det er derfor fortsatt knyttet usikkerhet til den prognostiske verdien av RET-fusjonsstatus. For å samle inn data på RET-fusjonspositive pasienter har Roche startet en «chart review», som innebærer innsamling av data for RET-fusjonspositive NSCLC-pasienter behandlet i sykehus over hele Europa. Roche anslo i sin innsendelse at «chart review» skulle være fullført i første kvartal av 2022. Roche har ikke sendt inn data fra dette arbeidet, men det er mulig at disse kan bidra med mer informasjon relatert til den prognostiske verdien av RET-status samt data til konstruering av relevante komparatorarmer i fremtidige metodevurderinger.

Roche valgte å etablere relativ effekt mot komparatorarmene i 1. linje ved å bruke registerdata fra Flatiron-databasen. Enkelte pasientkarakteristika sett hos RET-fusjonspositive pasienter ble forsøkt justert med PS-metoder. Baselinetabellene i Appendiks 2 viser at det er store forskjeller i pasientkarakteristika før justering slik som forventet. Flatiron-registeret mangler imidlertid informasjon om pasientkarakteristika knyttet til metastaser som har betydning for sykdommens forløp. Faktorene knyttet til metastaser ble dermed ikke godt balansert selv etter justeringer. Alder og historikk på røyking var heller ikke godt balansert etter justeringene i det ene Flatiron-datasettet (pembrolizumab monoterapi). Legemiddelverket vil i tillegg påpeke at Flatiron inkluderer pasienter behandlet ved klinikker i USA som har samarbeid med Flatiron. Registerdataene representerer dermed en selektert populasjon noe som introduserer bias som kan begrense analysens eksterne validitet. I tillegg er det forskjeller i klinisk praksis mellom USA og Norge. I USA er det ikke satt noen maksimum behandlingstid for pembrolizumab. Det kan

dermed ikke utelukkes at pasienter som ble behandlet med pembrolizumab i Flatiron-databasen kan ha en ytterligere overlevelsesgevinst sammenlignet med norske pasienter som får pembrolizumab i inntil 2 år. Totalt sett mener Legemiddelverket at komparatorarmene med pembrolizumab alene eller i kombinasjon med kjemoterapi basert på Flatiron ikke vil gi et representativt bilde av effekten i den aktuelle pasientpopulasjonen i Norge. Relativ effekt i forhold til pralsetinib fra ARROW-studien i 1. linje kan dermed ikke etableres og Legemiddelverket har følgelig ikke vurdert de innleverte ITC-ene.

Relativ effekt mot terapiene i 2. linje ble estimert på bakgrunn av studier med ukjent RET-status. Til generering av pemetreksed + karboplatin komparatorarmen i 2. linje var det ingen IPD for de relevante studiene som ble identifisert og Roche utførte naive sammenlikninger. Det er uklart hvorfor Roche ikke har brukt RWE for å generere komparatorarm for pemetreksed + karboplatin i 2. linje på samme måte som de gjorde med de andre komparatorarmene. Naive sammenlikninger eller ikke-justerte indirekte sammenlikninger har begrenset validitet grunnet ukjent og stor mulig variasjon i populasjoner og ulik definisjonen av tilgjengelige utfallsmål. Grunnleggende antagelser som similaritet, homogenitet og "conditional constancy of absolute effects" må være oppfylt, hvilket generelt aldri er tilfelle for naive sammenlikninger. Legemiddelverket kan derfor ikke godta slike naive indirekte sammenlikninger som grunnlag for å etablere relativ effekt. Relativ effekt mot pemetreksed + karboplatin kan dermed ikke etableres.

For docetaxel i 2. linje valgte Roche en litt annen tilnærming ettersom det forelå IPD-data fra OAK-studien. Legemiddelverket anerkjenner at tilgang til individuelle pasientdata kan være en fordel. Roche har forsøkt å balansere populasjonene når det gjelder relevante prognostiske og/ eller effektmodifiserende faktorer. PS-analyser krever imidlertid en tilstrekkelig overlapping av populasjonene som skal sammenlignes. RET-fusjonsstatus i OAK-studien er ukjent og studien inkluderte også pasienter med ALK- og EGFR-mutasjoner som er utelukket å være RET-fusjonspositive (17). I tillegg var nesten 70 % av pasientene i OAK-studien tidligere røykere sammenlignet med 33 % av pasientene i ARROW. Videre inkluderte studien en del pasienter som hadde mottatt mer enn 2 systemiske behandlinger tidligere, men pasientene hadde ikke fått immunterapi (18). Dette begrenser ytterligere overførbarheten av studien til norsk klinisk praksis hvor majoriteten av pasientene mottar en immun-sjekkpunkthemmer i 1. linje enten alene eller sammen med kjemoterapi. Legemiddelverket mener dermed at data fra OAK-studien ikke er fullstendig representative for effekten av docetaxel i den aktuelle pasientpopulasjonen for denne metodevurderingen. Det kan derfor ikke etableres en troverdig relativ effekt sammenliknet med pralsetinib for bruk i en helseøkonomisk kostnad-per-QALY analyse.

### **Konklusjon**

Studien ARROW dokumenterer klinisk betydningsfull responsrate av pralsetinib. Størrelse og varighet av effekten samt PFS og OS er imidlertid usikkert grunnet studiens enarmede design og begrensede oppfølgingstid. At studien inkluderte relativ få behandlingsnaive pasienter gjør at dokumentasjonen for 1. linjebehandling, som er mest aktuelt i norsk klinisk praksis, er begrenset.

Innsendt dokumentasjon på indirekte sammenlikninger kan ikke anvendes til å estimere relativ effekt av pralsetinib sammenlignet med pembrolizumab alene og pembrolizumab + pemetreksed + karboplatin i 1. linje eller for docetaxel og pemetreksed + karboplatin i 2. linje. Legemiddelverket har på dette grunnlaget ikke utredet saken videre og innsendt helseøkonomiske modell eller inputdata som er brukt i innsendt modell er ikke validert eller godtatt.

Den pågående randomiserte fase III studien AcceleRET sammenlikner pralsetinib med platinabasert kjemoterapi +/- pembrolizumab i 1. linje ved avansert RET-fusjonspositiv NSCLC. I tillegg til at studien gjøres i utelukkende 1. linje og dermed er mer relevant for norsk klinisk praksis, er studien kontrollert og kan gi grunnlag for beregning av relativ effekt. I AcceleRET sammenlignes pralsetinib med standardbehandling som synes relevant for norsk klinisk praksis (karboplatin/cisplatin + pemetreksed +/- pembrolizumab). Se Tabell 9 for mer detaljer om AcceleRET-studien. Resultater fra denne studien ventes i 2026. Relativ effektdata fra denne studien vil eventuelt kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet i 1. linje for lokalavansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv NSCLC.

### 3 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

Budsjettvirkningene av legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten er basert på noen antagelser gjort av Roche. Legemiddelverket har ikke validert den helseøkonomiske analysen, men har likevel valgt å bruke noen antagelser fra den helseøkonomiske analysen i budsjettberegningene. Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

#### 3.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Antall pasienter som er aktuelle for behandling med metoden, er antatt av Roche som følger:

- Ifølge Kreftregisterets statistikkbank var det diagnostisert 3 320 pasienter med lungekreft i Norge i 2019. Av disse estimeres at 85 % har NSCLC og 63 % har metastatisk sykdom. Av disse igjen er det antatt at 60 % har adenokarsinom. Dette tilsvarer ca. 1 100 pasienter.
- Basert på tall fra screening av den pågående studien AcceleRET og klinikerinnspill antar Roche at insidensen av RET-fusjoner er 1 % blant de pasientene med adenokarsinom. Dette gir ca. 11 pasienter for 2019.
- Roche antar også basert på klinikerinnspill at 10 % av pasientene ikke har vev som er egnet for testing og at kun 80 % vil testes ettersom NGS testing er ikke etablert praksis i alle sykehus i Norge. Dette gir et tall på 8 pasienter som antas å være aktuelle for 1. linjebehandling årlig.
- Roche antar videre at halvparten, dvs. 4 pasienter årlig kan være aktuelle for 2. linjebehandling. Behandling i 2. linje forutsetter at de ikke har fått en RET-hemmer i 1. linje.

Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår 10-20 pasienter i 1. linje og 10 pasienter i 2. linje i startåret. Det antas en 2 % økning av antallet pasienter årlig basert på estimat fra Nordcan fram mot 2040.<sup>5</sup> De kliniske ekspertene tror at dersom pralsetinib blir innført til gjeldende indikasjon vil den tas i bruk i 1. linje, men innledningsvis vil også noen pasienter som allerede har fått annen behandling tilbys pralsetinib. Dermed vil antallet som starter behandling være størst i starten av perioden. De antar videre at dersom pralsetinib blir innført for gjeldende indikasjon vil ingen pasienter behandles i 2. linje eller senere linjer etter 3 år.

Legemiddelverket velger å basere pasientantall brukt i budsjettvirkningene hovedsakelig på innspill fra kliniske eksperter som vi har vært i kontakt med, og velger å legge til grunn 15 pasienter i 1. linje i startåret med en årlig vekst på 2 %. I 2. linje anslår Legemiddelverket totalt 17 pasienter i de første 3 årene.

---

<sup>5</sup> Nordcan-prosjeksjoner ([nordcan.iarc.fr](http://nordcan.iarc.fr))



Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, får i dag 70 % av pasientene behandling med pembrolizumab + pemetreksed + karboplatin og 30 % får pembrolizumab som monoterapi i 1. linje. Videre anslås det at om lag 2/3 av de aktuelle pasientene i 2. linje får behandling med docetaxel per i dag, mens resten av pasientene i 2. linje får behandling med pemetreksed + karboplatin

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Gavreto (pralsetinib) i 1. og 2. linje samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene presenteres i Tabell 10. Dette gjelder for situasjonen der Gavreto (pralsetinib) besluttes å tas i bruk. Dersom Gavreto (pralsetinib) ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 11.

Tabell 10. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Gavreto og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Gavreto tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>1. linje</b>					
Gavreto (pralsetinib)	15	15	16	16	16
Pembrolizumab + pemetreksed + karboplatin	0	0	0	0	0
Pembrolizumab	0	0	0	0	0
<b>2. linje</b>					
Gavreto (pralsetinib)	10	5	2	0	0
Docetaxel	0	0	0	0	0
Pemetreksed + karboplatin	0	0	0	0	0

Tabell 11. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Gavreto og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Gavreto IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>1. linje</b>					
Gavreto (pralsetinib)	0	0	0	0	0
Pembrolizumab + pemetreksed + karboplatin	10	10	11	11	11
Pembrolizumab	5	5	5	5	5
<b>2. linje</b>					
Gavreto (pralsetinib)	0	0	0	0	0
Docetaxel	7	3	1	0	0
Pemetreksed + karboplatin	3	2	1	0	0

### 3.2 ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT

For budsjettkonsekvensene er aktuelle legemidler pralsetinib, pembrolizumab, pemetreksed, karboplatin og docetaxsel. Pakningene som inngår i budsjettberegninger, er presentert i tabellen under.

Tabell 12. Legemiddelpriser for relevante pakninger per mai 2022.

Legemiddel	Legemiddelform	Styrke	Pakning/ antall	Maksimal AUP Inkl. mva.	LIS AUP Inkl. mva.
Gavreto (pralsetinib)	Kapsel	100 mg	120 stk	105 726,20	-
Pembrolizumab	Konsentrat til infusjonsvæske	25 mg/ml	4 ml	38 764,80	██████
Pemetreksed	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	25 mg/ ml	20 ml	12 949,50	██████
Karboplatin	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	10 mg/ ml	60 ml	3 722,50	██████
Docetaxsel	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	160 mg/8 ml	8 ml	10 413,60	██████

Budsjettberegninger baseres på følgende antagelser fra Roche:

- Legemiddelverket har ikke validert treatment discontinuation (TTD) kurvene, men antar at gjennomsnittlig behandlingsvarighet av pralsetinib er 20 måneder i 1. linje, og 23 måneder i 2. linje som kalkulert etter time to treatment discontinuation (TTD) eksponentiell kurve
- Pembrolizumab (200 mg) + pemetreksed (500 mg/m<sup>2</sup>) + karboplatin (400 mg/m<sup>2</sup>) er administrert hver tredje uke inntil elleve måneder
- Pembrolizumab monoterapi er administrert på 200 mg doser hver tredje uke inntil ti måneder
- Docetaxsel er administrert på doser 75 mg/ m<sup>2</sup> hver tredje uke inntil seks måneder
- Pemetreksed (500 mg/m<sup>2</sup>) + karboplatin (400 mg/m<sup>2</sup>) er administrert hver tredje uke inntil seks måneder
- 100% relativ doseintensitet er antatt
- Pasientene har en kroppsoverflate (BSA) på 1,75 m<sup>2</sup>

I tillegg har Legemiddelverket tatt høyde for svinn ved at åpne hetteglass ikke deles og at pasientene bruker hele tabletter. Med antagelsene nevnt over, gir dette legemiddelkostnader per pasient per år fra behandlingsstart som angitt i Tabell 13. Selv om noen pasienter kan fortsette behandling med pralsetinib etter 20 eller 23 måneder, har Legemiddelverket kun tatt hensyn til gjennomsnittlig behandlingsvarighet i budsjettanalyse og presenterer ikke kostnader per pasient for år 3 og ut.

Tabell 13. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient per år for de ulike metodene (maksimal AUP inkl. mva.).

	År 1	År 2
<b>1. linje</b>		
Gavreto (pralsetinib)	1 286 335	857 557
Pembrolizumab + pemetreksed + karboplatin	1 766 498	0
Pembrolizumab	1 122 949	0
<b>2. linje</b>		
Gavreto (pralsetinib)	1 286 335	1 179 141
Docetaxsel	90 499	0
Pemetreksed + karboplatin	289 775	0

### 3.3 BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert separat for 1. og 2. linje og samlet for begge behandlingslinjer i Tabell 14.

Tabell 14. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Gavreto (pralsetinib) ved aktuell indikasjon (NOK, maksimal AUP inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>1. linje</b>					
Gavreto (pralsetinib) blir innført	19 295 032	32 158 386	33 444 721	34 302 278	34 302 278
Gavreto (pralsetinib) blir ikke innført	23 601 498	23 601 498	25 174 931	25 174 931	25 174 931
<i>Budsjettvirkning av anbefaling i 1. linje</i>	<b>-4 306 466</b>	<b>8 556 888</b>	<b>8 269 790</b>	<b>9 127 347</b>	<b>9 127 347</b>
<b>2. linje</b>					
Gavreto (pralsetinib) blir innført	12 863 354	18 223 085	8 468 375	2 358 282	0
Gavreto (pralsetinib) blir ikke innført	1 569 245	784 623	313 849	0	0
<i>Budsjettvirkning av anbefaling i 2. linje</i>	<b>11 294 109</b>	<b>17 438 463</b>	<b>8 154 526</b>	<b>2 358 282</b>	<b>0</b>
<b>Første- og andrelinje samlet</b>					
<i>Budsjettvirkning av anbefaling totalt</i>	<b>6 987 643</b>	<b>25 995 350</b>	<b>16 424 316</b>	<b>11 485 629</b>	<b>9 127 347</b>

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Gavreto (pralsetinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på rundt 9 millioner NOK i 1. linje, 17 millioner NOK i 2. linje og 26 millioner NOK (maksimal AUP inkl. mva.) for pasienter i både første- og andrelinje i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning.

Dersom legemiddelpriser for pembrolizumab, pemetreksed, karboplatin, og docetaxel baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.), blir budsjettkonsekvensene rundt [redacted] i 1. linje, [redacted] i 2. linje og [redacted] for pasienter i både første- og andrelinje i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Usikkerhetsmomentene med størst betydning for utfallet av beregningene er diskutert under.

#### *Pasientantall*

Legemiddelverket mener at antall RET-fusjonspositive NSCLC-pasienter per år er ukjent da dette ikke er en etablert populasjon i dagens kliniske praksis.

I budsjettberegningene har Legemiddelverket antatt 2 % årlig vekst av pasientantallet. Antall nye tilfeller av lungekreft forventes å øke de neste årene, men det er usikkert om RET-fusjonspositiv lungekrefttilfeller vil øke i tilsvarende grad.

#### *Behandlingsvarighet*

Legemiddelverket ser at behandlingsvarighet for pralsetinib er lengre i 2. linje enn i 1. linje. (23 måneder vs. 20 måneder), noe som ikke virker realistisk i klinisk praksis. Behandlingsvarigheten brukt i Roche sine beregninger kommer fra TTD kurvene som Legemiddelverket understreker at vi ikke har validert. Beregningene for 1. linjepasientene er basert på færre pasienter med kortere oppfølgingstid, som i tillegg hadde dårlig prognose på grunn av seleksjonskriteriene i starten av studien, som tidligere beskrevet. Dette kan påvirke beregnet behandlingsvarighet. Det kan i tillegg ikke utelukkes at behandlingsvarighet til pralsetinib i norsk klinisk praksis kan være lengre, både i 1. og 2. linje, noe som igjen vil føre til høyere budsjettkonsekvenser.

Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med har bekreftet at behandlingsvarigheten for komparatorerne ser rimelig ut for NSCLC-pasienter, men, ifølge en kliniker, kan behandlingsvarighet med karboplatin og pemetreksed være kortere. Det betyr at kostnadene kan være lavere i komparatorarmen og budsjettvirkningen av pralsetinib kan være høyere, men Legemiddelverket mener dette ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

#### *Andre relaterte kostnader*

Budsjettberegningene presentert tar kun hensyn til sykehusenes utgifter knyttet til legemidler. Behandling med pralsetinib kan føre til besparelser på andre områder på grunn av forskjellig administrasjon av de ulike behandlingsalternativene. Pralsetinib er en kapsel pasientene kan ta hjemme, i motsetning til dagens behandlinger som gis intravenøst og må administreres på sykehus. Sykehusadministrasjon fører til økt ressursbruk knyttet til bruk, helsepersonell og pasientenes reise- og tidsbruk.

## 4 OPPSUMMERING

---

Lungekreft er den nest hyppigste kreftform hos menn og kvinner, og samlet sett den kreftformen som tar flest liv i Norge. Det skilles hovedsakelig mellom småcellet lungekreft og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), hvor NSCLC antas å stå for 80-85 % av lungekrefttilfellene. RET-fusjonspositiv sykdom utgjør en liten subpopulasjon (1-2 %) av den totale NSCLC-populasjonen. RET-fusjonspositive pasienter er yngre og oftere ikke-røykere sammenlignet med andre NSCLC-pasienter, og har som regel adenokarsinom. Den prognostiske betydningen av RET-fusjoner er per i dag usikker. Det finnes ingen innført behandling spesielt rettet mot pasienter med RET-fusjoner i Norge, så de behandles i dag tilsvarende som NSCLC-populasjonen uten drivermutasjoner med kjemoterapi og/eller immunterapi.

Legemiddelverket har utført en metodevurdering av pralsetinib til behandling av voksne pasienter med RET-fusjonspositiv, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer i henhold til bestillingen fra Bestillerforum RHF. Pralsetinib er en kapsel pasientene kan ta hjemme i motsetning til dagens behandlinger som gis intravenøst og må administreres på sykehus.

En annen RET-hemmer, selperkatinib, har også godkjent indikasjon til behandling av RET-fusjonspositiv NSCLC men kun i 2. og senere behandlingslinjer. Metoden ble i mars 2022 besluttet å ikke innføres til bruk i norsk klinisk praksis på bakgrunn av manglende effektdokumentasjon sammenlignet med dagens behandling og en høy legemiddelkostnad. Legemiddelverket har her utført en metodevurdering av pralsetinib til behandling av voksne pasienter med RET-fusjonspositiv, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer i henhold til bestillingen fra Bestillerforum RHF.

### *Legemiddelverket har vurdert effekt:*

Effekt av pralsetinib 400 mg oralt én gang daglig ble studert hos 233 voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv NSCLC som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer i ARROW-studien; en åpen, enarmet, multisenter fase I/II-studie. Ved baseline var 75 av disse behandlingsnaive og 158 hadde tidligere blitt behandlet; 136 av disse hadde tidligere fått platinabasert behandling og 22 hadde kun fått andre systemiske behandlinger. Studien rapporterte en samlet ORR (primært endepunkt) på 64,4 % med en estimert median varighet på respons på 22,3 måneder ved siste datakuttet. Median oppfølgingstid på dette tidspunktet var 17,1 måneder. Data på tid til hendelse-endepunktene (PFS og OS) er imidlertid umodne. På grunn av det ukontrollerte studiedesignet er det ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer, inkludert en evt. prognostisk betydelse av RET-fusjon. Dette vanskeliggjør tolkningen av PFS og OS dataene, og behandlingsnyttens er dermed primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet. Disse anses å være klinisk relevante i målpopulasjonen.

### *Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:*

Med bakgrunn i prisen som Roche har satt på pralsetinib koster en måneds behandling omtrent 106 000 kroner per pasient (maksimal AUP inkl. mva.) dersom man legger til grunn dosering fra preparatomtalen. Dette tilsvarer ca. 1,3 millioner kroner i legemiddelkostnader dersom pasienten behandles i ett år. Dersom dosen reduseres eller pasienten slutter på behandling, fører dette til lavere behandlingkostnader. Legemiddelverket har ikke vurdert kostnadseffektiviteten av pralsetinib basert på den innsendte helseøkonomiske modellen da vi ikke kan godta estimatene for relativ effekt.

*Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:*

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

*Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:*

Resultater fra den enarmede studien ARROW viser høy total responsrate og responsvarighet, foreløpig basert på kort oppfølgingstid. Grunnet det ukontrollerte studiedesignet kan størrelsen på effekten av pralsetinib sammenlignet med dagens praksis ikke kvantifiseres. Det er i tillegg usikkert om responsratene medfører klinisk relevante gevinster på PFS og OS. Siden ARROW ikke kan gi et estimat på relativ effekt har Roche brukt registerdata og data fra andre publiserte studier for å konstruere en komparatorarm. Data som ble brukt til å konstruere komparatorarmene var basert på pasienter som hadde ukjent RET-status i tillegg til andre faktorer som ikke kunne justeres for gjennom matching-teknikker. Det er derfor ikke mulig å beregne et troverdig estimat for den relative effekten av pralsetinib i en populasjon med RET-fusjonspositiv NSCLC sammenlignet med dagens praksis.

Pralsetinib har fått godkjent indikasjon til behandling av første og senere behandlingslinjer, men vil være mest aktuelt i 1. linje i norsk klinisk praksis. De behandlingsnaive pasientene i ARROW utgjorde imidlertid en mindre pasientpopulasjon med en kortere oppfølgingstid sammenlignet med pasientene som hadde fått tidligere behandling. Dette bidrar også til usikkerhet rundt effekt i norsk klinisk praksis.

Det pågår en randomisert, åpen fase III-studie, AcceleRET, hvor pralsetinib sammenlignes med standardbehandling (platinabasert kjemoterapi +/- pembrolizumab) i 1. linje. Effektdata fra denne studien som forventes i 2026 vil trolig kunne danne grunnlag for å etablere relativ effekt i førstelinje for avansert metastatisk RET-fusjonspositiv NSCLC. Pralsetinib har betinget MT og Roche har forpliktet seg til å sende inn resultater fra AcceleRET innen utgangen av 2026, i tillegg til ytterligere data fra ARROW-studien senest ved utgangen av 2022. I tillegg vil det «Chart review» arbeidet som er satt i gang av Roche kunne gi mer data om RET-fusjonspositive pasienter i fremtiden. Roche har ikke sendt inn data fra dette arbeidet foreløpig, men det er mulig at disse kan bidra med mer informasjon relatert til den prognostiske verdien av RET-status samt data til konstruering av relevante komparatorarmer i fremtidige innsendelser.

*Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:*

Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen ved å ta i bruk pralsetinib for aktuell pasientpopulasjon vil være på om lag 26 millioner NOK (maksimal AUP inkl. mva.) for pasienter i både første og andre linje det andre budsjettåret. Dersom legemiddelpriser for relevante komparatorer baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.), blir budsjettkonsekvensene [REDACTED]

[REDACTED] Budsjettvirkningene er usikre og forenkledde.

Statens legemiddelverk, 26-09-2022

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Ane Funderud  
Angeliki Louiza Politi  
Beatriz Luís

## REFERANSER

---

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2021 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20lungekreft%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf> /attachment/inline/f06d10a9-1ca8-441c-bca0-cd419794def7:310c8f10952899f311f736f4aba19409e340c085/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20lungekreft%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf].
2. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2020 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway Oslo2021 [Available from: chrome-extension://efaidnbmninnibpcjpcglclefindmkaj/<https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2020/cin-2020.pdf>].
3. Store medisinske leksikon. Lungekreft [Available from: <https://sml.snl.no/lungekreft>].
4. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) Gavreto [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report_en.pdf)].
5. Dugay F, Llamas-Gutierrez F, Gournay M, Medane S, Mazet F, Chiforeanu DC, et al. Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. *Oncotarget*. 2017;8(32):53336-51.
6. Pan Y, Zhang Y, Li Y, Hu H, Wang L, Li H, et al. ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: a comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features. *Lung Cancer*. 2014;84(2):121-6.
7. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4247-53.
8. Kreftregisteret. Temaside lungekreft [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>].
9. Norsk Elektronisk Legenhåndbok (NEL). Lungekreft [sist oppdatert 18. mars 2022] [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/lunger/tilstander-og-sykdommer/svulster/lungekreft>].
10. Statens legemiddelverk. Metodevurdering av Retsevmo. ID2020\_076. 2022 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/R/Retsevmo\\_avansert%20RET-fusjons+NSCLC\\_2022.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/R/Retsevmo_avansert%20RET-fusjons+NSCLC_2022.pdf)].
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale for Gavreto 2022 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_no.pdf)].
12. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale for Keytruda 2022 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf)].
13. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale for Alimta 2022 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alimta-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alimta-epar-product-information_no.pdf)].

14. Statens legemiddelverk. Preparatomtale for Carboplatin 2022 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/07-4965.pdf>].
15. Statens legemiddelverk. Preparatomtale for Docetaxel Accord. 2022.
16. Hess LM, Han Y, Zhu YE, Bhandari NR, Sireci A. Characteristics and outcomes of patients with RET-fusion positive non-small lung cancer in real-world practice in the United States. *BMC Cancer*. 2021;21(1):28.
17. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) Tecentriq 2022 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecentriq-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecentriq-epar-public-assessment-report_en.pdf)].
18. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10066):255-65.
19. Gadgeel S R-AD, Speranza G, Esteban E, Felip E, Domine M,. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505-17.
20. Mok TSK WY-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;393(10183):1819-30.
21. Mazieres J RA, Gadgeel S, Hida T, Gandara DR, Cortinovis DL,. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2021;16(1).
22. Ardizzoni A TM, Boni L, Vincent AD, Passalacqua R, Buti S,. Pemetrexed versus pemetrexed and carboplatin as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the GOIRC 02-2006 randomized phase II study and pooled analysis with the NVALT7 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(36).
23. Nishio M, Barlesi F, West H, Ball S, Bordoni R, Cobo M, et al. Atezolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of nonsquamous NSCLC: results from the randomized phase 3 IMpower132 trial. *Journal of thoracic oncology*. 2021;16(4):653-64.
24. Alexander M, Wolfe R, Ball D, Conron M, Stirling RG, Solomon B, et al. Lung cancer prognostic index: a risk score to predict overall survival after the diagnosis of non-small-cell lung cancer. *British journal of cancer*. 2017;117(5):744-51.



# APPENDIKS 1. SYSTEMATISK LITTERATURSØK

---

## BAKGRUNN/FORMÅL MED SØKET

Formålet med litteratursøket var å identifisere studier som undersøkte effekten av pralsetinib og komparatorer i pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC til å videre brukes i indirekte sammenlikninger. Data for denne pasientpopulasjonen var svært begrenset, og ingen studier for komparatorene ble identifisert. Roche utførte dermed et modifisert litteratursøk som inkluderte NSCLC pasienter uavhengig RET-status, heretter kalt WT-populasjon, og forsøkte å bruke data fra denne pasientpopulasjonen i de indirekte sammenlikningene. Videre beskrives i hvilke databaser søket ble gjennomført i.

## KILDER

Databasesøk: Via OVID platform:

- EMBASE (fra 1974 til februar 2021)
- MEDLINE (Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily) (fra 1946 til februar 2021)
- EBM reviews (American College of Physicians Journal Club, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Clinical Answers, Cochrane Methodology Register, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment database, National Health Service Economic Evaluation Database)
- EconLit

Konferanser: Begrenset til de siste 3 årene:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- European Lung Cancer Conference (ELCC)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/World Conference on Lung Cancer (WCLC)

Metodevurdering nettsteder:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), including the pan-Canadian National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>
- Institute for Clinical and Economic Review: <https://icer.org/>

Manuelt søk i referanselister for kliniske studier ble gjennomført.

## SØKESTRATEGI

Et systematisk litteratursøk som ble utført i mars 2017 for å identifisere kliniske studier hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC. Litteratursøket ble oppdatert til å inkludere randomiserte kontrollerte kliniske studier publisert fra og med 2017 til og med 1. februar 2021. Roche skriver at søkestrategien var ikke begrenset av behandlingslinje. Roche leverte en 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

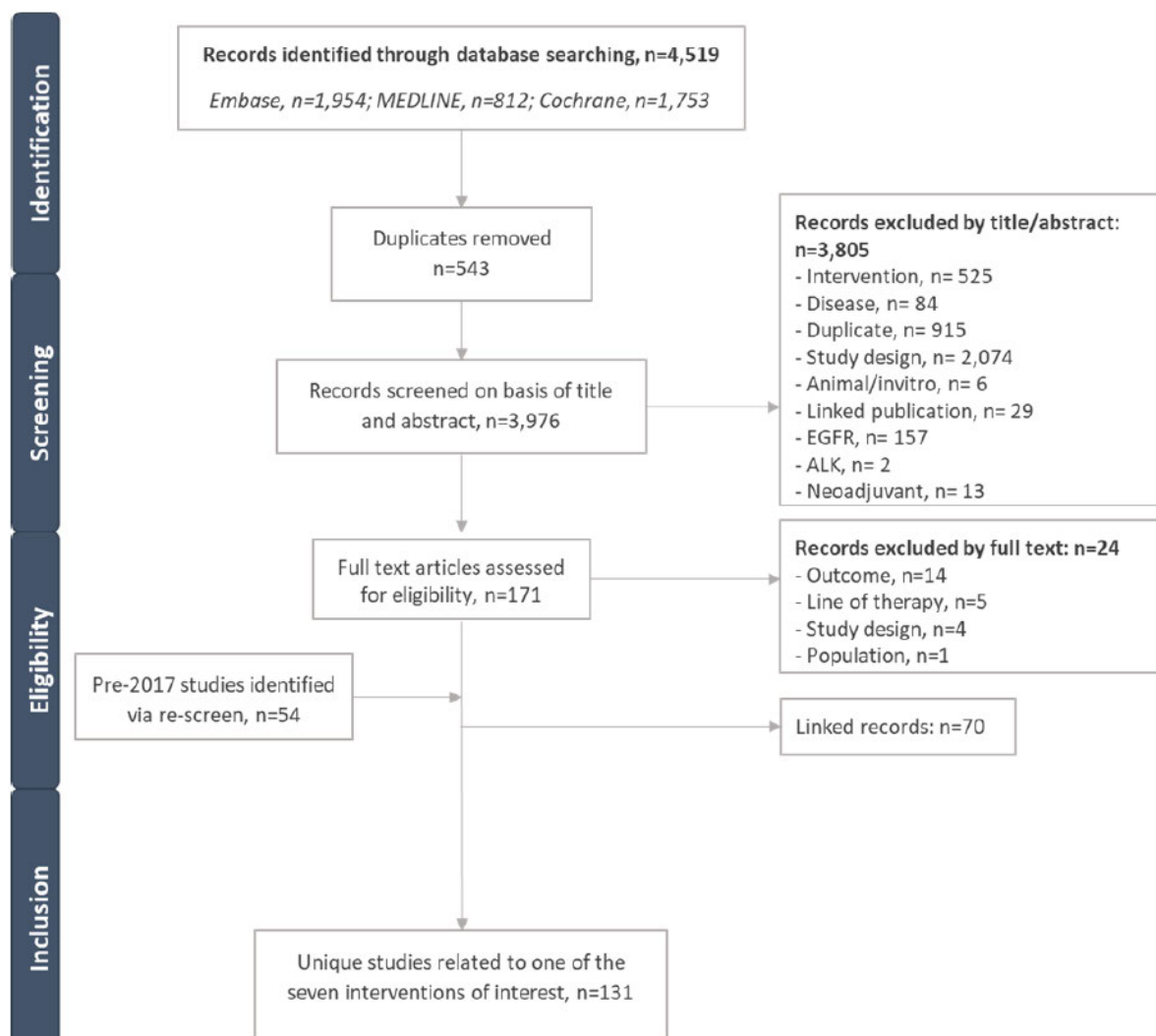
Tabellen under viser inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Seleksjonsprosessen basert på inklusjons- og eksklusjonskriteriene ble gjennomført av to uavhengige personer. Uoverensstemmelser ble håndtert av prosjektlederen.

Tabell 15. Inklusjons- og eksklusjonskriterier for litteratursøket (fra innsendt dokumentasjon).

Criteria	Include	Exclude
<i>Population</i>	Adult patients with stage III/IV WT NSCLC, regardless of treatment line	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paediatric patients</li> </ul>
<i>Intervention &amp; comparators</i>	Pharmacological interventions of interest: <i>First line</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab‡ (monotherapy or in combination with pemetrexed/platinum-based chemotherapy)</li> <li>• Platinum-based chemotherapy in combination with pemetrexed or paclitaxel§</li> </ul> <i>Second-line and beyond</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel ± nintedanib</li> <li>• Nivolumab monotherapy</li> <li>• Platinum-based chemotherapy in combination with pemetrexed or paclitaxel§</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-pharmacological interventions (e.g. surgery, radiotherapy)</li> <li>• Other immunotherapies in the second-line setting (pembrolizumab, atezolizumab)</li> <li>• Nivolumab combination therapies</li> <li>• Platinum-based chemotherapy as monotherapy</li> <li>• Diagnostic interventions (e.g. screening)</li> </ul>
<i>Outcomes</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Survival (OS/PFS)</li> <li>• Response rate</li> <li>• Time to treatment discontinuation</li> <li>• Safety (to include grade 3/4 AEs)</li> <li>• HRQOL</li> </ul>	Outcomes not listed in "include" column
<i>Study design</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs (phase I/II/III)</li> <li>• Extension phases of RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reviews/editorials</li> <li>• Case reports</li> <li>• Pharmacokinetic studies</li> <li>• Animal/<i>in vitro</i> studies</li> <li>• Controlled clinical trials (non-RCTs, interventional, prospective)</li> <li>• Prospective observational/registry studies</li> <li>• Case-control studies</li> <li>• Cross-sectional surveys</li> <li>• Prospective case series</li> </ul>
<i>Geography</i>	No restriction	-
<i>Publication date</i>	Studies published in 2017 and later (Studies published pre-2017 were of interest, but were identified from re-screening relevant files associated with the previous SLR (section 2.1.2.3))	Studies published pre-2017
<i>Language</i>	English language publications or non-English language publications with an English abstract	Non-English language publications without an English abstract

## RESULTATER

I PRISMA flytskjemaet nedenfor illustreres studieseleksjonsprosessen.



IPD, individual patient data; PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

Figur 3. PRISMA flytskjema over litteratursøket (fra innsendt dokumentasjon).

Av 131 studier som ble identifisert gjennom det systematiske litteratursøket over, hadde Roche IPD til PS-analyse til 16 studier. Disse var følgende:

### Førstelinje

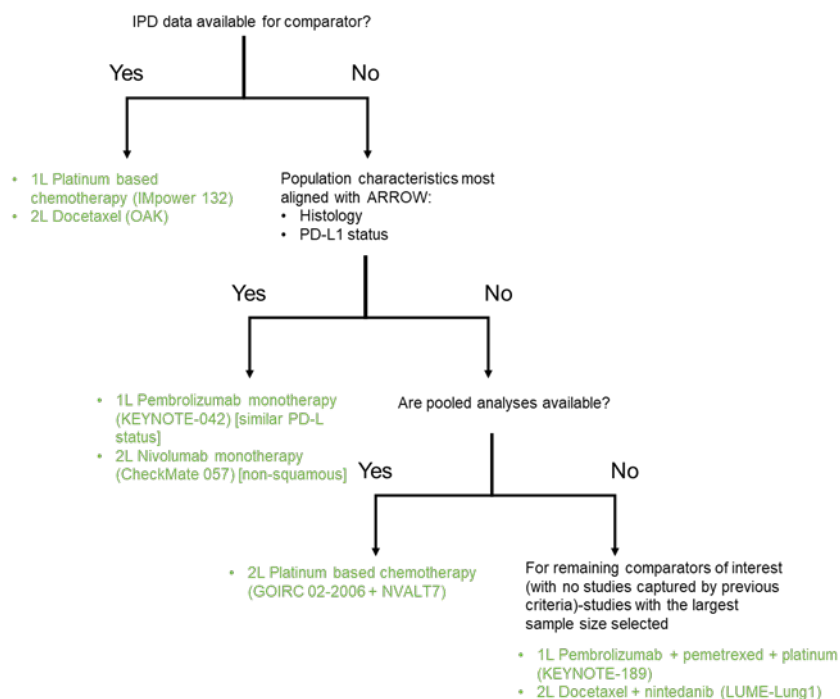
- Pembrolizumab monoterapi; n=4 [KEYNOTE-024, KEYNOTE-032, KEYNOTE-042, KEYNOTE-598]
- Pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed/platinabasert kjemoterapi; n=2 (KEYNOTE-0.21, KEYNOTE-189)

- Platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med pemetreksed eller paklitaksel; n=2 [IMpower110, IMpower132]

#### Andrelinje og videre

- Docetaksel monoterapi; n=2 [OAK, POPLAR]
- Docetaksel ± nintedanib; n=1 [LUME-Lung 1]
- Nivolumab monoterapi; n=3 [CheckMate 017, CheckMate 057, CheckMate 078]
- Platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med pemetreksed eller paclitaxel; n=2 [GOIRC 02-2006, NVALT7]

Av studiene over ble 8 studier valgt ut til analyser gjennom en stepwise approach som vist i figuren under:



Figur 4. Seleksjon av studier (fra innsendt dokumentasjon).

Tabellen under viser en oversikt over hvilke studier som ble inkludert videre i prosessen etter fulltekst gjennomgang av studiene funnet i litteratursøket. Fem studier hadde behandlingsarmer som var relevant for norsk klinisk praksis (Tabell 16). Bare OAK-studien kunne brukes i justert ITC, mens de andre ble brukt i naïve sammenligninger.

Tabell 16. Oversikt over studier inkludert etter litteratursøket (fra innsendt dokumentasjonspakke)

Treatment	Outcome	Population	Pralsetinib	Comparator		Method of analysis used
			N	Study	N	
Pembrolizumab + pemetrexed + chemotherapy	OS	Untreated	116	KEYNOTE-189 (19)	410	Naïve (largest sample size)
	PFS					
Pembrolizumab monotherapy	OS	Untreated	116	KEYNOTE-042; PD-L1 $\geq$ 50 % (20)	299	Naïve (largest sample size)
	PFS					
Docetaxel monotherapy	OS	Pre-treated	144	OAK trial (21)	Unadjusted: 510 Adjusted: 142	Propensity scoring
	PFS					
Pemetrexed + carboplatin	OS	Pre-treated	165	GOIRC 02-2006 + NVALT7 (22)	238	Naïve (pooled analysis)
	PFS				119	

## LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

Litteratursøket var basert på et tidligere publisert søk som ble oppdatert i februar 2021. Litteratursøket var omfattende, grundig beskrevet og inklusjonskriteriene var relevante. Årsaker til eksklusjon av studier ble også rapportert og det ble aktivt søkt etter metodevurderinger/HTA-rapporter. Inklusjonskriterier begrenset imidlertid søket til RCTs. Hadde den ha vært utvidet til andre typer studier, kan det ikke utelukkes at noen flere studier kunne ha vært identifisert. Søket var ikke begrenset til første- og andrelinjebehandling av avansert NSCLC og identifiserte studier hos pasienter med ukjent RET-status som ble brukt videre i de indirekte sammenlikningene. En oversikt over pasientkarakteristika fra studier inkludert etter litteratursøket og brukt videre i analysene er ikke rapportert i innsendt dokumentasjonspakke av Roche.

## APPENDIKS 2. INDIREKTE SAMMENLIKNINGER (ITC)

---

Videre beskrives Roche sin fremgangsmåte for å generere komparatorarmer i 1. og  $\geq 2$ . linje. Ettersom Legemiddelverket har vurdert at innsendt dokumentasjon på indirekte sammenlikninger ikke kan anvendes til å estimere relativ effekt av pralsetinib sammenlignet med de relevante komparatorerne i norsk klinisk praksis, har Legemiddelverket ikke vurdert metoder og resultater for de innleverte ITC-ene inngående.

### **Identifiserte studier**

For å identifisere relevant klinisk dokumentasjon for ITC-ene utførte Roche et målrettet litteratursøk, men ingen studier med RET-fusjonspositive NSCLC-pasienter ble funnet. Roche valgte videre å utvide litteratursøket til å inkludere alle pasienter med NSCLC uavhengig av RET-status, heretter kalt WT-populasjon. Fra litteratursøket på WT-pasienter ble det utpekt 8 studier som kunne brukes i ITC som vist i Figur 4 i Appendiks 1.

Av de studiene som var relevante i  $\geq 2$ . linje, hadde Roche IPD kun fra OAK-studien ([NCT02008227](#)) som de selv hadde sponset. OAK-studien er en randomisert, kontrollert åpen fase III studie som sammenligner atezolizumab med docetaxel. Pasientene i studien hadde ukjent RET-status. For komparatoren pemetreksed + karboplatin i 2. linje ble det identifisert 2 studier gjennom litteratursøket hos pasienter med ukjent RET-status (GOIRC 02-2006 og NVALT7). I mangel av individuelle pasientdata for disse kunne bare naive sammenlikninger utføres for denne komparatoren. Ettersom Legemiddelverket velger å ikke godta disse naive sammenlikningene, som vurdert i Kapittel 2, beskrives ikke disse ytterligere.

Av de 8 studiene fra litteratursøket hos WT-populasjonen var det kun IMpower132-studien ([NCT02657434](#)) som var relevant i 1. linje (23), men denne inkluderte ikke de relevante komparatorerne; pembrolizumab eller pembrolizumab + kjemoterapi. Real world data (RWE) fra Flatiron-databasen ble forsøkt brukt i stedet.

RET-fusjonspositive NSCLC-pasienter fra Flatiron NSCLC CGDB6 ble brukt til å konstruere komparatorarmer for sammenlikning med pralsetinib i 1. linje. Antall pasienter i datasettet var svært begrenset, og Roche kunne ikke bruke IPTW (inverse probability of treatment weighting) til å justere for forskjeller mellom populasjonene. Dermed var eneste alternativet å utføre ikke-justerte analyser. Roche forsøkte derfor videre å bruke RWE ved å hente data for WT-populasjon fra Flatiron EHR EDM7 databasen. Dette ble gjort for komparatorerne i 1. linje samt docetaxel i 2. linje.

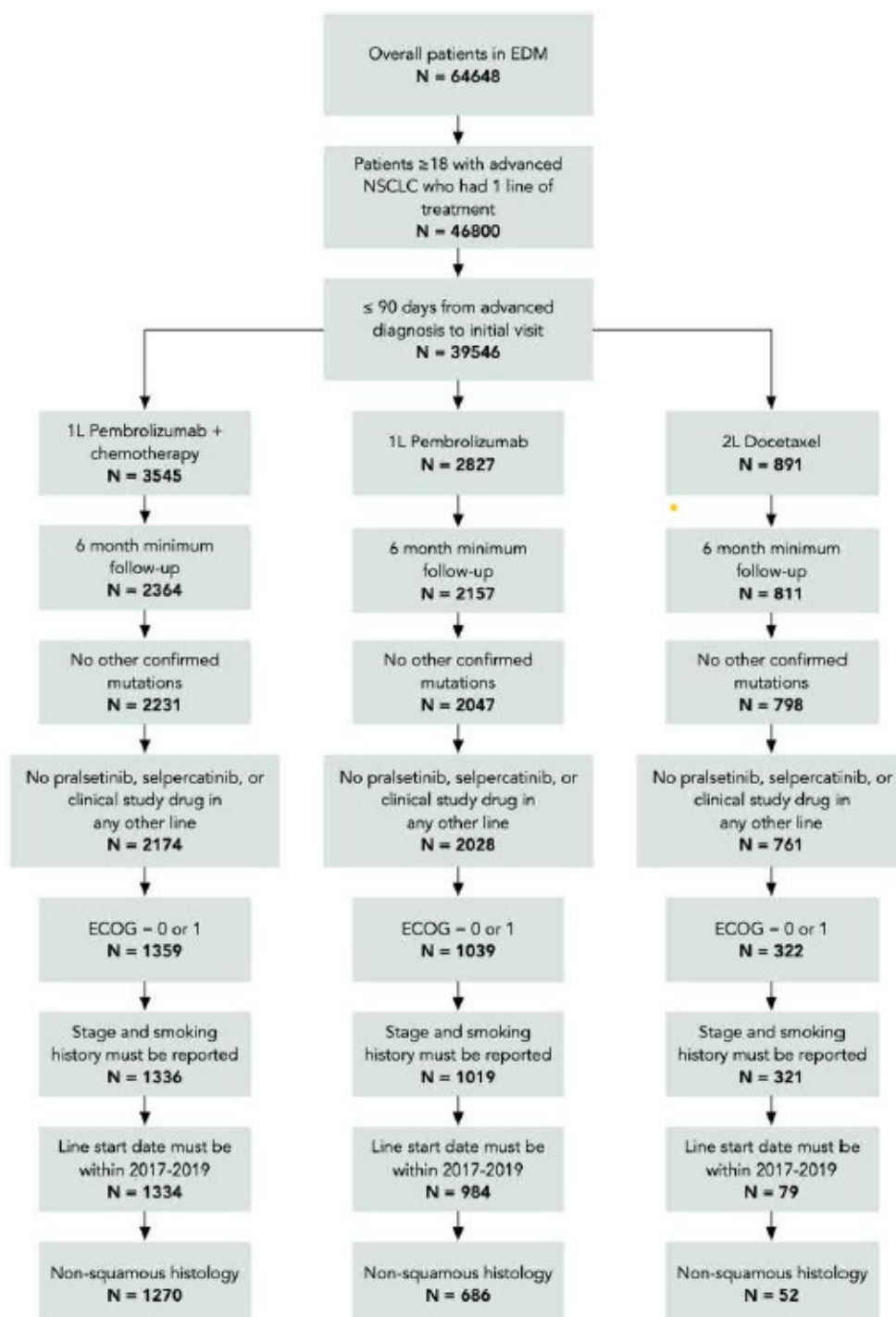
Data på WT NSCLC-pasienter ble hentet fra Flatiron EDM-databasen som illustrert i Figur 5. Dette er pasienter diagnostisert med lokalt avansert eller metastatisk NSCLC mellom 1. januar 2011 og 1. mars 2020 og som startet på 1. linje eller 2. linje-behandling på en Flatiron Health-klinikk i perioden 2017-2019;

---

<sup>6</sup> Flatiron databasen består av pasientdata fra kreftklinikker i USA. Flatiron Health and Foundation Medicine (FMI) NSCLC Clinico-Genomic database (CGDB) inkluderer pasienter med  $\geq 2$  besøk registrert i Flatiron-databasen fra og med 1. januar 2011 som gjennomgikk omfattende genomisk profilering av FMI på eller etter første diagnosedato (prøve samlet tidligst 30 dager før diagnosedatoen). Pasienter diagnostisert med lokal avansert eller metastatisk, sykdom i perioden 1. januar 2011 til 30. juni 2020 og som begynte med behandling i 1. linje eller 2L ble inkludert i datasettet.

<sup>7</sup> Enhanced Data Mart; Pasienter med lokal avansert eller metastatisk NSCLC uavhengig RET-status diagnostisert i perioden 1. januar 2011 til 31. mars 2020 og som startet behandling i 1. linje eller 2L mellom 2017 og 2019 ble inkludert i datasettet.

samtidig med ARROW-studien. Alle pasienter måtte følges opp i minst 6 måneder og inntil død eller sensurering. I tillegg, for å gjøre rede for Covid-19-pandemien, ble pasienter sensurert 1. mars 2020.



Figur 5. Flytskjema over inklusjons- og eksklusjonskriterier applisert i Flatiron EDM (fra innsendt dokumentasjon). EDM står for Enhanced Data Mart.

***Sammenlikning av pasientkarakteristika***

Registerdata fra Flatiron-databasen over inkluderte NSCLC-pasienter med ukjent RET-fusjonsstatus. Pasientene hadde i tillegg forskjellig karakteristika fra pasientene i ARROW-studien. For å matche pasientkarakteristika i de syntetiske komparatorarmene ble det anvendt propensity score (PS)-matching med logistisk regresjon som inkluderte følgende variabler: alder, kjønn, historikk på røyking, ECOG-status, tid fra diagnositidspunkt, stadium ved diagnositidspunkt og rase. Reduksjon av ulikhetene ble gjort med en analyse der PS ble vektet ved bruk av den inverse sannsynligheten for å bli tilordnet en behandling (kalt IPTW analyse; inverse probability of treatment weighting) der en gjennomsnittlig effekt av behandlingen på tvers av alle pasientene (ATT) ble anvendt. Pasienter med en vekt over 3 ble trimmet og Cox proporsjonal hasard regresjonsmodell ble så brukt for å estimere hasard ratios (HR) mellom pralsetinib- og komparatorarmene. Roche utforsket «vanlig» PS-matching i sensitivitetsanalyser.

Pasientkarakteristika før og etter IPTW-justeringer er vist i Tabell 17 og Tabell 18 for hver av de to komparatorerne i 1. linje. Pasientpopulasjonen benyttet for pralsetinib er basert på «unrestricted efficacy population». Standardisert gjennomsnittlig forskjell (SMD) < 0,1 etter justering ble vurdert å gi god balanse mellom de to behandlingsarmene. Før justering hadde alle variablene SMD > 0,1.

I tabellene vises også variablene til følgende baseline pasientkarakteristika: metastaser, totalt antall metastaser, kun hjerne/CNS-metastase og kun levermetastase. Roche påpekte at EDM pasientdata for disse variablene var begrenset og valgte å ikke balansere behandlingsarmene for disse. Disse faktorene ble imidlertid inkludert i sensitivitetsanalyser siden litteraturen tilsier at de kan ha en prognostisk betydning ved NSCLC (24).



Tabell 17. Sammenlikning av pasientkarakteristika i ARROW-studien og Flatiron EDM kohorten behandlet med pembrolizumab + pemetreksed + karboplatin, før og etter IPTW-justering (fra innsendt dokumentasjon).

	Level	Without adjustment			With adjustment			Adjusted
		Pembrolizumab + pemetrexed + chemotherapy	Pralsetinib	SMD	Pembrolizumab + pemetrexed + chemotherapy	Pralsetinib	SMD	
n		1270	109					
Age (%)	< 65	508 (40.0)	65 (59.6)	0.4	58.9	59.6	0.015	Y
	≥ 65	762 (60.0)	44 (40.4)		41.1	40.4		
Sex (%)	F	569 (44.8)	59 (54.1)	0.187	54.5	54.1	0.007	Y
	M	701 (55.2)	50 (45.9)		45.5	45.9		
Smoking history at baseline (%)	History of smoking	1144 (90.1)	43 (39.4)	1.25	40.3	39.4	0.017	Y
	No history of smoking	126 (9.9)	66 (60.6)		59.7	60.6		
ECOG (%)	0	512 (40.3)	34 (31.2)	0.191	32.9	31.2	0.037	Y
	1	758 (59.7)	75 (68.8)		67.1	68.8		
Time from initial diagnosis to first dose (months) (median [IQR])		1.18 [0.76, 1.84]	1.74 [1.25, 2.30]	0.148	1.32 [0.92, 2.24]	1.74 [1.25, 2.30]	0.042	Y
Stage at initial diagnosis (%)	STAGE I, II, or III	204 (16.1)	17 (15.6)	0.013	16.6	15.6	0.028	Y
	STAGE IV	1066 (83.9)	92 (84.4)		83.4	84.4		
Race (%)	White	883 (69.5)	54 (49.5)	0.573	52.3	49.5	0.061	Y
	Other	248 (19.5)	49 (45.0)		41.9	45		
	Unknown	139 (10.9)	6 (5.5)		5.8	5.5		
Sum of total metastases (median [IQR])		0.00 [0.00, 1.00]	2.00 [1.00, 2.00]	1.534	0.00 [0.00, 1.00]	2.00 [1.00, 2.00]	1.529	N
Metastases (%)	Isolated brain/CNS site	180 (14.2)	30 (27.5)	1.61	12.5	27.5	1.672	N
	None	755 (59.4)	2 (1.8)		61.4	1.8		
	Other	335 (26.4)	77 (70.6)		26.1	70.6		
Brain/CNS metastasis only (%)	0	1090 (85.8)	79 (72.5)	0.333	87.5	72.5	0.383	N
	1	180 (14.2)	30 (27.5)		12.5	27.5		
Liver metastasis only (%)	0	1190 (93.7)	94 (86.2)	0.25	95.4	86.2	0.32	N
	1	80 (6.3)	15 (13.8)		4.6	13.8		

Tabell 18. Sammenlikning av pasientkarakteristika i ARROW-studien og Flatiron EDM kohorten behandlet med pembrolizumab, før og etter IPTW-justering (fra innsendt dokumentasjon).

	Level	Without adjustment			With adjustment			Adjusted
		Pembrolizumab monotherapy	Pralsetinib	SMD	Pembrolizumab monotherapy	Pralsetinib	SMD	
n		686	109					
Age (%)	< 65	197 (28.7)	65 (59.6)	0.655	48.3	59.6	0.23	Y
	≥ 65	489 (71.3)	44 (40.4)		51.7	40.4		
Sex (%)	F	375 (54.7)	59 (54.1)	0.011	50.6	54.1	0.072	Y
	M	311 (45.3)	50 (45.9)		49.4	45.9		
Smoking history at baseline (%)	History of smoking	628 (91.5)	43 (39.4)	1.31	48.9	39.4	0.192	Y
	No history of smoking	58 (8.5)	66 (60.6)		51.1	60.6		
ECOG (%)	0	230 (33.5)	34 (31.2)	0.05	27.8	31.2	0.075	Y
	1	456 (66.5)	75 (68.8)		72.2	68.8		
Time from initial diagnosis to first dose (months) (median [IQR])		1.41 [0.92, 2.85]	1.74 [1.25, 2.30]	0.054	1.45 [0.92, 2.45]	1.74 [1.25, 2.30]	0.078	Y
Stage at initial diagnosis (%)	STAGE I, II, or III	192 (28.0)	17 (15.6)	0.304	17	15.6	0.038	Y
	STAGE IV	494 (72.0)	92 (84.4)		83	84.4		
Race (%)	White	493 (71.9)	54 (49.5)	0.612	56.7	49.5	0.199	Y
	Other	123 (17.9)	49 (45.0)		35.6	45		
	Unknown	70 (10.2)	6 (5.5)		7.7	5.5		
Sum of total metastases (median [IQR])		0.00 [0.00, 1.00]	2.00 [1.00, 2.00]	1.725	0.00 [0.00, 1.00]	2.00 [1.00, 2.00]	1.728	N
Metastases (%)	Isolated brain/CNS site	89 (13.0)	30 (27.5)	1915	17.5	27.5	1.872	N
	None	461 (67.2)	2 (1.8)		64.8	1.8		
	Other	136 (19.8)	77 (70.6)		17.7	70.6		
Brain/CNS metastasis only (%)	0	597 (87.0)	79 (72.5)	0.368	82.5	72.5	0.241	N
	1	89 (13.0)	30 (27.5)		17.5	27.5		
Liver metastasis only (%)	0	663 (96.6)	94 (86.2)	0.379	97.1	86.2	0.398	N
	1	23 (3.4)	15 (13.8)		2.9	13.8		

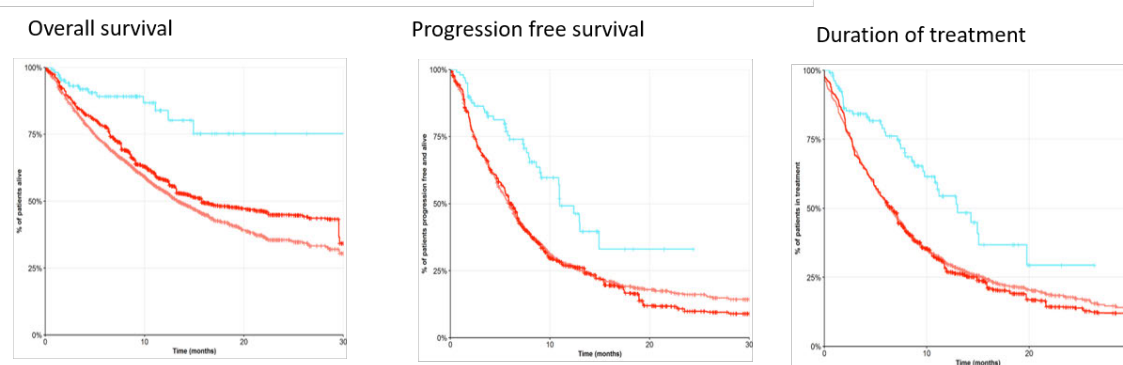
I 2. linje ble pasientdataene fra OAK-studien forsøkt justert også med PS-metode og IPTW metodikk. Roche mente generelt at uankret MAIC (matching-adjusted indirect comparison) ikke kunne brukes fordi «vanlig» individuell matching av pasienter ville gitt et uakseptabelt lavt antall pasienter i komparatorarmen i tillegg til andre metodologiske utfordringer. Følgende prognostiske og/ eller effektmodifiserende faktorer ble justert for: alder, kjønn, historikk på røyking, ECOG-status, CNS-metastaser, histologi og rase (17).

## Resultater

OS, PFS og TTD data fra pralsetinib-armen i ARROW-studien og terapiene fra relevante komparatorarmene i 1. linje i Flatiron EDM databasen ble samlet. IPTW-vektet Cox proporsjonale hasard (PH) regresjonsmodeller ble så brukt til å estimere hasard ratios (HR) mellom pralsetinib og komparatorer. Resultatene for de indirekte sammenlikningene er vist i Tabell 19. Kaplan-Meier (KM) kurver for OS, PFS og TTD fra pralsetinib-armen og både justerte og ujusterte kurver fra Flatiron EDM er vist i figurene under.

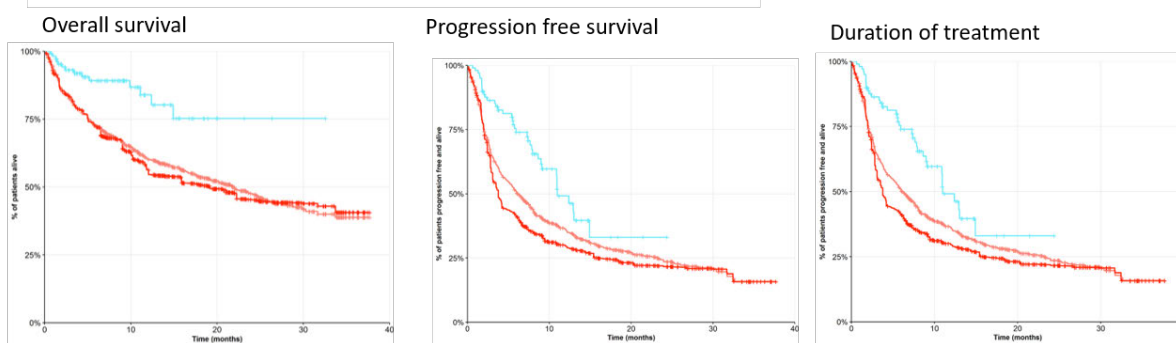
### a) pralsetinib vs pembrolizumab + pemetrexed + chemotherapy

Treatment — Unweighted:Pembro+chemo — Weighted:Pembro+chemo — Weighted:Pralsetinib



### b) pralsetinib vs pembrolizumab monotherapy

Treatment — Unweighted:Pembrolizumab — Weighted:Pembrolizumab — Weighted:Pralsetinib

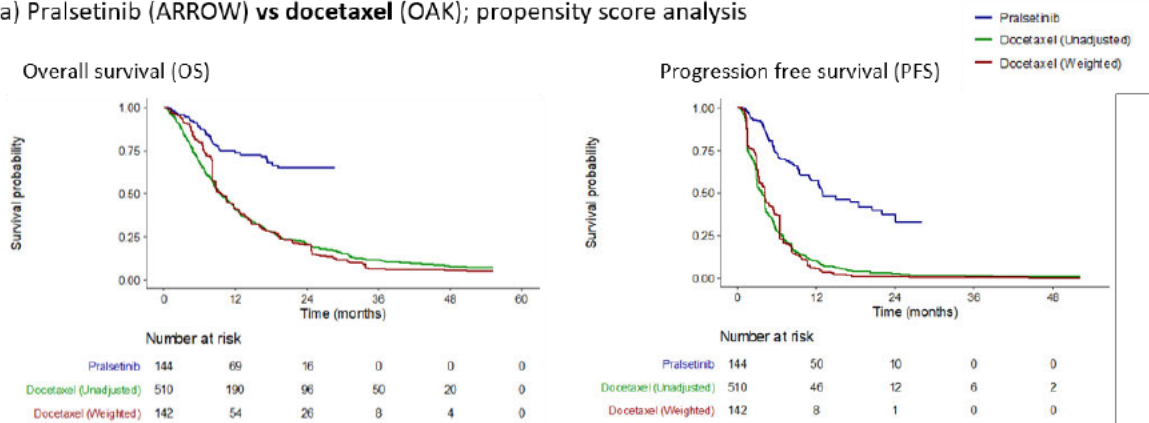


Figur 6. OS, PFS og TTD Kaplan-Meier (KM) kurver for pralsetinib (justert) fra ARROW-studien og komparatorer i 1. linje fra Flatiron EDM, justert og ujustert (fra innsendt dokumentasjon).

Roche forsøkte på samme måte å generere docetaxel-armen i 2. linje. Analysene for docetaxel-armen som ble basert på Flatiron datasettet presenteres ikke. Dette fordi resultatene av ITC-ene ble vurdert av Roche som ikke robuste nok.

Som nevnt har Roche valgt å bruke IPD fra OAK-studien til konstituering av docetaxel-armen. En Cox-regresjonsmodell ble tilpasset de samlede individuelle pasientdataene fra OAK-studien ved å bruke vektene produsert fra PS-analysen (basert på IPTW og ATT). Modellen estimerte den vektete behandlingseffekten mellom pralsetinib og komparatoren. For OS ble det beregnet en HR på 0,31 (0,21, 0,47) og for PFS på 0,22 (0,17, 0,29). KM-kurver for OS og PFS fra pralsetinib-armen og både justerte og ujusterte kurver for docetaxel-armen i OAK-studien er vist i figurene under.

## a) Pralsetinib (ARROW) vs docetaxel (OAK); propensity score analysis



Figur 7. OS og PFS KM kurver for pralsetinib fra ARROW-studien og docetaxel i 2. linje fra OAK-STUDIEN, justert og ujustert (fra innsendt dokumentasjon).

Roche påpekte at de justerte OS- og PFS-resultatene var nesten identiske med de ujusterte resultatene, nemlig OS HR 0,31 (0,22, 0,43) og PFS HR 0,25 (0,19,0,32). Roche mente at vektingen trolig ikke hadde noe særlig innvirkning på behandlingseffekten for disse pasientene.

### Resultater fra alle ITC-ene oppsummert

En oversikt over de relative effektestimaterne (hasard ratio) som ble estimert mellom pralsetinib og de forskjellige komparatorerne vises i Tabell 19.

Tabell 19. Relative effektestimater for pralsetinib versus de 4 komparatorerne i analysen (fra innsendt dokumentasjon).

Treatment	OS HR (95% CIs)	PFS HR (95% CIs)	TTD HR (95% CIs)	Source
Pembrolizumab + pemetrexed + chemotherapy	0.36 (0.21, 0.64)	0.50 (0.36, 0.70)	0.50 (0.36, 0.70)	Flatiron Health EDM dataset (propensity score weighting ATT)
Pembrolizumab monotherapy	0.33 (0.18, 0.61)	0.47 (0.31, 0.70)	0.49 (0.33, 0.73)	Flatiron Health EDM dataset (propensity score weighting ATT)
Docetaxel monotherapy	0.31 (0.21, 0.47)	0.22 (0.17, 0.29)	--	OAK trial (propensity score weighting ATT)
Pemetrexed + carboplatin	0.27 (0.20, 0.38)	0.22 (0.16, 0.30)	--	GOIRC 02-2006 + NVALT7 (naïve comparison)

Note: For docetaxel monotherapy TTD was not available, PFS was used as a proxy. Where hazard ratio <1 favours pralsetinib. ATT, average treatment-effect on treated; EDM, enhanced data mart; HR, hazard ratio, PFS, progression-free survival; OS, overall survival; TTD, time to treatment discontinuation

Relativ effekt fra disse analysene ble brukt som basis for framskrivning av relativ effekt i innsendt kostnad-per-QALY-analyse.

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT**

---

Roche har ikke noen ytterligere kommentarer til rapporten som skal vedlegges.