

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2020_099

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

Vurdering av innsendt dokumentasjon

04-07-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Retsevmo (selperkatnib). Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Retsevmo i henhold til ID2020_099: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selpercatinib (Retsevmo) til behandling i monoterapi av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/ eller vandetanib. Ettersom Legemiddelverket i denne saken ikke kunne godta innsendt estimat på relativ effekt, har vi ikke estimert kostnadseffektiviteten av selperkatnib sammenlignet med dagens behandling for aktuell pasientpopulasjon.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eli Lilly.

Bakgrunn

Retsevmo er et legemiddel til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert REarrangert ved Transfeksjon (RET)-mutert MTC som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/ eller vandetanib. Den generelle kliniske effekten ved behandling av RET-mutert MTC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelsen. Ifølge klinikere legemiddelverket har konferert med er det forventet at 2-4 pasienter er aktuelle for behandling med Retsevmo hvert år i Norge.

Alvorlighet og helsetap

Avansert RET-mutert MTC 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-mutert MTC.

Behandling i norsk klinisk praksis

Avansert RET-mutert MTC behandles i dag i henhold til nasjonale faglige retningslinjer (1) med enten vandetanib eller kabozantinib (kun voksne) i første linje. I andre linje benyttes det alternativet som ikke ble brukt i første linje. For å starte behandling skal det foreligge inoperabel, lokalavansert eller metastatisk sykdom med progresjon og symptomgivende metastaser. Vandetanib og kabozantinib var tidligere finansiert via blåreseptordningen, men siden mai 2017 har de regionale helseforetakene overtatt finansieringsansvaret. Legemidlene har derfor ikke tidligere blitt metodevurdert i den aktuelle indikasjonen, og kostnadseffektiviteten er dermed ikke etablert.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av Retsevmo i andre og senere behandlingslinjer ble vurdert i en fase I/II, multisenter, åpen, enarmet klinisk studie (LIBRETTO-001) der pasientene fikk behandling med Retsevmo 160 mg oralt to ganger daglig inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Den primære effektvurderingen var

basert på de første 55 av de 143 inkluderte pasientene med MTC. I metodevurderingen benyttes effektdata fra to oppdaterte data-kutt; 16. desember 2019 (n=124) og 30. mars 2020 (n=143). Ved det seneste datakuttet var generell responsrate (ORR) anslått av en blindet uavhengig vurderingskomite 69,2 % (95 % KI: 61 %, 76,7 %) med 4 % komplette responser. En betydelig større andel av pasientene responderte på Retsevmo sammenliknet med seneste tidligere behandlingslinje (69% vs. 10%). Dette støtter den kliniske relevansen av den anti-tumorale aktiviteten observert med Retsevmo. Data for tid-til-hendelse endepunktene var umodne. Ved en median oppfølgingstid på 10,05 måneder kunne responsvarighet (DOR) og progresjonsfri overlevelse (PFS) ikke estimeres.

Ressursbruk:

Med bakgrunn i godkjent offentlig pris for Retsevmo koster en måneds legemiddelbehandling omtrent 164 000 NOK (maks AUP, inkl. mva.) dersom man tar utgangspunkt i anbefalt dosering fra preparatomtalen. Dette tilsvarer ca. 2 millioner NOK i legemiddelkostnader dersom pasienten behandles i ett år. Til sammenligning koster kabozantinib og vandetanib hhv. ca. 750 000 NOK og 300.000 til 600.000 NOK for ett år. Dersom doseringene reduseres eller pasienten slutter på behandling, fører dette til lavere behandlingskostnader for alle behandlingalternativene. Median behandlingstid i studien av Retsevmo var på 12 måneder ved datakutt 16. desember 2019. Legemiddelverket har ikke kunnet vurdert kostnadseffektiviteten av Retsevmo basert på den innsendte helseøkonomiske modellen da vi ikke kan godta estimatene for relativ effekt.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har i denne saken ikke estimert budsjettvirkninger, men det er rimelig å anta at de vil være lave på grunn av et lavt forventet pasientantall.

Legemiddelverkets vurdering

Den enarmede studien LIBRETTO-001 kan ikke gi estimat på relativ effekt av Retsevmo sammenliknet med annen behandling. En indirekte sammenlikning mot kabozantinib ble levert av Eli Lilly. Legemiddelverket har vurdert at denne analysen er for usikker til å anvende for kvantifisering av relativ effekt, og følgelig har Legemiddelverket hverken kunnet estimere nytten eller kostnadseffektiviteten til Retsevmo.

Responsratene og responsvarighet dokumentert i LIBRETTO-001 studien anses klinisk relevant i målpopulasjonen. Dette støttes videre av de intraindividuelle sammenlikningene, som viser at en betydelig større andel av pasientene responderte på Retsevmo sammenliknet med seneste tidligere behandlingslinje. PFS- og OS-dataene er umodne. Dette i kombinasjon med en manglende relevant kontrollgruppe vanskeliggjør tolkningen av dataene. I hvor stor grad de kliniske responsene oversettes i en gevinst på PFS og OS kan derfor ikke fastslås.

Den pågående fase III studien LIBRETTO-531 sammenlikner Retsevmo med legens valg av kabozantinib eller vandetanib i første linje hos pasienter med RET-mutert MTC. Resultater ventes i 2025, og relativ effektdata fra denne studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet av Retsevmo som førstelinjes behandling for avansert RET-mutert MTC. Aktuell pasientpopulasjon i norsk

klinisk praksis er meget liten (ca. 2-4 pasienter per år) og en eventuell innføring vil gi begrensede budsjettvirkninger.

RETSEVMO TIL BEHANDLING AV AVANSERT RET-MUTERT MEDULLÆR SKJOLDBRUSKKJERTELKREFT

Hva er Retsevmo?

Legemiddelverket har vurdert Retsevmo til behandling hos pasienter med en sjelden type skjoldbruskkjertelkreft som kalles medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) og som har tilstedeværelse av en såkalt RET-mutasjon. Mutasjonen i RET-genet fører til at kroppen lager et unormalt RET-protein. Dette kan føre til ukontrollert cellevekst og kreft. Retsevmo er et legemiddel som blokkerer virkningen av det unormale RET-proteinet og kan dermed forsinke eller stoppe veksten av kreften. Den kan også hjelpe til med å krympe kreftsvulster. Retsevmo er en kapsel som pasienten skal svelge to ganger daglig.

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

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

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

Det er i dag ingen godkjent behandling spesielt rettet mot pasienter med mutasjoner i RET-genet.

Hvor alvorlig er sykdommen?

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

Hvem kan få behandling med Retsevmo?

Retsevmo kan brukes til behandling av pasienter med avansert RET-mutert MTC. Pasientene må være tidligere behandlet med minst et annet legemiddel som tilhører gruppen kinasehemmere. Retsevmo kan også brukes ved behandling av en annen type skjoldbruskkjertelkreft og lungekreft, men denne vurderingen handler kun om pasienter med RET-mutert MTC. Norske klinikere anslår at 2-4 pasienter med MTC vil være aktuelle for behandling med Retsevmo hvert år i Norge.

Hvilken nytte har Retsevmo?

Skjoldbruskkjertelkreft oppstår når celler i skjoldbruskkjertelen begynner å dele seg og vokse uten hemning. Dagens behandling for disse pasientene er kinasehemmere, som virker ved å blokkere vekstsignaler til kreftsvulsten. Hos pasienter med mutasjoner i RET-genet vil Retsevmo blokkere virkningen av det unormale RET-proteinet, og dermed forsinke eller stoppe veksten av kreften.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten og risikoen av Retsevmo er undersøkt i én klinisk studie. Studien undersøkte kun behandling med Retsevmo. Siden studien ikke har sammenlignet Retsevmo med annen behandling, gjør det at vi ikke vet hva slags nytte Retsevmo har sammenlignet med dagens standardbehandling. I studien responderte 7 av 10 pasienter på behandlingen, og opplevde at kreften minket eller stoppet å vokse. Vi vet ikke hvor lenge pasienter som behandles med Retsevmo er forventet å være i live siden studien var for kort til å si noe om dette, men omtrent halvparten av pasientene forventes å fortsatt være i live etter 33 måneder. De mest

vanlige bivirkningene rapportert i studien var mageplager som diaré og forstoppelse, tørr munn, høyt blodtrykk, utmattelse og forhøyede verdier i leverprøver.

Legemiddelfirmaet Eli Lilly har forsøkt å lage en kunstig behandlingsarm med kinasehemmer basert på en annen studie. Videre har Eli Lilly brukt dette i en modell som beregner hvordan behandling med Retsevmo påvirker livslengde og helse relatert livskvalitet hos pasienter med RET-mutert MTC.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

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

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

1. *Ukjent prognostisk verdi av RET-mutasjon:*

Fordi det ikke finnes behandling spesielt for pasienter med RET-mutasjon i dag, vet vi ikke hvordan sykdomsforløpet til pasienter som har RET-mutert MTC ser ut sammenlignet med pasienter som har samme krefttype uten mutasjon i RET-genet. Noen RET-mutasjoner ser imidlertid ut til å være forbundet med en dårligere prognose.

2. *Ukjent effekt av Retsevmo:*

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

3. *Mangel av kontrollarm fra studien:*

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

Hva koster Retsevmo?

Med bakgrunn i den offentlige prisen som Eli Lilly har satt på Retsevmo koster en måneds legemiddelbehandling med Retsevmo omtrent 164 000 kroner per pasient. Dette tilsvarer ca. 2 millioner kroner i legemiddelkostnader dersom pasienten behandles i ett år. Til sammenligning koster kinasehemmere fra om lag 300 000 til 750 000 NOK for ett års behandling. Selv om Retsevmo koster mye per pasient, er det likevel antatt at effekten på helsebudsjettet vil være lav fordi det er få pasienter som er aktuell for behandling med Retsevmo.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

I en metodevurdering beregnes vanligvis forholdet mellom kostnader og helsegevinster mellom legemidlene som vurderes, i dette tilfellet Retsevmo mot kinasehemmere. Forholdet presenteres som en merkostnad per «gode leveår» som oppnås ved den nye behandlingen. Med et godt leveår (på fagspråket kalt et kvalitetsjustert leveår) mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenlikne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Fordi vi ikke vet hvordan Retsevmo virker sammenlignet med dagens standardbehandling kan vi ikke beregne

hvor mange «gode leveår» vi kan vinne ved behandling med Retsevmo. Legemiddelverket har derfor heller ikke kunnet beregne forholdet mellom nytte og kostnad.

Hvem bestemmer om Retsevmo skal tas i bruk?

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

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
RETSEVMO TIL BEHANDLING AV AVANSERT RET-MUTERT MEDULLÆR SKJOLDBRUSKKJERTELKREFT ...	6
INNHALDFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	13
1 BAKGRUNN.....	15
1.1 PROBLEMSTILLING	15
1.2 AVANSERT MEDULLÆR SKJOLDBRUSKKJERTELKREFT	15
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag.....</i>	<i>17</i>
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	17
1.4 ANDRELINJEBEHANDLING AV RET-MUTERT MTC	17
1.4.1 <i>Behandling med selperkatinib</i>	<i>17</i>
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....</i>	<i>18</i>
1.4.3 <i>Komparator.....</i>	<i>19</i>
1.4.4 <i>Behandling med vandetanib og kabozantinib</i>	<i>19</i>
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	21
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDETE STUDIER	22
2.1.1 <i>Primærstudier</i>	<i>22</i>
2.1.2 <i>Indirekte sammenlikninger av effekt</i>	<i>39</i>
2.1.3 <i>Helsenytte/helsetap.....</i>	<i>51</i>
2.1.4 <i>Studier som pågår.....</i>	<i>51</i>
2.2 KONKLUSJON	52
3 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	53
4 OPPSUMMERING	55
REFERANSER.....	57
APPENDIKS 1 SYSTEMATISK LITTERATURSØK	59
BAKGRUNN/FORMÅL FOR SØKET	59

KILDER	59
SØKESTRATEGI/SØKESTRENG	59
INKLUSJONS- OG EKSKLUSJONSKRITERIER (PICOS KRITERIER) OG SELEKSJON AV STUDIER	59
DATAUTTREKK	61
KVALITETSVURDERING	61
RESULTATER.....	63
LEGEMIDDELVERKETS VURDERING.....	65

LOGG

Bestilling:	ID2020_099: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selpercatinib (Retsevmo) til behandling i monoterapi av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.	
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Eli Lilly	
Preparat:	Retsevmo	
Virkestoff:	Selpercatinib	
Indikasjon:	Retsevmo som monoterapi er indisert til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.	
ATC-nr:	L01EX22	
Prosess		
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	11-02-2021	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17-09-2020	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	09-08-2021	
Klinikere kontaktet for første gang	20-01-2022	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	15-12-2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	15-12-2021 12-02-2022 08-03-2022 10-03-2022	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	11-01-2022 07-03-2022 09-03-2022 28.03.2022	
Rapport ferdigstilt:	04-07-2022	
Saksbehandlingstid:	329 dager hvorav 69 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 260 dager.	
Saksutredere:	Randi Krontveit Solveig Bryn	

	Helga Haugom Olsen
Kliniske eksperter:	Jon Magne Moan Else Marie Opsahl
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger 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

ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartataminotransferase
AUP	Apotekenes utsalgspris
BOR	Beste totale respons
BSC	Beste støttebehandling
CBR	Klinisk nytte-rate
CNS	Sentralnervesystemet
CR	Komplett respons
DOR	Varighet av respons
DCO	Datakutt
DTC	Differensiert thyroideakarsinom
ECOG	Klassifikasjonssystem for funksjonsvurdering (Eastern cooperative oncology group)
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	Kreftspesifikt spørreskjema for livskvalitet utviklet av den Europeiske organisasjonen for forskning og behandling av kreft.
HR	Hasard ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IAS	Integrert analysesett
IRC	Uavhengig evalueringskomité
ITT	Intention to treat
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LPS	Lansky Performance Score
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparisons
MEN	Multiple Endokrine Neoplasier
MKI	Multikinasehemmer
MTC	Medullært thyroideakarsinom
fMTC	Familiær MTC
MVA	Merverdiavgift
NICE	National Institute for health and Care Excellence
NOK	Norske Kroner
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
ORR	Objektiv responsrate
OSAS	Totalt sikkerhetsanalysesett
OS	Totaloverlevelse
PAS	Primært analysesett
PD	Progressiv sykdom
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PH	Proporsjonal hasard

PR	Partiell respons
PTC	Papillært tyroideakarsinom
QALY	Kvalitetsjustert leveår
QoL	Livskvalitet
RECIST	Respons evalueringskriterier i solide svulster
RET	REarrangert ved Transfeksjon
SAS	Sikkerhets analysesett
STC	Simulated Treatment Comparisons
TC	Thyroideakreft
TTBR	Tid til beste respons
TTR	Tid til respons

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Hurtig metodevurdering av legemiddelet selperkatinib (Retsevmo). Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Retsevmo i henhold til ID2020_099: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selperkatinib (Retsevmo) til behandling i monoterapi av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib. Ettersom Legemiddelverket i denne saken ikke kunne godta innsendt estimat på relativ effekt, har vi ikke estimert kostnadseffektiviteten av selperkatinib sammenlignet med dagens behandling for aktuell pasientpopulasjon.

Selperkatinib fikk betinget markedsføringstillatelse i Europa 11. februar 2021 til behandling i andre eller senere linjer av voksne og ungdom over 12 år med avansert REarrangert ved Transfeksjon (RET)-mutert MTC. Selperkatinib fikk samtidig betinget markedsføringstillatelse for behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft (thyroideakreft, TC) og av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). De to sistnevnte indikasjonene (TC og NSCLC) behandles i separate metodevurderinger (ID2020_076 og ID2020_077). Markedsføringstillatelsene var basert på den enarmede multi-kohort studien LIBRETTO-001 (2). Den primære effektanalysen baserer seg på 55 pasienter med tidligere behandlet MTC inkludert i studiens kohort 3. I metodevurderingen benyttes effektdata fra to oppdaterte data-kutt; 16. desember 2019 (n=124) og 30. mars 2020 (n=143). Som del av den betingede markedsføringstillatelsen har Eli Lilly forpliktet seg til å sende inn den endelige studierapporten for den pivotale LIBRETTO-001 studien. Videre har de forpliktet seg til å sende inn den kliniske studierapporten fra en pågående fase 3-studie (J2G-MC-JZJB, LIBRETTO-531) som sammenlikner selperkatinib med legenes valg av kabozantinib eller vandetanib hos pasienter med progressiv, avansert, kinasehemmer-naiv, RET-mutert MTC. Disse forpliktelsene forventes fullført innen utgangen av 2023 for LIBRETTO-001 og februar 2025 for LIBRETTO-531.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eli Lilly. Eli Lilly har konstruert en komparatorarm for å etablere relativ effekt som brukes i en modell for å vise kostnadseffektivitet. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjonsgrunnlaget som utilstrekkelig, og har vurdert at det med dagens tilgjengelige data ikke er mulig å estimere kostnadseffektiviteten av selperkatinib sammenlignet med dagens behandling gjennom en kostnad-nytte-analyse. Legemiddelverket har i stedet gjort en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av selperkatinib i den aktuelle indikasjonen.

1.2 AVANSERT MEDULLÆR SKJOLDBRUSKKJERTELKREFT

Skjoldbruskkjertelkreft karakteriseres av unormal vekst og celledeling i skjoldbruskkjertelen, en liten hormonproduserende kjertel lokalisert foran på halsen. Krefttypen gir få symptomer, og kuler eller knuter i skjoldbruskkjertelen kan være første tegn på sykdom. Svulstene inneles histologisk i ulike typer med

betydelse for sykdomsforløp og prognose. Differensiert thyroideakarsinom, DTC, er den vanligste typen av skjoldbruskkjertelkreft, og utgjør >90 % av det totale antall tilfeller av skjoldbruskkjertelkreft. MTC utgjør ca. 3-10% av tilfellene. Denne krefttypen utgår fra de kalsitoninproduserende c-cellene og er mer aggressiv enn de differensierte thyroideakarsinomene. MTC opptrer i opptil 25 % av tilfellene som en arvelig tilstand, mens for de resterende 75 % er sykdommen sporadisk. Arvelig MTC kan forekomme som familiær MTC alene eller som del av MEN2A eller MEN2B syndromene (MEN = multiple endokrine neoplasier), som også kan gi kreft i binyremarg (feokromocytom, 50 %) og/ eller parathyroidea (ca. 25 %).

Sporadisk MTC diagnostiseres typisk i 50- eller 60-årene. MEN2A og familiær MTC oppstår som regel i 30-årene og MEN2B hos de yngre enn 20 år (3). Ved diagnose har 35 % til 50 % av pasientene regionale metastaser og 13 % til 15 % distale metastaser, gjerne til lunge, ben og lever (3). Hos pediatrike pasienter er MTC som regel forbundet med MEN2-syndromet og barn får typisk diagnosen i den presymptomatiske fasen, sekundært til en familiehistorie med kjent RET-mutasjon (4).

RET-mutasjoner

RET-genet koder for RET-proteinet, som under normale omstendigheter bidrar til cellevekst, deling og differensiering. Unormal RET-aktivering forekommer gjennom mutasjoner og fusjoner i RET-genet og bidrar til kreftutvikling gjennom økt celleoverlevelse, proliferasjon, migrering og angiogenese (3, 5). Nesten alle pasientene med arvelig MTC har aktivering av RET proto-onkogenet gjennom kimcellemutasjoner. Hos pasienter med sporadisk MTC har ca. 50 % av pasientene somatiske mutasjoner i RET-genet, der M918T-mutasjonen er den vanligst forekommende (6, 7). Ved funn av medullær thyroideakreft bør en alltid teste for genfeil i RET-genet. RET-mutasjoner er normalt ikke overlappende med andre kjente drivermutasjoner (8).

Selperkatinib er en hemmer av RET-reseptortyrosinkinase, og har anti-tumoraktivitet i celler inneholdende konstitutiv aktivering av RET-protein, som resultat av genfusjoner og -mutasjoner (3).

Prognose

Skjoldbruskkjertelkreft er en uvanlig kreftform, men insidensen har vært økende de siste årene. Gjennomsnittsalderen for de som får diagnosen er 56 år, og sykdommen rammer flere kvinner enn menn. Sykdommen har generelt god prognose og hos majoriteten av pasientene vil den kirurgiske behandlingen være helbredende (1). Data fra kreftregisteret viser en 5-års overlevelse for den totale skjoldbruskkjertelkreftpopulasjonen på 95 % for kvinner og 89 % for menn (9). MTC er forbundet med noe høyere mortalitet enn skjoldbruskkjertelkreft generelt, med en fem-års overlevelse på 90 % hos kvinner og 75 % hos menn (10). Ved metastasert sykdom er prognosen betydelig dårligere med en femårs overlevelse på kun 35 % hos menn (Kreftregisteret mangler tall for kvinner) (9).

Prognosen for RET-mutert MTC er ikke fullstendig karakterisert. Somatiske mutasjoner i ekson 16 (spesielt mutasjonen M918T) og ekson 15 ser imidlertid ut til å være forbundet med en dårligere prognose sammenliknet med RET villtype-mutasjoner. For pasienter med andre somatiske mutasjoner taler visse data for et mer indolent sykdomsforløp, mens pasienter uten somatiske RET-mutasjoner kan ha en intermediær prognose (11-14).

1.2.1 Pasientgrunnlag

I 2020 ble det diagnostisert 488 nye tilfeller av kreft i skjoldbruskkjertelen i Norge. Andelen med MTC er rapportert å utgjøre fra 3 % til 10 % av den totale skjoldbruskkjertelkreftpopulasjonen (15-17). Dette utgjør 15 til 49 pasienter per år. Om lag 25 % og 75 % av pasientene med MTC har henholdsvis familiær og sporadisk type, som tilsvarer 4 til 12 pasienter per år med familiær MTC og 11 til 36 pasienter per år med sporadisk MTC. Andelen med RET-mutasjoner er antatt å være 100 % hos pasienter med familiær type og ca. halvparten hos pasientene med sporadisk type (14). Basert på dette, kan totalantallet med RET-mutert MTC variere fra 9 til 30 pasienter årlig i Norge, men ikke alle disse har avansert sykdom og er aktuelle for behandling i andre og senere linjer. En kliniker Legemiddelverket har kontaktet anslår at om lag to pasienter vil være aktuelle for behandling med selperkatinib per år i Norge, mens en annen kliniker Legemiddelverket har konferert med estimerer at antallet kan være noe høyere (ca. 2-4 pasienter per år) ved relevant indikasjon. Eli Lilly estimerte først at 4 pasienter ville være aktuelle for behandling med selperkatinib årlig, men justerte dette ned til 1 pasient per år etter at Legemiddelverket påpekte feil i denne estimeringen.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Avansert RET-mutert MTC er en alvorlig sykdom. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Siden Legemiddelverket i denne metodevurderingen ikke har anvendt den helseøkonomiske modellen, har vi heller ikke kunnet beregne alvorlighetsgraden for pasienter med RET-mutert MTC.

1.4 ANDRELINJEBEHANDLING AV RET-MUTERT MTC

1.4.1 Behandling med selperkatinib

Indikasjon

Aktuell indikasjon for denne metodevurderingen er: Selperkatinib som monoterapi er indisert til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.

Selperkatinib er også godkjent til behandling av avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft og avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft.

Virkningsmekanisme

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

Dosering

Den anbefalte dosen av selperkatinib basert på kroppsvekt er:

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

Behandling skal fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

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

Bivirkninger

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

For utfyllende informasjon om effekt og sikkerhet ved behandling med selperkatinib, henvises det til preparatomtalen for Retsevmo (18).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Per dags dato har ingen selektiv RET-spesifikk terapi blitt godkjent for behandling av pasienter med RET-drevne solide svulster. Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen, sist oppdatert i 2017 (1).

Hos alle pasienter med MTC er det anbefalt å analysere RET proto-onkogenet. Avhengig av sykdommens histologi og stadium kan MTC behandles med kirurgi, utvendig strålebehandling eller medikamentell behandling. Hos personer med kjente sykdomsrelevante RET kimbanemutasjoner er det indikasjon for kirurgi før MTC oppstår (profylaktisk fjerning av thyroidea, evt. med sentralt lymfeknutetolett). Ved lokalisert MTC er primærbehandlingen total thyreoidektomi og sentral lymfeknutedisseksjon, både ved sporadisk og familiær sykdom. Ved cervikalt residiv er det stort sett alltid indikasjon for ny kirurgi siden infiltrasjon av nerver, kar, luftrøret eller spiserøret kan bli livstruende. Ved residiv i primæropererte kompartementer kan en selektiv tumorreseksjon vurderes. Etanolinjeksjon i lymfeknutemetastaser kan hos enkelte være et alternativ til kirurgi i tidligere opererte områder.

For pasienter med progressiv MTC og symptomgivende metastaser er multikinasehemmerene vandetanib og kabozantinib (kun voksne) godkjent. Det finnes ikke direkte sammenliknende studier av de to medikamentene. Ifølge de klinisk eksperter legemiddelverket har vært i kontakt med, styres valget mellom de to produktene først og fremst etter bivirkningsprofilen opp mot den enkelte pasient. Bruken i første linje anslås være fordelt ca. likt (dvs. 50 % får vandetanib og 50 % får kabozantinib). I andre linje benyttes det alternativ som ikke ble gitt i første linje. Det er ingen etablert behandlingspraksis etter disse

to medikamentene. Vandetanib og kabozantinib var tidligere finansiert via blåreseptordningen, men siden mai 2017 har de regionale helseforetakene overtatt finansieringsansvaret. Legemidlene har derfor ikke blitt tidligere metodevurdert for den aktuelle indikasjonen, og kostnadseffektiviteten er dermed ikke etablert.

1.4.3 Komparator

Legemiddelverket mener at selperkatinib vil forskrives iht. godkjent indikasjon, der den i hovedsak vil introduseres fra 2. linje. Dette bekreftes av de klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med. Relevant komparator for denne metodevurderingen vil derfor være vandetanib eller kabozantinib for pasienter som kun har fått en tidligere behandlingslinje. Det er ingen etablert behandlingspraksis fra 3. linje, dvs. for pasienter som tidligere har fått behandling med både vandetanib og kabozantinib.

1.4.4 Behandling med vandetanib og kabozantinib

Vandetanib

Indikasjon

Vandetanib er indisert for behandling av aggressiv og symptomatisk medullær tyroideakreft (MTC) hos pasienter med inoperabel, lokalavansert eller metastatisk sykdom.

Vandetanib er indisert hos voksne, ungdom og barn fra 5 år og oppover.

Virkningsmekanisme

Den nøyaktige virkningsmekanismen til vandetanib ved lokalavansert eller metastatisk MTC er ukjent. Vandetanib er en potent hemmer av vaskulær endotel vekstfaktorreseptor, epidermal vekstfaktorreseptor og RET tyrosinkinaser. Vandetanib er også en submikromolær hemmer av vaskulær endotel reseptor-3-tyrosinkinase. Slik bremses tumorvekst gjennom hemmet proliferasjon av kreftceller og reduksjon i tumorangiogenese.

Dosering ved MTC hos voksne

Anbefalt dose er 300 mg én gang daglig, tatt med eller uten mat til omtrent samme tid hver dag.

Dosering hos pediatriske pasienter med MTC

Dosering hos pediatriske pasienter baseres på kroppsoverflateareal i mg/m² med en anbefalt startdose fra 100 mg annenhverdag til 200 mg daglig.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene har vært diaré, utslett, kvalme, høyt blodtrykk og hodepine. Hendelser som Torsades de pointes, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, interstitiell

lungesykdom og posterior reversibel encefalopati-syndrom / reversibel posterior leukoencefalopati-syndrom har forekommet hos pasienter som har fått vandetanib som monoterapi. Det forventes at disse vil være mindre vanlige bivirkninger hos pasienter som får vandetanib for MTC. Okulære hendelser som tåkesyn er vanlig hos pasienter som får vandetanib for MTC.

Kabozantinib

Indikasjon

Kabozantinib er indisert til behandling av voksne pasienter med progressiv inoperabel lokalavansert eller metastatisk medullær tyreoidakarsinom.

Virkningsmekanisme

Kabozantinib er et lite molekyl som hemmer flere reseptortyrosinkinaser, inkludert reseptorene hepatocyttevekstfaktor-reseptorprotein og vaskulær endotelial vekstfaktor samt andre tyrosinkinaser, slik som RET, reseptoren GAS6, stamcellefaktorreseptoren og FMS-lignende tyrosinkinase-3. Kabozantinib har vist doseavhengig tumorveksthemming, tumorregresjon og/ eller hemmet metastase i et bredt spekter av prekliniske tumormodeller.

Dosering

Den anbefalte dosen av kabozantinib (COMETRIQ) er 140 mg én gang daglig, tatt som én 80 mg oransje kapsel og tre 20 mg grå kapsler. Behandlingen bør fortsette inntil pasienten ikke lenger har klinisk effekt av behandlingen eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

De vanligste alvorlige bivirkningene forbundet med kabozantinib er lungebetennelse, slimhinneinflammasjon, hypokalsemi, dysfagi, dehydrering, lungeemboli og hypertensjon. De vanligste bivirkningene av enhver grad (hos minst 20 % av pasientene) inkluderer diaré, hånd-fot-syndrom, vektreduksjon, nedsatt appetitt, kvalme, fatigue (tretthet), smaksforstyrrelser, forandringer i hårfarge, hypertensjon, stomatitt, forstoppelse, oppkast, inflammasjon i slimhinner, asteni og heshet.

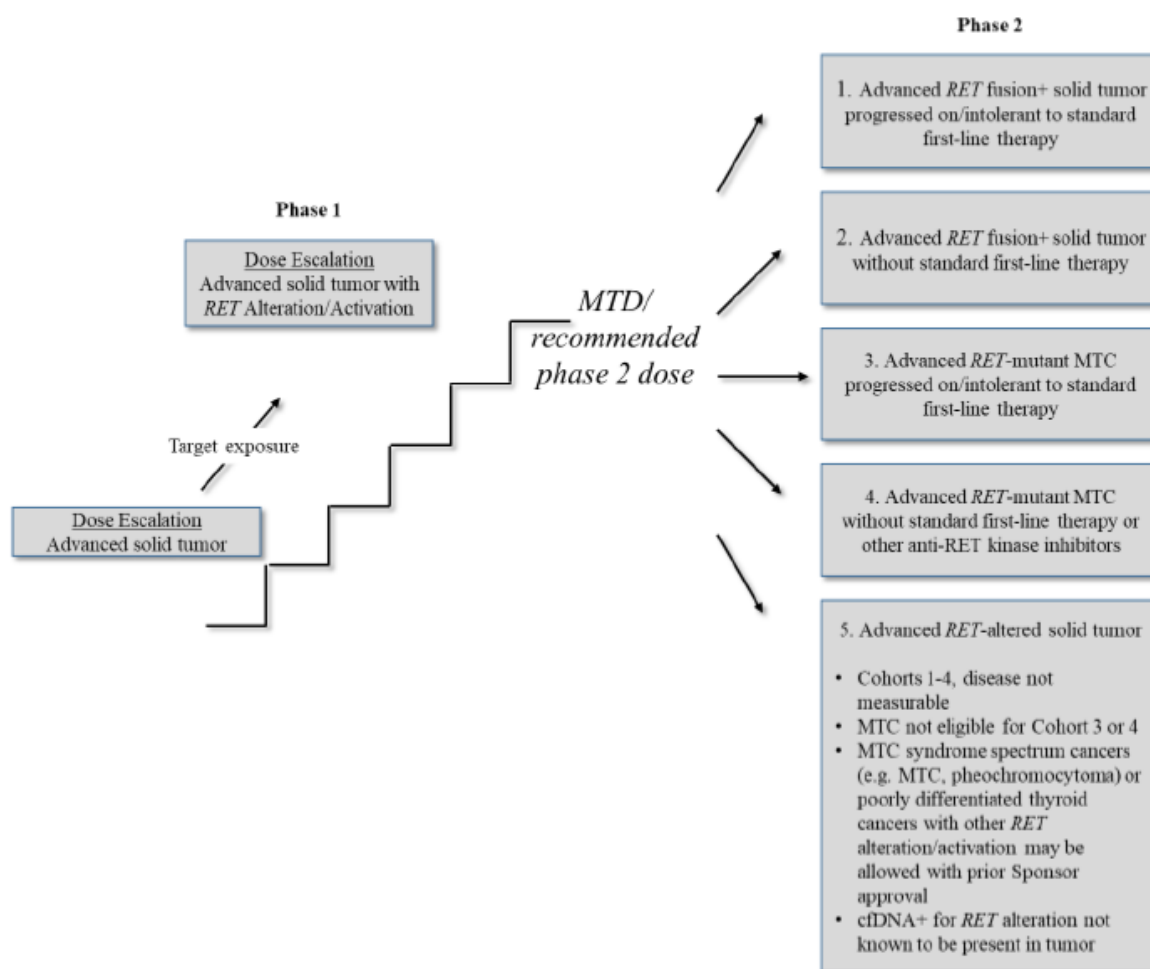
De vanligste laboratorieavvikene var økt ASAT, økt ALAT, økt alkalisk fosfatase, lymfopeni, hypokalsemi, nøytropeni, trombocytopeni, hypofosfatemi, hyperbilirubinemi, hypomagnesemi og hypokalemi.

For utfyllende informasjon om effekt og sikkerhet ved behandling med vandetanib og kabozantinib, henvises det til preparatomtalene til de respektive legemidlene (19, 20).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Selperkatinib fikk betinget markedsføringstillatelse i Europa 11. februar 2021 som monoterapi til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert MTC som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib. Eli Lilly har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser i oktober 2020 for å identifisere studier som undersøkte effekten av selperkatinib i aktuell pasientpopulasjon. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert og anvendes i indirekte sammenlikninger av selperkatinib med andre intervensjoner. Litteratursøket er beskrevet nærmere i appendiks 1.

Effekt og sikkerhet av selperkatinib er undersøkt i en pågående fase I/II studie (LIBRETTO-001) (2, 3). Fase I var doseeskalerende. Fase II av studien innrullerte pasienter i 5 kohorter. Studien er en enarmet, åpen, multisenter studie som inkluderte pasienter over 12 år med bekreftet RET-fusjonspositive / RET-muterte solide svulster (Figur 1).



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

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

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

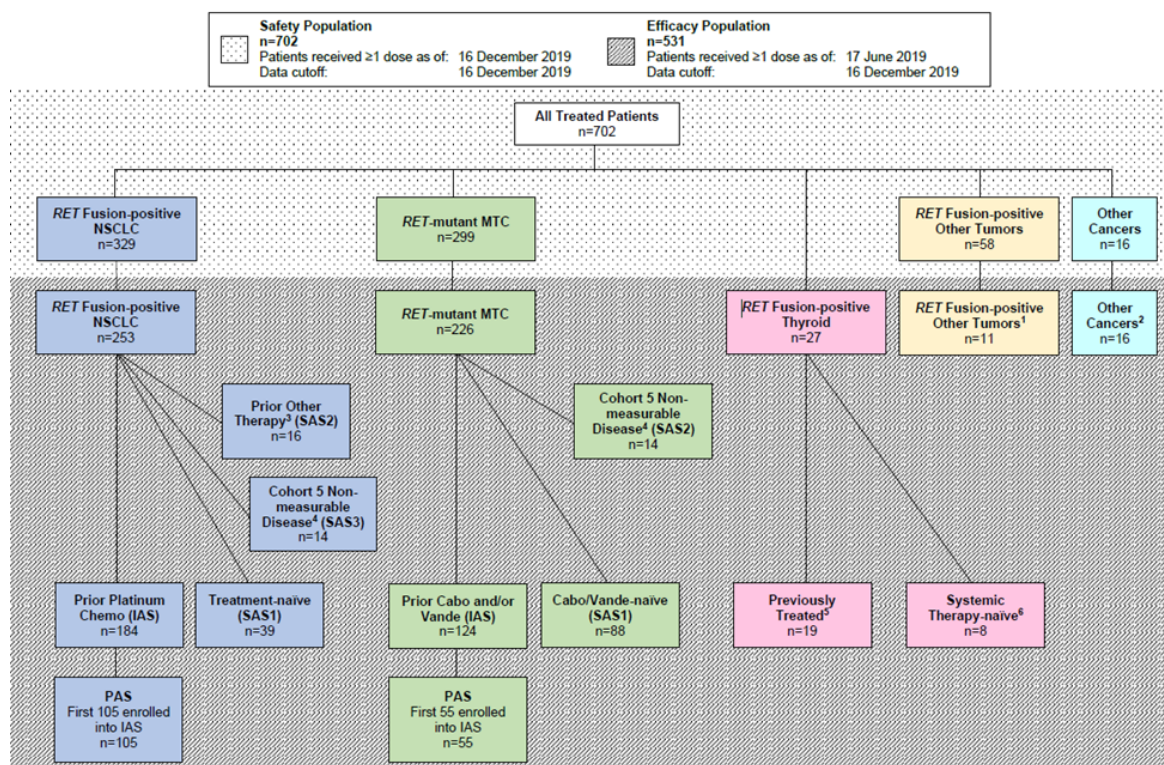
2.1.1 Primærstudier

Denne metodevurderingen er avgrenset til RET-mutert MTC etter første behandlingslinje. Det er dermed kohort 3 i LIBRETTO-001 som er relevant.

Tabell 1: Oversikt over kohort 3 i LIBRETTO-001 studien

Design	Åpen enarmet multisenter fase II studie
Pasientpopulasjon	Lokalavansert eller metastatisk RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (≥ 12 år). Tidligere behandlet med standard førstelinjebehandling Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0, 1, 2 (≥ 16 år) eller Lansky Performance Score (LPS) $\geq 40\%$ (< 16 år) Forventet livslengde minst 3 måneder.
Intervensjon	Selperkatinib: Mindre enn 50 kg: 120 mg per oralt to ganger daglig. - 50 kg eller mer: 160 mg per oralt to ganger daglig. MTC: N=55 i primære analysesettet (PAS) og N=124 (data-kutt 16. des 2019) respektive N=143 (data-kutt 30 mars 2020) i det integrerte analysesettet (IAS).
Komparator	Ingen
Primært utfallsmål	Objektiv responsrate (ORR) basert på RECIST v1.1 vurdert av en uavhengig komité
Sekundære utfallsmål	Beste totale respons (BOR) Tid til respons (TTR) Tid til best respons (TTBR) Varighet av respons (DOR) Klinisk nytte-rate (CBR) Sentralnervesystemet (CNS) ORR CNS DOR Progresjonsfri overlevelse (PFS) Totaloverlevelse (OS) Uønskede hendelser Endring fra baseline vitale symptomer, farmakokinetiske egenskaper, klinisk kjemiske og hematologiske parametere Sekundære utfallsmål ble vurdert både av en uavhengig komité og av utprøver Utforskende utfallsmål var blant annet helserelatert livskvalitet gjennom innsamling av pasientrapporterte data (EORTC QLQ-C30)
Varighet og oppfølgingstid	Pågående studie Ved datakutt 16 desember 2019 var median oppfølgingstid for det integrerte analysesettet [redacted] Ved DCO 30 mars 2020 var median oppfølgingstid for IAS (n=143) 10,05 måneder (25. og 75. persentil: 5,9, 15,9 måneder).

Figur 2 viser innrulling og fordeling av pasienter til de ulike analysesettene i LIBRETTO-001 studien. De RET-muterte MTC-pasientkohortene er markert i grønt.



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

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

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

Den primære effektvurderingen var basert på de første 55 inkluderte pasientene som oppfylte følgende kriterier:

1. Protokolldefinert, kvalifiserende RET mutasjon.
2. Målbar sykdom per responsevurderingskriterier i solide svulster (RECIST) v1.1
3. Mottatt 1 eller flere tidligere linjer inkludert kabozantinib eller vandetanib
4. Mottatt 1 eller flere doser av selperkatinib.

Disse pasientene utgjorde det primære analysesettet (PAS). I tillegg ble det definert et integrert analysesett (IAS), som (utover PAS-populasjonen) også inkluderte pasienter innrullert etter den 55. pasienten men før data-kutt 16. desember 2019 (n=124) eller 30. mars 2020 (n=143). Det er de to senere datakuttene som ligger til grunn for den aktuelle metodevurderingen. Behandlingsnaive pasienter ble

inkludert i et supplementært analysesett (SAS 1) og gir støttende evidens for behandlingseffekten av selperkatinib i MTC indikasjonen.

LIBRETTO-001 var enarmet, og Eli Lilly frembrakte en pseudo-komparatorarm for å etablere relativ effekt i forhold til standard behandling med kabozantinib eller vandetanib. I de indirekte sammenlikningene er et sammenslått analysesett (IAS og SAS1) anvendt i analysene av OS og PFS fordi dette gav et høyere antall pasienter totalt i analysene. Dette beskrives videre i kapittel 2.1.2.

2.1.1.1 Pasientkarakteristika LIBRETTO-001

Pasient- og sykdomskarakteristika og tidligere behandling for de ulike analysesettene (se Figur 2) i den RET-muterte MTC populasjonen er presentert i Tabell 2 og Tabell 3. Det aktuelle analysesettet for denne metodevurderingen (IAS) er markert med oransje.

Tabell 2: Pasientkarakteristika for pasienter med RET-mutert MTC i de ulike analysesettene i LIBRETTO-001, data-kutt 16. des 2019.

Characteristic	RET-mutant MTC				
	PAS (a subset of IAS) N=55	IAS Prior cabozantinib /vandetanib N=124	SAS1 Cabozantinib/ vandetanib- naïve N=88	SAS2 Non- measurable Disease N=14	Total N=226
Age, years					
Median	57.0	57.5	58.0	60.5	58
Range	17–84	17–90	15–82	30–74	15–90
Overall age group, n (%)					
<18 years	1 (1.8)	1 (0.8)	2 (2.3)	0	3 (1.3)
18–44 years	9 (16.4)	21 (16.9)	20 (22.7)	5 (35.7)	46 (20.4)
45–64 years	27 (49.1)	59 (47.6)	43 (48.9)	6 (42.9)	108 (47.8)
65–74 years	12 (21.8)	32 (25.8)	14 (15.9)	3 (21.4)	49 (21.7)
≥75 years	6 (10.9)	11 (8.9)	9 (10.2)	0	20 (8.8)
Sex, n (%)					
Male	36 (65.6)	81 (65.3)	58 (65.9)	9 (64.3)	148 (65.5)
Female	19 (34.5)	43 (34.7)	30 (34.1)	5 (35.7)	78 (34.5)
Race, n (%)					
White	49 (89.1)	111 (89.5)	75 (85.2)	13 (92.9)	199 (88.1)
Black	1 (1.8)	2 (1.6)	1 (1.1)	0	3 (1.3)
Asian	0	1 (0.8)	4 (4.5)	1 (7.1)	6 (2.7)
Other/Missing	5 (9.1)	10 (8.1)	8 (9.1)	0	18 (8.0)

Body mass index, kg/m ²					
N	55	120	83	14	217
Median	24.24	23.02	24.85	24.93	23.52
Range	16.4–59.1	15.2–59.1	11.6–49.6	17.9–35.3	11.6–59.1
Baseline ECOG, n (%)					
0	11 (20.0)	31 (25.0)	43 (48.9)	8 (57.1)	82 (36.3)
1	41 (74.5)	84 (67.7)	42 (47.7)	6 (42.9)	132 (58.4)
2	3 (5.5)	9 (7.3)	3 (3.4)	0	12 (5.3)
Stage at initial diagnosis, n (%)					
I–III	1 (1.8)	3 (2.4)	3 (3.4)	0	6 (2.6)
IIIA	1 (1.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
IV	33 (60.0)	65 (52.4)	42 (47.7)	6 (42.9)	113 (50.0)
IVA	6 (10.9)	11 (8.9)	7 (8.0)	2 (14.3)	20 (8.8)
IVB	0	2 (1.6)	2 (2.3)	1 (7.1)	5 (2.2)
IVC	12 (21.8)	39 (31.5)	31 (35.2)	5 (35.7)	75 (33.2)
Missing	2 (3.6)	3 (2.4)	3 (3.4)	0	6 (2.7)
Time from diagnosis, months					
Median	65.3	61.9	56.40	56.10	59.80
Range	3.3–417.9	3.3–454.6	1.4–522.8	5.3–428.7	1.4–522.8
History of metastatic disease, n (%)					
Yes	54 (98.2)	123 (99.2)	88 (100)	13 (92.9)	224 (99.1)
Time from diagnosis of metastatic disease, months					
Median	43.35	50.00	44.55	35.20	48.00
Range	3.3–299.9	0.5–299.9	0.5–522.8	6.9–321.1	0.5–522.8
Presence of diarrhoea at baseline, n (%)					
Yes	33 (60.0)	77 (62.1)	55 (62.5)*	7 (50.0)	139 (61.5)*
Calcitonin (pg/ml)					
N	54	123	88	14	225
Median	6364.5	4969.0	4956.5	3821.2	4761.0
Range	66–169521	1–200000	51–151354	185–82106	1–200000
CEA (ng/ml)					
N	55	124	87	14	225
Median	151.90	133.55	61.80	31.45	93.00
Range	2.3–12412.0	1.7–12412.0	1.0–14515.0	3.5–551.2	1.0–14515.0
Tumour burden (at least one measurable lesion per Investigator), n (%)					
Yes	53 (96.4)	122 (98.4)	86 (97.7)	0	208 (92.0)

Abbreviations: CEA: carcinoembryonic antigen; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IAS: Prior Platinum Chemotherapy; MTC: medullary thyroid cancer; PAS: Primary Analysis Set; RET: rearranged during transfection; SAS1: Treatment-naïve; SAS2: Prior Other Systemic Therapy; SAS3: Non-measurable Disease.

Tabell 3: Tidligere kreftrelatert behandling for RET-muterte MTC-pasienter i LIBRETTO-001, data-kutt 16. des 2019.

Characteristic	RET-mutant MTC				Total N=226
	PAS (a subset of IAS) N=55	IAS Prior cabozantinib /vandetanib N=124	SAS1 Cabozantinib/va ndetanib-naïve N=88	SAS2 Non-measurable Disease N=14	
Received prior systemic therapy, n (%)					
Yes	55 (100.0)	124 (100.0)	16 (18.2)	8 (57.1)	148 (65.5)
No	0	0	72 (81.8)	6 (42.9)	78 (34.5)
Type of prior systemic therapy, n (%)					
MKI	55 (100.0)	124 (100.0)	7 (8.0)	7 (50.0)	138 (61.1)
Cabozantinib	37 (67.3)	72 (58.1)	0	5 (35.7)	77 (34.1)
██████████	██████████	██████████	█	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████
Chemotherapy	7 (12.7)	15 (12.1)	3 (3.4)	0	18 (8.0)
██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████
Radioactive Iodine	0	0	1 (1.1)	1 (7.1)	2 (0.9)
Anti-PD1/PD-L1 Therapy	8 (14.5)	11 (8.9)	2 (2.3)	0	13 (5.8)
Taxane Chemotherapy	1 (1.8)	3 (2.4)	1 (1.1)	0	4 (1.8)
Other Systemic Therapy	8 (14.5)	18 (14.5)	6 (6.8)	0	24 (10.6)
Number of prior systemic regimens, n (%)					
0	0	0	72 (81.8)	6 (42.9)	78 (34.5)
1–2	37 (67.3)	89 (71.8)	16 (18.2)	7 (50.0)	112 (49.6)
≥3	18 (32.7)	35 (28.2)	0	1 (7.1)	36 (15.9)
Prior systemic regimens					
Median	2.0	2.0	0.0	1.0	1.0
Range	1–8	1–8	0–2	0–5	0–8
Best response to last systemic treatment, n (%)					
Partial response	3 (5.5)	13 (10.5)	4 (4.5)	1 (7.1)	18 (8.0)
Stable disease	17 (30.9)	48 (38.7)	3 (3.4)	4 (28.6)	55 (24.3)
Progressive disease	19 (34.5)	32 (25.8)	6 (6.8)	0	38 (16.8)
Not Evaluated	16 (29.1)	31 (25.0)	3 (3.4)	3 (21.4)	37 (16.4)

Unknown	0	0	72 (81.8)	6 (42.9)	78 (34.5)
Prior radiotherapy, n (%)	33 (60.0)	67 (54.0)	31 (35.2)	7 (50.0)	105 (46.5)
Prior cancer-related surgery, n (%)	50 (90.9)	112 (90.3)	74 (84.1)	12 (85.7)	198 (87.6)

Abbreviations: PAS: Primary Analysis Set; IAS: Prior Platinum Chemotherapy; SAS1: Treatment-naïve; SAS2: Prior Other Systemic Therapy; SAS3: Non-measurable Disease.

2.1.1.2 Resultater fra LIBRETTO-001

Effekt

Primært endepunkt:

Det primære effektendepunktet var objektiv respons rate (ORR), definert som andelen pasienter med beste totale respons (BOR) av bekreftet komplett respons (CR) eller partiell respons (PR) basert på RECIST v 1.1 som vurdert av en uavhengig evalueringskomité (IRC). Tabell 4 under viser responsrater for de ulike analysesettene ved datakutt 30. mars 2020. Analysesettet aktuelt for denne metodevurderingen er markert i oransje.

Tabell 4: Beste totale responsrate, objektiv responsrate og klinisk nytterate per analysesett, data-kutt 30. mars 2020.

Status	PAS (N=55)	IAS (N=143)	SAS1 (N=112)	SAS1 pre-treated (N=22)	SAS1 naïve (N=90)	SAS2 (N=19)
Best Overall Response (n, %) [1]						
Complete Response (CR)	6 (10.9)	6 (4.2)	10 (8.9)	1 (4.5)	9 (10.0)	3 (15.8)
Partial Response (PR)	32 (58.2)	93 (65.0)	70 (62.5)	10 (45.5)	60 (66.7)	2 (10.5)
Stable Disease (SD)	14 (25.5)	35 (24.5)	28 (25.0)	11 (50.0)	17 (18.9)	12 (63.2)
SD*	13 (23.6)	31 (21.7)	25 (22.3)	10 (45.5)	15 (16.7)	12 (63.2)
Progressive Disease (PD)	1 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.8)	0	2 (2.2)	0
Not Evaluable (NE)	2 (3.6)	7 (4.9)	2 (1.8)	0	2 (2.2)	2 (10.5)
Objective Response Rate (CR + PR) [2,4]						
Number of Patients (n, %)	38 (69.1)	99 (69.2)	80 (71.4)	11 (50.0)	69 (76.7)	5 (26.3)
95% Confidence Interval	(55.2, 80.9)	(61.0, 76.7)	(62.1, 79.6)	(28.2, 71.8)	(66.6, 84.9)	(9.1, 51.2)
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD*) [3,4]						
Number of Patients (n, %)	51 (92.7)	130 (90.9)	105 (93.8)	21 (95.5)	84 (93.3)	17 (89.5)
95% Confidence Interval	(82.4, 98.0)	(85.0, 95.1)	(87.5, 97.5)	(77.2, 99.9)	(86.1, 97.5)	(66.9, 98.7)

Cutoff Date: 2020-03-30.

Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

Stable Disease includes NON-CR/NON-PD.

* Indicates SD lasting \geq 16 weeks following initiation of LOXD-292 until the criteria for disease progression was first met.

[1] Based on IRC assessments using RECIST (version 1.1).

[2] Objective Response Rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, or PR.

Response was confirmed by a repeat assessment no less than 28 days.

[3] Clinical Benefit Rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, PR, or stable disease lasting 16 or more weeks (SD*). Stable disease was measured from the date of first dose of LOXD-292 until the criteria for disease progression was first met.

[4] 95% Confidence Interval was calculated using Clopper-Pearson method.

Sekundære endepunkter:

Responsvarighet (DOR)

Ved data-kutt 30. mars 2020 var median oppfølgingstid for tidligere behandlede RET-muterte MTC-pasienter 10,05 måneder og 18 % av pasientene hadde hatt en hendelse. Tabell 5 under viser

responsvarighet for de ulike analysesettene ved datakutt 30. mars 2020 og Figur 3 viser Kaplan-Meier kurven for responsvarighet ved data-kutt 16. des. 2019. Analysesettet aktuelt for denne metodevurderingen er markert i oransje.

Tabell 5: Responsvarighet for pasienter med tidligere behandlet RET- mutert MTC i LIBRETTO-001, data-kutt 30. mars 2020.

Status	PAS (N=55)	IAS (N=143)	SAS1 (N=112)	SAS1 pre-treated (N=22)	SAS1 naive (N=90)	SAS2 (N=19)
Patients with Best Response of Confirmed CR or PR [1]	38	99	80	11	69	5
Response Status (n, %) [2]						
Disease Progression	8 (21.1)	17 (17.2)	4 (5.0)	0	4 (5.8)	0
Died (No Disease Progression Beforehand)	1 (2.6)	1 (1.0)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0
Censored	29 (76.3)	81 (81.8)	75 (93.8)	11 (100.0)	64 (92.8)	5 (100.0)
Reason Censored (n, %)						
Alive without Documented Disease Progression	26 (68.4)	75 (75.8)	74 (92.5)	11 (100.0)	63 (91.3)	5 (100.0)
Subsequent Anti-cancer Therapy or Cancer Related Surgery without Documented PD	2 (5.3)	5 (5.1)	0	0	0	0
Discontinued from Study without Documented PD	1 (2.6)	1 (1.0)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0
Duration of Response (n, %)						
< 6 months	6 (15.8)	32 (32.3)	30 (37.5)	2 (18.2)	28 (40.6)	2 (40.0)
>= 6 to 12 months	6 (15.8)	31 (31.3)	25 (31.3)	3 (27.3)	22 (31.9)	3 (60.0)
>= 12 to 18 months	14 (36.8)	24 (24.2)	17 (21.3)	4 (36.4)	13 (18.8)	0
>= 18 to 24 months	8 (21.1)	8 (8.1)	7 (8.8)	2 (18.2)	5 (7.2)	0
>= 24 months	4 (10.5)	4 (4.0)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0
Duration of Response (months) [3,4]						
Median	NE	NE	21.95	NE	21.95	NE
95% Confidence Interval for Median	19.1,NE	19.1,NE	21.9,NE	NE,NE	21.9,NE	NE,NE
Minimum, Maximum	2.8+,26.7+	1.7+,26.7+	1.5+,24.1+	1.8+,20.4+	1.5+,24.1+	3.5+,10.3+
Duration of Follow-up (months) [3]						
Median	17.45	10.05	9.26	13.86	9.23	9.23
25th, 75th Percentiles	12.9, 22.0	5.9, 15.9	5.6, 14.7	7.5, 17.9	5.6, 14.6	3.7, 9.3
Rate (%) of Duration of Response [3,5]						
6 months or more	94.5	90.7	96.2	100.0	95.4	100.0
95% Confidence Interval	79.8, 98.6	82.2, 95.2	85.6, 99.0	100.0,100.0	82.8, 98.8	100.0,100.0
12 months or more	85.2	79.8	91.5	100.0	89.7	NE
95% Confidence Interval	68.0, 93.6	67.5, 87.8	78.7, 96.8	100.0,100.0	74.4, 96.1	NE,NE

Cutoff Date: 2020-03-30.

Percentage is calculated based on the number of patients with best response of confirmed CR or PR as denominator.

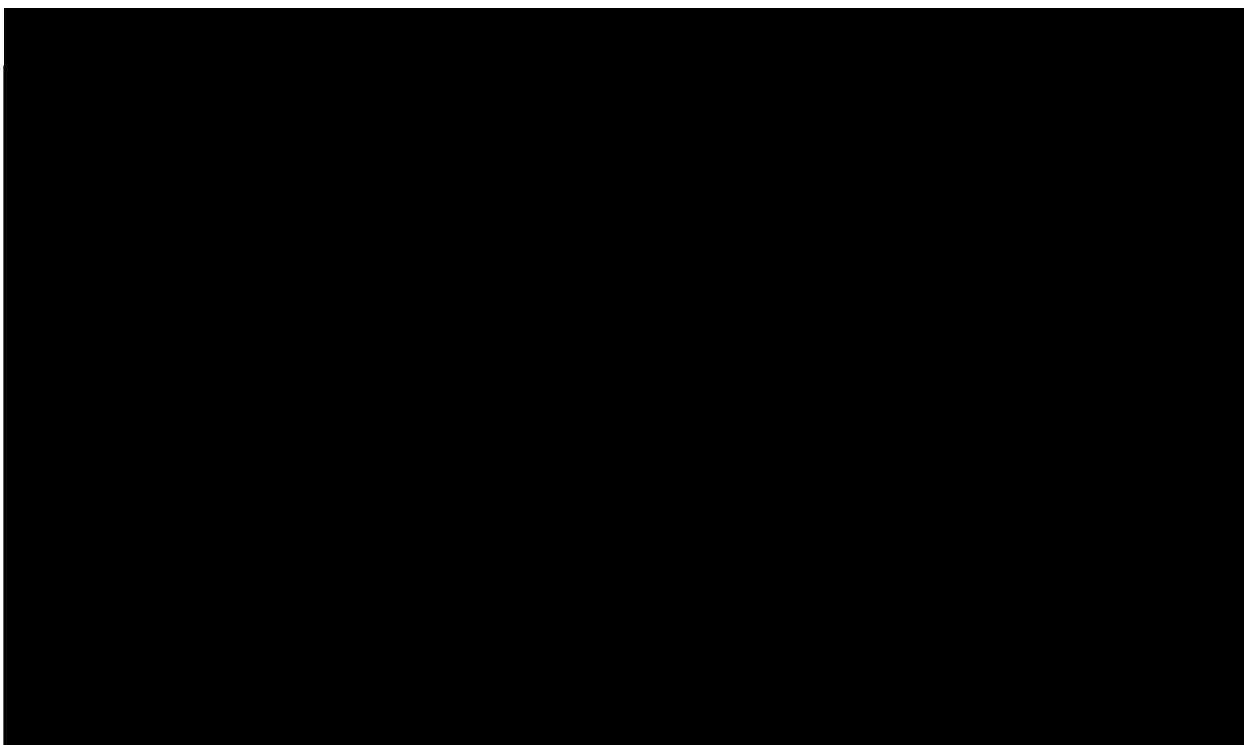
[1] Based on IRC assessments using RECIST (version 1.1).

[2] Status as of the patients last disease assessment on or before cutoff date.

[3] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.

[4] 95% Confidence Interval was calculated using Brookmeyer and Crowley method.

[5] 95% Confidence Interval was calculated using Greenwood's formula.



[Redacted text]

[Redacted text]

Progresjonsfri overlevelse (PFS):

Ved data-kutt 30. mars 2020, hadde 25,2 % av pasientene hatt en PFS-hendelse og median PFS var ikke nådd. Median oppfølgingstid var 13,9 måneder. PFS-data for de ulike analysesettene ved data-kutt 30. mars 2020 er presentert i Tabell 6 og Kaplan-Meier kurven for PFS ved data-kutt 16. des. 2019 er presentert i Figur 4. Analysesettet aktuelt for denne metodevurderingen er markert i oransje.

Tabell 6: PFS for tidligere behandlede RET-muterte MTC pasienter i LIBRETTO-001, data-kutt 30. mars 2020.

Status	PAS (N=55)	IAS (N=143)	SAS1 (N=112)	SAS1 Pre-treated (N=22)	SAS1 Naive (N=90)	SAS2 (N=19)
Status (n, %) [1]						
Disease Progression	16 (29.1)	36 (25.2)	9 (8.0)	1 (4.5)	8 (8.9)	1 (5.3)
Censored	39 (70.9)	107 (74.8)	103 (92.0)	21 (95.5)	82 (91.1)	18 (94.7)
Duration of Progression Free Survival (months) [2]						
Median	NE	NE	NE	NE	NE	NE
95% Confidence Interval for Median	24.4, NE	20.0, NE	23.6, NE	NE, NE	23.6, NE	NE, NE
Minimum, Maximum	0.0+, 32.2+	0.0+, 32.2+	0.0+, 25.8+	1.7+, 22.2+	0.0+, 25.8+	5.0+, 19.1+
Duration of Follow-up (months)						
Median	20.27	13.90	11.10	13.73	11.10	11.73
25th, 75th Percentiles	19.1, 27.6	9.3, 19.3	7.6, 16.6	9.1, 19.4	7.6, 16.5	7.4, 14.1
Rate (%) of Progression Free Survival [2,3]						
6 months or more	92.4	89.5	98.2	100.0	97.7	94.1
95% Confidence Interval	81.0, 97.1	82.9, 93.7	92.9, 99.5	100.0, 100.0	91.2, 99.4	65.0, 99.1
12 months or more	82.3	76.9	92.9	100.0	91.0	94.1
95% Confidence Interval	68.7, 90.4	67.9, 83.7	84.5, 96.8	100.0, 100.0	80.8, 95.9	65.0, 99.1
18 months or more	73.8	67.9	88.7	91.7	88.3	94.1
95% Confidence Interval	59.1, 83.9	57.0, 76.6	78.0, 94.4	53.9, 98.8	76.1, 94.5	65.0, 99.1
24 months or more	66.8	61.4	59.2	NE	58.8	NE
95% Confidence Interval	50.1, 79.0	48.0, 72.4	8.8, 89.3	NE, NE	8.8, 89.1	NE, NE

Cutoff Date: 2020-03-30.

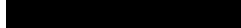
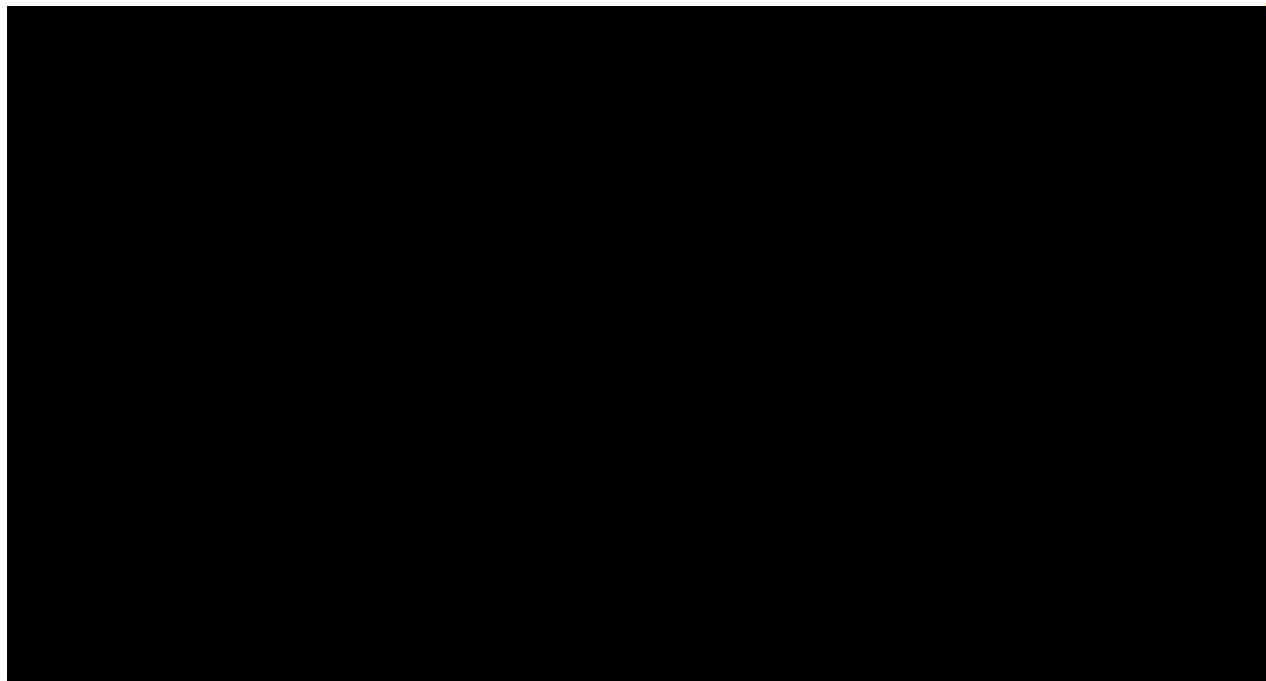
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.

[1] Based on IRC assessments using RECIST (version 1.1).

[2] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.

[3] 95% Confidence Interval was calculated using Brookmeyer and Crowley method.

«Disease progression» refererer til hendelsene sykdomsprogresjon og død.



Overlevelse (OS):

Ved data-kuttet 30. mars 2020 hadde 18,2 % av pasientene hatt en OS-hendelse. Median oppfølgingstid var 15,7 måneder. OS-data for de ulike analysesettene er presentert i Tabell 7 og Kaplan-Meier kurven for OS ved data-kutt 16. des. 2019 er presentert i Figur 5. Det aktuelle analysesettet for denne metodevurderingen er innrammet i oransje.

Tabell 7: OS for tidligere behandlede RET-muterte MTC pasienter i LIBRETTO-001, data-kutt 30. mars 2020.

Status	PAS (N=55)	IAS (N=143)	SAS1 (N=112)	SAS1 Pre-treated (N=22)	SAS1 Naive (N=90)	SAS2 (N=19)
Survival Status (n, %) [1]						
Disease Progression	13 (23.6)	26 (18.2)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
Censored	42 (76.4)	117 (81.8)	110 (98.2)	22 (100.0)	88 (97.8)	19 (100.0)
Duration of Overall Survival (months) [2,3]						
Median	33.25	33.25	NE	NE	NE	NE
95% Confidence Interval for Median	33.2, NE	33.2, NE	23.6, NE	NE, NE	23.6, NE	NE, NE
Minimum, Maximum	1.1, 33.3+	0.4+, 33.3+	2.2+, 29.8+	6.1+, 22.8+	2.2+, 29.8+	6.8+, 19.9+
Duration of Follow-up (months)						
Median	22.08	15.70	13.83	15.56	13.60	14.19
25th, 75th Percentiles	19.9, 28.3	11.3, 21.1	9.6, 18.4	9.1, 20.0	9.7, 17.4	9.4, 17.4
Rate (%) of Overall Survival [2,3]						
6 months or more	96.3	94.3	100.0	100.0	100.0	100.0
95% Confidence Interval	86.1, 99.1	88.9, 97.1	100.0, 100.0	100.0, 100.0	100.0, 100.0	100.0, 100.0
12 months or more	86.9	86.9	100.0	100.0	100.0	100.0
95% Confidence Interval	74.4, 93.5	79.7, 91.6	100.0, 100.0	100.0, 100.0	100.0, 100.0	100.0, 100.0
18 months or more	77.1	76.7	98.5	100.0	98.1	100.0
95% Confidence Interval	63.2, 86.3	66.8, 84.0	89.9, 99.8	100.0, 100.0	87.4, 99.7	100.0, 100.0
24 months or more	77.1	76.7	82.1	NE	81.8	NE
95% Confidence Interval	63.2, 86.3	66.8, 84.0	29.6, 96.9	NE, NE	30.1, 96.7	NE, NE

Cutoff Date: 2020-03-30.

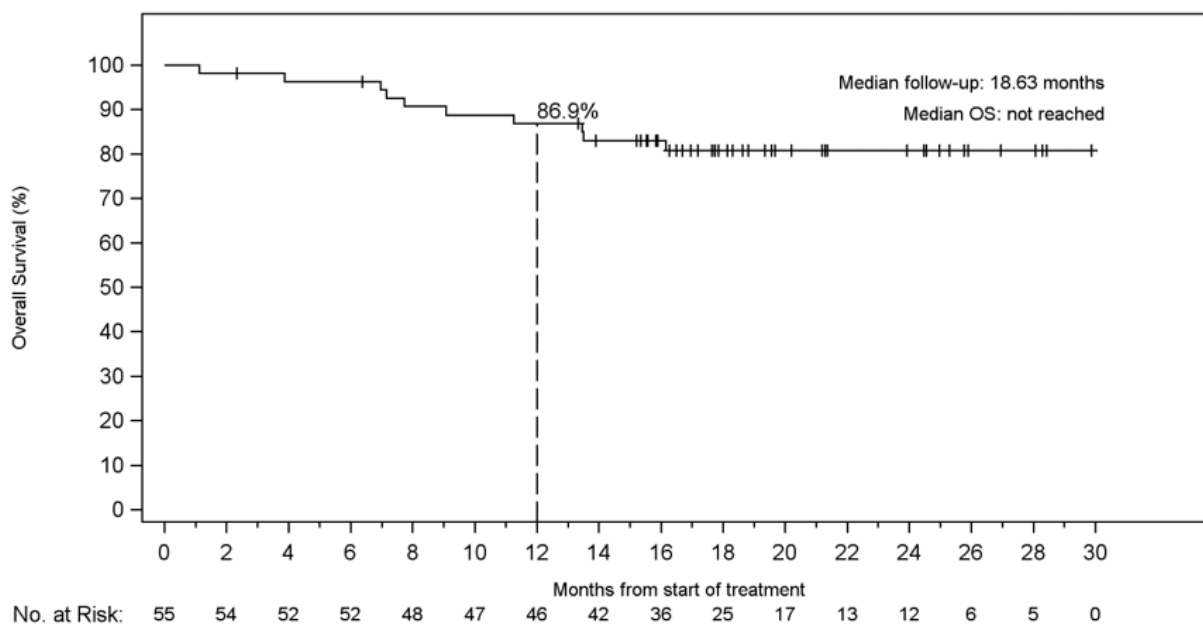
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.

[1] Status as of the last contact on or before 30-MAR-2020.

[2] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.

[3] 95% Confidence Interval was calculated using Brookmeyer and Crowley method.

“Disease progression” refererer til hendelsen «død».



Abbreviations: OS: overall survival.

Figur 5: Kaplan-Meier kurve for OS basert på komitévurdering for tidligere behandlede RET-muterte MTC pasienter (PAS), data-kutt 16. desember 2019.


Helserelatert livskvalitet (HRQoL)

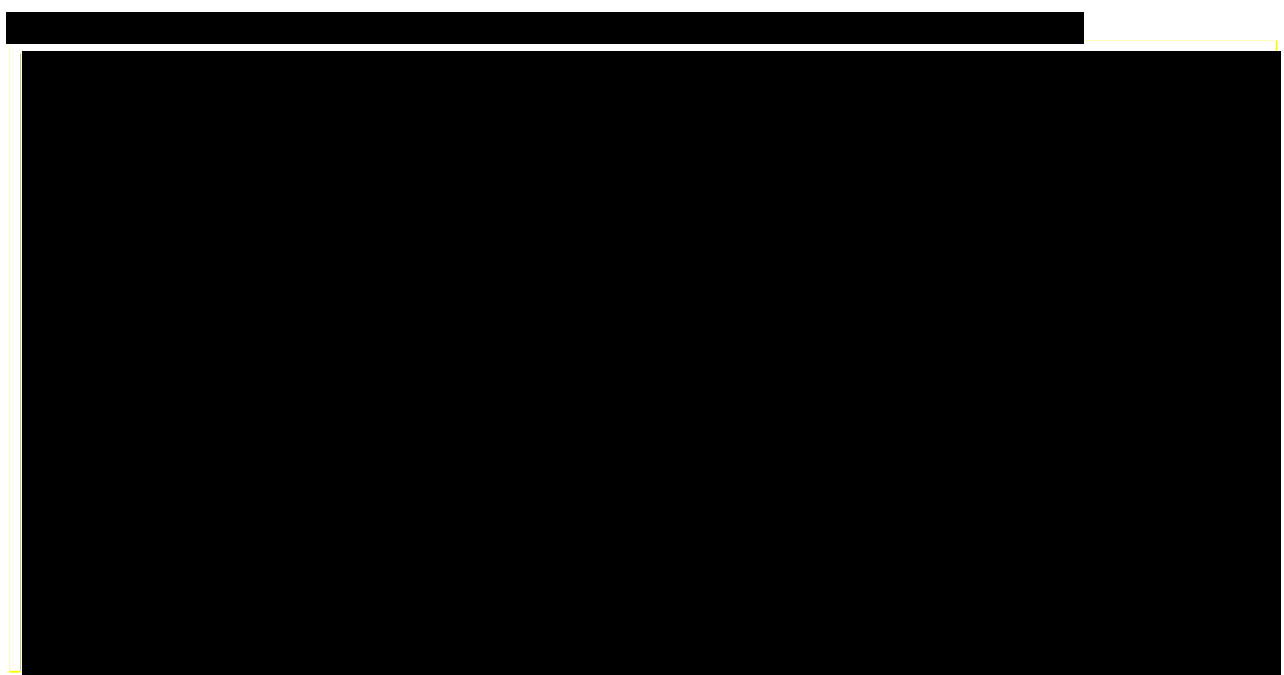
Pasientrapporterte data (EORTC QLQ-C30) ble samlet inn som et eksplorativt endepunkt i LIBRETTO-001. Data ble samlet før første selperkatidinbilde, ved start av hver 4-ukers behandlingssyklus og ved avslutning av behandlingen (end-of-treatment visit). En forbedring/forverring av livskvalitet ble definert som en økning/reduksjon på minst 10 poeng fra baselinjen, for hver av de ulike EORTC QLQ-C30 subskalaene.

I tillegg ble det samlet data for de tre symptom subskalaene av EORTC QLQ-C30 (kvalme og oppkast, trøtthet og smerte) samt for finansielle vansker. Data for disse subskalaene er summert i Tabell 8 under.



Intrapasientsammenlikninger

En *post-hoc* intrapasient analyse sammenliknet beste ORR på siste tidligere linje systemisk behandling med beste ORR for selperkatinib. 



Sikkerhet

Sikkerhetsdata er basert på det totale sikkerhetsanalysesettet (**OSAS, N = 702**) som inkluderer samtlige pasienter innrullert i LIBRETTO-001 og som mottok minst en dose av selpercatinib, uavhengig av tumortype og tidligere behandling (Tabell 10).

Tabell 10: Oppsummering av sikkerhet

	Overall population (N = 702)
Any AE, n (%)	
All	695 (99.0)
Related to selpercatinib	640 (91.2)
Grade 3 or 4 AE, n (%)	
All	395 (56.3)
Related to selpercatinib	207 (29.5)
AE leading to treatment discontinuation, n (%)	
All	37 (5.3)
Related to selpercatinib	14 (2.0)
SAE, n (%)	
All	234 (33.3)
Related to selpercatinib	54 (7.7)
Fatal AE (none related to selpercatinib)	21 (3.0)

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

Bivirkninger av Grad 3 eller 4 ble rapportert i >50 % av pasientene (Tabell 11). De vanligste bivirkningene var hypertensjon (17,5%), økning i ALAT (9,1%) eller ASAT (7,4%) og hyponatremi (5,1%).

Tabell 11: Grad 3–4 bivirkninger i 2 % eller flere av pasientene

Preferred term	Overall population (N = 702)	Related to selpercatinib (overall population) (N = 702)
1 or more Grade 3–4 AEs	395 (56.3)	207 (29.5)
Hypertension	123 (17.5)	79 (11.3)
ALAT increased	64 (9.1)	52 (7.4)
ASAT increased	52 (7.4)	40 (5.7)
Hyponatraemia	36 (5.1)	3 (0.4)
Lymphopenia	29 (4.1)	8 (1.1)
ECG QT prolonged	28 (4.0)	19 (2.7)
Diarrhoea	24 (3.4)	10 (1.4)

Pneumonia	21 (3.0)	0
Thrombocytopaenia	18 (2.6)	14 (2.0)
Dyspnoea	16 (2.3)	0
Neutropoenia	15 (2.1)	9 (1.3)
Hypocalcaemia	14 (2.0)	2 (0.3)
Hypophosphatemia	14 (2.0)	2 (0.3)

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

Behandlingsvarighet og dosering

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

Tabell 12: Selperkatinib dosemodifiseringer (Sikkerhetsanalysesettet)

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

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

2.1.1.3 Legemiddelverkets vurdering av LIBRETTO-001

LIBRETTO-001 var en åpen, fase I/II multikohort studie uten kontrollgruppe, der kohort 3 inkluderte relevant populasjon for denne metodevurderingen. Effektdataene er basert på henholdsvis 124 (data-kutt 16. desember 2019) og 143 (data-kutt 30. mars 2020) RET-muterte MTC pasienter, innrullert og behandlet

med selperkatib i andre eller senere linje. Studien innrullerte også 88 behandlingsnaive RET-muterte MTC pasienter. Disse gir støttende evidens for behandlingseffekten av selperkatib for aktuell MTC-indikasjon.

Studien var opprinnelig designet som en fase I-studie (doseeskalering og doseeksponering). Protokollendring av studien til nåværende design ble gjort i protokollversjon 5 (30. mai 2018) og var basert på resultatene fra fase I. Målpopulasjonen, så vel som statistiske antagelser ble dermed definert retrospektivt, og en datadrevet tilnærming kan ikke utelukkes.

Den største begrensningen ved studien er imidlertid det begrensede pasientantallet kombinert med det åpne, ukontrollerte studiedesignet og kort oppfølgingstid. Dette er særlig problematisk da MTC-populasjonen er en heterogen gruppe, der ulike kliniske og biologiske karakteristika kan ha betydning for det kliniske sykdomsforløpet. Den godkjente indikasjonen omfatter kun de med RET-mutasjonspositiv sykdom (utgjør ca. 60 % av den totale MTC-populasjonen). Prognosen for RET-mutert MTC er ikke godt dokumentert i litteraturen. Visse RET-mutasjoner ser imidlertid ut til å være forbundet med en dårligere prognose sammenliknet med RET villtype mutasjoner. Særlig gjelder dette RET-M918T mutasjonen (se også avsnitt 1.3).

Pasientpopulasjonen i studien var forenelig med pasienter med avansert sykdom. Iht. studiens inklusjonskriterier hadde alle pasientene fått tidligere behandling med kabozantinib (58 %) og/ eller vandetanib (77 %) og 99 % av pasientene hadde metastasert sykdom. Studiepopulasjonen hadde fått flere tidligere behandlingslinjer (median to) enn det som forventes i norsk klinisk praksis. Ettersom effektstørrelsen ofte minsker med økende antall tidligere behandlingslinjer, kan dette isolert sett ha ledet til en underestimert effektstørrelse for selperkatib. Ca. 60 % av studiepasientene hadde RET-M918T mutasjon og median alder var 57 år. Dette er iht. publiserte data for RET-mutert MTC og i linje med det som forventes i klinisk praksis. Den godkjente indikasjonen omfatter pasienter fra 12 år og oppover. Imidlertid ble kun en pediatrik pasient (17 år) innrullert i LIBRETTO-001 (IAS, data-kutt 16. des. 2019), og effekten av selperkatib hos pediatrik pasienter er derfor ikke dokumentert. Majoriteten av pasientene i studien hadde ECOG status 0-1 (93%). Dette er i linje med norsk klinisk praksis der de fleste pasienter har god ECOG PS (0-1).

For øvrig anses studiepopulasjonen representativ for pasienter i norsk klinisk praksis.

Det primære utfallsmålet (ORR) er standard for ukontrollerte onkologistudier. Responser ble vurdert av en uavhengig evalueringskomité (IRC), noe som minsker risikoen for bias forbundet med det åpne studiedesignet. ORR var 69 %, med 4 % (n=6) komplette responser. Dette anses å være klinisk relevant i målpopulasjonen. Intrapasient analyser av beste responsrate på siste tidligere systemiske behandling sammenliknet med beste responsrate på selperkatib viser en betydelig høyere andel respondere for selperkatib (69 % vs. 10 %), uavhengig av hvilken multikinasehemmer som ble gitt i tidligere linje. Resultatene må tolkes med viss forsiktighet, da de er basert på en post-hoc analyse hvor det mangler data på tidligere responser hos ca. 25 % av pasientene, og da det mangler intraindividuelle sammenlikninger av

responsvarighet. De intraindividuelle sammenlikningene anses likevel å støtte den kliniske relevansen av antitumoraktiviteten observert i studiepopulasjonen.

Data for tid-til-hendelse endepunktene var umodne. Ved en median oppfølgingstid på 10,05 måneder kunne DOR og PFS ikke estimeres. Median OS var 33,3 måneder ved en median oppfølgingstid på 15,7 måneder, men disse estimatene er svært usikre da kun 18 % av hendelsene var nådd. Det er dermed usikkerhet knyttet til i hvor stor grad responsratene observert med selperkatnib vil oversettes til en gevinst på PFS og OS. Videre er det pga. det ukontrollerte studiedesignet ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer. Dette vanskeliggjør tolkningen av PFS- og OS-dataene, og behandlingsnyttens er dermed primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet.

HRQoL var et eksplorativt endepunkt i studien, og ble målt ved hjelp av et validert instrument (EORTC QLQ-C30). For totalt [REDACTED] av pasientene ble det dokumentert en forbedring i global helsetilstand/QoL subskalaen. Dataene er imidlertid vanskelige å tolke og bør ikke tillegges for mye vekt mtp. det ukontrollerte studiedesignet.

2.1.2 Indirekte sammenlikninger av effekt

Selperkatinib har fått betinget markedsføringstillatelse basert på den enarmede LIBRETTO-001 studien (2), og direkte sammenlignende data for selperkatinib og komparatorer finnes derfor ikke. Det er da heller ikke mulig å gjennomføre en indirekte sammenlikning via en felles komparator. Eli Lilly gjennomførte en uankret populasjonsjustert matchingbasert analyse (MAIC) for å kvantifisere relativ effekt av selperkatinib vs. komparator.

Valg av komparator

Kabozantinib eller vandetanib er relevante alternativer for andrelinjebehandling av MTC i norsk klinisk praksis. Et litteratursøk (beskrevet i appendiks 1) identifiserte én relevant studie for kabozantinib (EXAM) (21, 22) og én relevant studie for vandetanib (ZETA) (23). I ZETA studien var det tillatt med behandlingsbytte til intervensjon (vandetanib) ved progresjon, og Eli Lilly beskriver at dette kunne medføre seleksjonsproblemer i placeboarmen i studien. I ZETA var pasientkarakteristika kun tilgjengelig for ITT-populasjonen og ikke skilt ut for de med RET-mutasjon. Disse to forholdene resulterte i at Eli Lilly valgte kabozantinib fra EXAM-studien som komparator.

Analysesett

Fra LIBRETTO-001 ble de sammenslåtte analysesettene IAS og SAS1 anvendt i MAIC av OS og PFS fordi dette gav et høyere antall pasienter totalt i analysene. Aggregerte OS og PFS data for kabozantinib og BSC var tilgjengelig for RET-mutert MTC fra EXAM.

Egnethetsvurdering

Tabell 13 under sammenlikner studiedesignet til LIBRETTO-001 og EXAM.

Tabell 13: Oversikt over studiedesign

Trial	LIBRETTO-001 (NCT03157128)	EXAM (NCT00704730)
Study arms	Selpercatinib	Cabozantinib Placebo
Line of therapy	Any line (results not reported for any line; reported separately for first-line ^a and \geq second-line therapy)	Any line
Population	Patients with a variety of advanced solid tumours, including NSCLC, MTC, and PTC with activating RET alterations (gene fusions and/or mutations)	Patients with progressive MTC
Key subgroups of interest for which data are available	First-line ^a MTC \geq Second-line MTC	RET-mutation RET M918T-mutation
Key inclusion criteria	Inclusion criteria for Phase I 1. Locally advanced or metastatic solid tumour who: Have progressed on or are intolerant to standard therapy, or No standard therapy exists, or in the opinion of the Investigator, are not candidates for or would be unlikely to tolerate or derive significant clinical benefit from Standard therapy, or Decline standard therapy 2. Prior MKIs with anti-RET activity are allowed; prior selective RET inhibitor(s) are prohibited. 3. A RET gene alteration is not required initially. Once adequate PK exposure is achieved, evidence of RET gene alteration in tumour and/or blood required.	1. Histologically confirmed MTC that is unresectable, locally advanced, or metastatic, and disease that is measurable or non-measurable per mRECIST. 2. \geq 18 years old. 3. ECOG PS \leq 2 4. Documented PD on CT, MRI, bone scan, or X-ray (determined by the Investigator) per mRECIST at screening compared with a previous image done within 14 months of screening. 5. Recovered to NCI CTCAE v3.0 grade \leq 1 from clinically significant AEs due to antineoplastic agents, investigational drugs, or other medications that were administered prior to randomisation. Additional criteria, e.g., for organ function, no other malignancy.

	<p>4. Measurable or non-measurable disease as determined by RECIST 1.1 or RANO as appropriate to tumour type.</p> <p>5. At least 18 years of age.</p> <p>For countries and sites where approved, patients as young as 12 years of age may be enrolled.</p> <p>6. ECOG PS 0, 1, or 2 (age ≥ 16 years) or Lansky Performance Score $\geq 40\%$ (age < 16 years) with no sudden deterioration 2 weeks prior to the first dose of study treatment.</p> <p>7. Life expectancy of at least 3 months.</p> <p>8. Archived tumour tissue sample available.</p> <p>Inclusion criteria for Phase II: Inclusion criteria were the same as for Phase I, with the following modifications:</p> <p>1. Cohorts 1 and 3: failed or intolerant to standard of care.</p>	
Key exclusion criteria	<p>1. Phase II cohorts 1 through 4: an additional validated oncogenic driver that could cause resistance to selipercatinib treatment.</p> <p>2. Prior treatment with a selective <i>RET</i> inhibitor(s) (including investigational selective <i>RET</i> inhibitor[s]).</p> <p>3. Investigational agent or anticancer therapy within 5 half-lives or 2 weeks (whichever is shorter) prior to planned start of selipercatinib. In addition, no concurrent investigational anticancer therapy is permitted.</p> <p>4. Major surgery (excluding placement of vascular access) within 4 weeks prior to planned start of selipercatinib.</p> <p>5. Radiotherapy with a limited field of radiation for palliation within 1 week of the first dose of study treatment, with the exception of patients receiving radiation to more than 30% of the bone marrow or with a wide field of radiation, which must be completed at least 4 weeks prior to the first dose of study treatment.</p> <p>6. Any unresolved toxicities from prior therapy greater than NCI CTCAE grade 1 at the time of starting study treatment with the exception of alopecia and grade 2, prior platinum-therapy related neuropathy.</p> <p>7. Symptomatic primary CNS tumour, metastases, leptomeningeal carcinomatosis, or untreated spinal cord compression. Other criteria e.g., concurrent cardiovascular disease, infection, active second malignancy</p>	<p>1. Prior systemic antitumour therapy (e.g., chemotherapy, biologic modifiers, or antiangiogenic therapy) within 4 weeks of randomisation (6 weeks for nitrosoureas or mitomycin C).</p> <p>2. Radiation to $\geq 25\%$ of bone marrow.</p> <p>3. Treatment with other investigational agents within 4 weeks of randomisation.</p> <p>4. Treatment with cabozantinib.</p> <p>5. Brain metastases or spinal cord compression, unless completed radiation therapy ≥ 4 weeks prior to randomisation and stable without steroid and without anticonvulsant treatment for ≥ 10 days.</p> <p>Other criteria e.g., renal function, serious intercurrent illness, infection.</p>
Location	65 centres in Australia, Canada, Denmark, Germany, Japan, Hong Kong, Israel, Singapore, France, Italy, Spain, South Korea, Switzerland, Taiwan, and the US (15 countries)	140 active enrolling clinical sites including, but not limited to, the US, Europe, Canada, Latin America, Asia-Pacific, and Australia (specific number of countries not recorded)
Randomisation stratified for <i>RET</i> mutation	NA	No

RET-mutation subgroup analysis pre-planned	NA	Yes
Primary outcome measure	ORR	PFS
Other key outcome measures	PFS, OS	ORR, OS
Treatment switching	NA	No
Publications	Wirth et al. (2019)(2)	Elisei et al. (2013)(24) Sherman et al. (2016)(25) Schlumberger et al. (2017)(26)

Eli Lilly beskrev endepunkter som overveiende like i de to studiene, vist i Tabell 14 under.

Tabell 14: Rapporterte endepunkter

Outcome	LIBRETTO-001 Pre-treated MTC	LIBRETTO-001 Treatment-Naive MTC	LIBRETTO-001 Any MTC	EXAM RET-Mutation
ORR, n/N (%)	██████████	██████████	██████████	32/101 (31.7%) ^b
Complete response, n/N (%)	██████████	██████████	██████████	NR
Partial response, n/N (%)	██████████	██████████	██████████	NR
PFS investigator	█	█	█	NR
PFS IRC	█	█	█	KM HR = 0.23 (0.14–0.38)
OS	█	█	█	KM (RET M918T) ^d HR (RET M918T) = 0.79 (0.54– 1.17)
Source	Eli Lilly Data on File (16 th December 2019 data cut- off)(27) Wirth <i>et al.</i> (2020)(2)	Eli Lilly Data on File (16 th December 2019 data cut-off)(27) Wirth <i>et al.</i> (2020)(2)	Eli Lilly Data on File (16 th December 2019 data cut-off)(27)	Sherman <i>et al.</i> (2016);(25) Schlumberger <i>et al.</i> (2017)(26)

^a IRC assessed. ^b There were no responses in the placebo arm. ^c EU Label population, central review (all patients); the HR for PFS is similar for the RET mutation-positive population to the overall population ^d KM data for the RET-mutation group have not been identified, however, KM data for the RET-M918T group are available. RET-mutant: n = 169; RET M918T-mutant: n=126. ^e No RET-mutation subgroup data have been identified. It may be reasonable to assume that the HR for OS is similar in the RET-mutant population as in the ITT population, as this is the case for PFS

Pasientkarakteristika er sammenstilt i Tabell 15 under.

Tabell 15: Pasientkarakteristika ved baseline i LIBRETTO-001 og for kabozantinib-armen i EXAM

Characteristic	LIBRETTO-001 MTC			EXAM (<i>RET</i> -mutant subgroup) ^c
				Cabozantinib (N=107)
Male (n, %)				73 (68.2)
Age				
Mean (SD)				NR (NR)
Median (min, max)				55 (20, 86)
Age category				
≤65 years				84 (78.5%)
>65 years				23 (21.5%)
Weight (kg), mean				74
Patients with measurable disease (n, %)				101 (94.4)
Sum of the longest diameter (mm)				
N				101
Mean (SD)				120.5 (80.5)
Median (min, max)				111.7 (10.7, 420.2)
WHO performance status (n, %)				NR
ECOG PS (n, %)				0: 66 (61.7) 1: 39 (36.4) 2: 2 (1.9)
Calcitonin (pg/mL)				
Mean (SD)				NR
Median (min, max)				NR
Carcino-embryonic antigen (ng/mL)				
Mean (SD)				NR
Median (min, max)				NR
<i>RET</i>-mutation status (n, %)				
Positive				107 (100)
Negative				0 (0)
Unknown				0 (0)
<i>RET</i> M918T mutation status				81 (75.7%)
MTC disease type (n, %)				
Hereditary				NR
Sporadic/unknown				
Locally advanced				
Patients with prior anticancer therapy (n, %)				NR ITT = 85/219 (38.8%)
Patients with prior systemic therapy for MTC (n, %)				NR ITT = 81/219 (37.0%)

Prior therapies (n, %)				
1 or 2				NR
2 or more				NR
3 or more				NR
Patients with prior thyroidectomy				NR
Prior TKI status (n, %)				23 (21.5)
No. of organs and anatomic locations involved at enrolment (n, %)				NR
Main sites of metastatic disease (n, %)				
Hepatic				NR
Lymph nodes				
Respiratory				
Bone				
Neck				
Smoking				
Never				55 (51.4)
Former				43 (40.2)
Current				9 (8.4)
Publications				Elisei et al. (2013)(24) Table S1 and S2

Eli Lilly har identifisert følgende forskjeller for LIBRETTO-001 vs. EXAM:

- alder noe høyere
- andel menn noe lavere
- høyere andel i ECOG 1 og 2
- høyere andel som hadde fått anticancer behandling
- høyere andel som hadde fått tidligere behandling med tyrosin kinasehemmer
- høyere andel som aldri hadde røykt

Eli Lilly beskrev at en rekke faktorer er identifisert som prognostiske ved MTC. Mange av disse var ikke rapportert i hverken LIBRETTO-001 eller EXAM.

Matching-justert indirekte sammenlikning (MAIC)

Eli Lilly gjennomførte propensity-skår (PS)-matching som beskrevet i NICE TSD 18 for OS og PFS for en populasjon fra LIBRETTO-001 uavhengig av behandlingslinje. På forespørsel leverte de også en analyse som kun bestod av pasienter behandlet i andre eller senere linje. Fordi populasjonene i LIBRETTO-1 og EXAM var ganske sammenfallende med hensyn på de rapporterte pasientkarakteristika, ble alle pasientene fra det sammenslåtte datasettet inkludert.

Følgende variabler ble matchet for: alder, vekt, ECOG-status, kjønn, røykestatus og RET M918T-mutasjonsstatus.

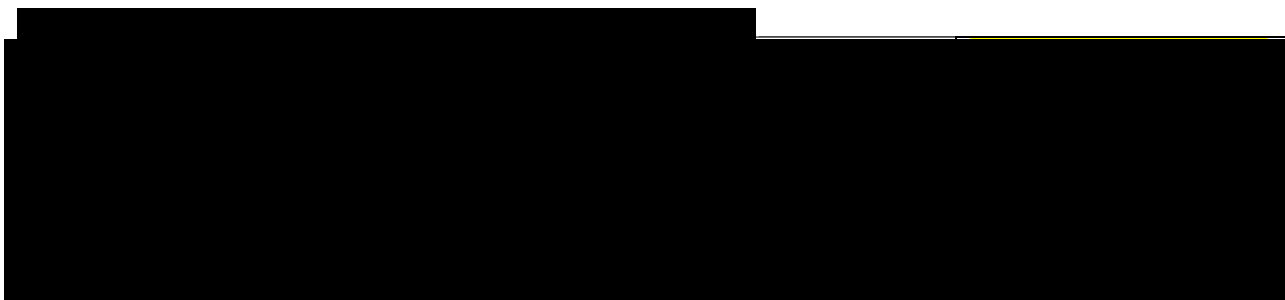
Pasientpopulasjonen fra LIBRETTO-001 ble deretter tilordnet vekt slik at vektet gjennomsnitt av rapporterte baseline pasientkarakteristika samsvarer det rapportert i EXAM. Dette gjøres ved at pasientene i LIBRETTO-001 vektet på nytt basert på sannsynligheten for at de ville ha blitt inkludert i EXAM. Slik oppnås bedre samsvar mellom pasientene i intervensjon- og komparatorstudie, og responsen i den re-vektede LIBRETTO-001-armen kan deretter sammenlignes med den observerte responsen i komparatorarmen (data fra EXAM). Disse vektene ble estimert med en logistisk regresjonsmodell med alle de matchede karakteristika som variabler ved *methods of moments*. Fordelingen av vektene ble visualisert og undersøkt for ekstremverdier, noe som indikerer dårlig overlapp. Som vist under for hele populasjonen og kun andrelinjepopulasjon fra LIBRETTO-001.

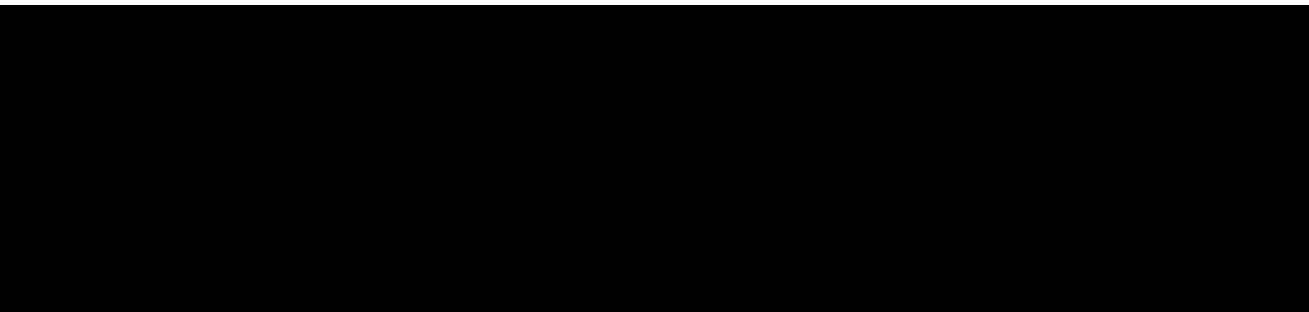
For PFS og OS ble det estimert hasard ratio (HR) med 95 % konfidensintervall (KI) med Cox proporsjonal hasardsmodell med behandling som kovariat i PFS-modellen og behandling samt RET M918T-status som kovariater i OS-modellen. I EXAM ble det ikke rapportert OS for RET-mutert subgruppe, kun RET M918T. Antagelsen om proporsjonal hasard ble testet og Eli Lilly brukte stratifiserte modeller dersom antagelsen ikke holdt.

For PFS ble Kaplan-Meierkurvene for den RET-muterte subgruppen fra EXAM digitalisert og sammenliknet med vektet kurve fra LIBRETTO-001. For OS ble RET M918T-positiv subgruppe fra EXAM digitalisert og sammenliknet med vektet kurve fra LIBRETTO-001.

Resultater alle behandlingslinjer

Tabell 16 under viser baseline karakteristika før og etter matching og PS-vekting for populasjonen fra LIBRETTO-001 uavhengig av behandlingslinje.

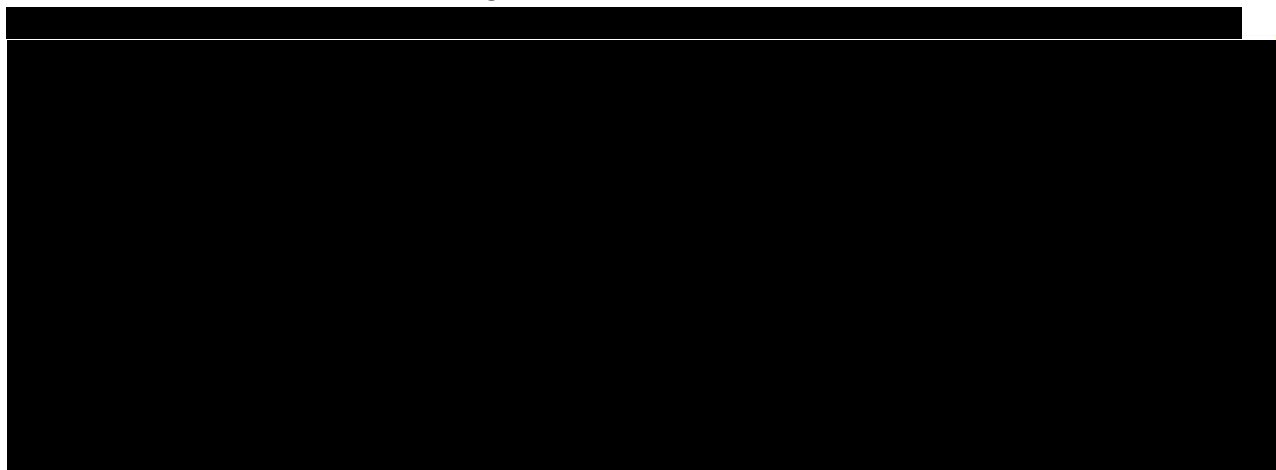




Eli Lilly mente det var eksakt balanse etter matching, med effektiv utvalgsstørrelse i LIBRETTO-001 etter matching redusert fra [redacted] som vist under.



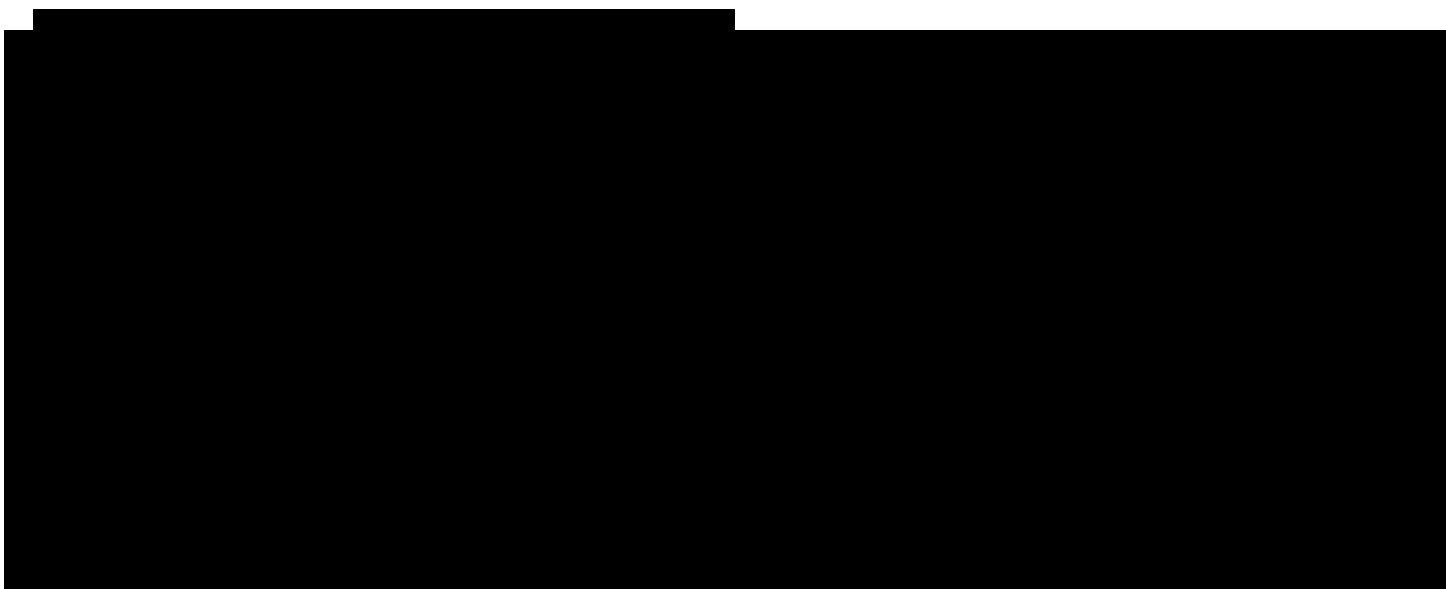
Tabell 17 under viser resultater for OS og PFS.

A large black rectangular redaction box covers the content of Table 17, which would otherwise show results for OS and PFS.

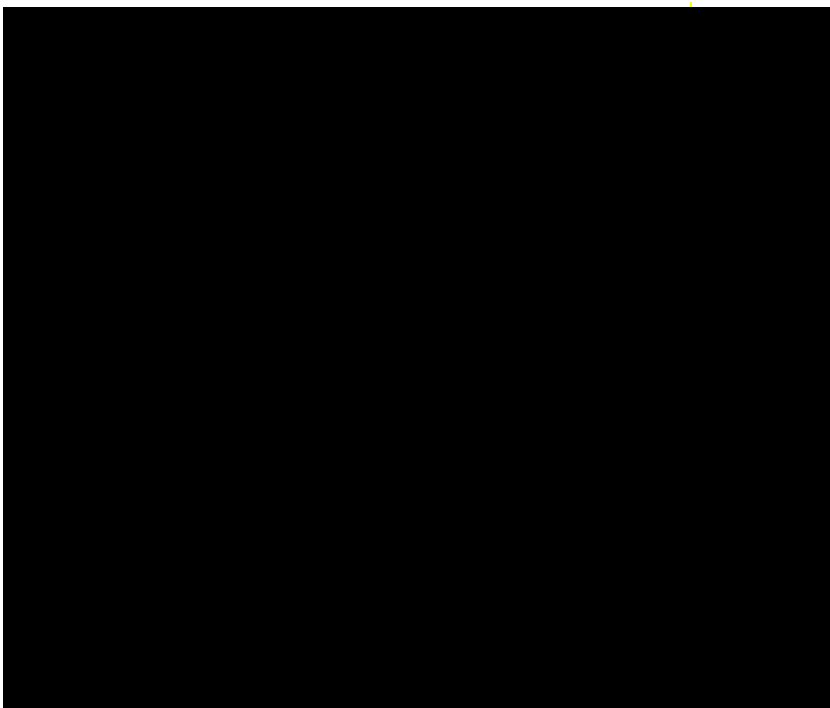
Antagelsen om proporsjonal hasard var brutt for både vektete og uvektete sammenlikninger av selperkatinib vs. kabozantinib for PFS. Antagelsen ble vurdert til å være oppfylt for vektete og uvektete sammenlikninger av selperkatinib vs. kabozantinib og BSC for OS og for vektete og uvektete sammenlikninger av selperkatinib vs. BSC for PFS. Eli Lilly konkluderte med at selperkatinib var bedre enn BSC og kabozantinib for både OS og PFS. Eli Lilly mente også at OS-analysen mot kabozantinib var konservativ fordi kabozantinib har bedre effekt i RET M918T-subgruppen sammenliknet med RET-muterte.

Resultater for andrelinje

Tabell 18 under viser baseline karakteristika før og etter matching for populasjonen fra LIBRETTO-001.

A large black rectangular redaction box covers the content of Table 18, which would otherwise show baseline characteristics for the population from LIBRETTO-001.

Eli Lilly mente det var ubalanse etter matching for de fleste variablene, med effektiv utvalgsstørrelse i LIBRETTO-001 etter matching [REDACTED] Distribusjon av vektene er vist under.



Tabell 19 under viser resultater for OS og PFS.

Eli Lilly har ikke beskrevet om antagelsen om proporsjonal hasard har blitt testet.

På grunn av ubalanse etter vekting mente Eli Lilly at resultatene fra sammenlikningen av selperkatinib vs. kabozantinib og BSC for andrelinje måtte tolkes med varsomhet.

2.1.2.1 Legemiddelverkets vurdering av indirekte sammenlikninger

Den innsendte dokumentasjonen var ikke komplett og Legemiddelverket etterspurte følgelig en del oppklaringer om hvilke resultater som er de riktige for metodevurderingen, ytterligere informasjon om antall pasienter (patients at risk) ved ulike tidspunkt i Kaplan-Meier kurvene og plott fra testing av proporsjonal hasard.

Eli Lilly leverte logkumulativ hasardsplott og Schoenfeld residualplott for hele populasjonen uavhengig av linje, men ikke for andrelinjepopulasjonen. På etterspørsel fikk Legemiddelverket avklart hvilke MAIC-resultater som var de riktige for denne metodevurderingen. De riktige resultatene er inkludert i rapporten, i kap. 2.1.2. Eli Lilly leverte ikke Kaplan-Meier kurver med antall pasienter (patients at risk) ved ulike tidspunkt og disse kurvene er derfor ikke inkludert i metodevurderingsrapporten.

Fordi LIBRETTO-001 var enarmet, var det ikke mulig å få estimater på relativ effekt direkte fra studien for noen endepunkter. Studiene EXAM og ZETA ble identifisert og inkludert etter litteratursøket. Årsaker til eksklusjon av studier ble rapportert, men det er uklart hvorfor enarmede studier (som Del Rivero et al 2019) ble ekskludert da egenskapen enarmet studier ikke ble angitt som eksklusjonsgrunn hverken på nivå 1 eller nivå 2 screening.

ZETA-studien rapporterte ikke pasientkarakteristika eller relevante endepunkter for den gruppen som har RET-mutasjon. Fordi visse RET-mutasjoner (f.eks. M918T) er dokumentert ha en prognostisk betydelse i MTC, kan det ikke gjennomføres indirekte sammenlikning mot vandetanib som er en relevant komparator i norsk klinisk praksis. Eli Lillys valg av komparator kabozantinib er derfor kun delvis i henhold til norsk behandlingspraksis.

Siden LIBRETTO-001 studien er enarmet, er det kun populasjonsjusterte matching (MAIC)- eller regresjonsbaserte (STC) uankrede analyser som er teknisk mulig å gjennomføre. Ankrede typer av MAIC krever at relativ effekt kan antas å være konstant mellom de to studiene på et hvert nivå av effektmodifiserende faktorer, dvs. at det ikke er ubalanse mellom uobserverte effektmodifiserende faktorer mellom de to studiene. En uankret MAIC krever at absolutt effekt kan antas å være konstant på et hvert nivå at effektmodifiserende og prognostiske variabler og at alle effektmodifiserende og prognostiske faktorer er kjent. I litteraturen (29) er disse antagelsene anerkjent som svært vanskelige å oppfylle.

Fra EXAM ble det rapportert pasientkarakteristika og utfallsmål for gruppen med RET-mutasjon for kabozantinib-armen. Det var ikke tilgjengelig karakteristika for gruppen med RET-mutasjon fra placeboarmen, og dette kan være problematisk dersom RET-mutert gruppe ikke er balansert med hensyn på andre karakteristika mellom de to armene i studien fordi effektestimateret kan være påvirket av skjevheter mellom armene.

Effektmodifiserende og prognostiske faktorer hos pasienter med MTC er kjent og utgjør en hel rekke, hvorav kun få var rapportert i de studiene som inngikk i den indirekte sammenlikningen. Tabell 20 viser en oversikt over identifiserte faktorer og hvilke som ble rapportert i EXAM og LIBRETTO-001.

Tabell 20: Prognostiske og effektmodifiserende faktorer i MTC

Prognostic Factor	Details	Source	Comparison of LIBRETTO-001 With Other Trial Populations
Age	Older age associated with worse disease-free survival and OS	Jayakody et al. (2018) Meng et al. (2019)	LIBRETTO-001 population a little older than in EXAM and ZETA
Stage	More advanced stage associated with worse outcomes	ESMO guideline (Filetti et al., 2019)	All patients had locally advanced or metastatic disease per inclusion criteria
Performance status	Higher performance status associated with worse outcomes	ESMO guideline (Filetti et al., 2019)	A higher proportion of patients in the pre-treated MTC group of the LIBRETTO-001 trial had worse performance status than in the EXAM and ZETA trial populations
Macroscopically evident extrathyroidal extension	Associated with worse outcomes	ESMO guideline (Filetti et al., 2019) Clark et al. (2005)	Not reported
Tumour size	Larger size associated with worse outcomes	ESMO guideline (Filetti et al., 2019)	Not reported
Post-operative calcitonin doubling time	Calcitonin doubling time > 6 months is associated with 5- and 10-year survival rates of 92% and 37%, respectively; shorter doubling times predict markedly worse survival (25% and 8% at 5 and 10 years, respectively)	ESMO guideline (Filetti et al., 2019)	Not reported
Post-operative carcinoembryonic antigen doubling time	Shorter doubling time associated with worse outcomes	ESMO guideline (Filetti et al., 2019) Clark et al. (2005)	Not reported
RET-mutation	The presence of somatic <i>RET</i> -mutation, particularly M918T, has been associated with worse prognosis in some studies	Elisei et al. (2008) Schilling et al. (2001)	All patients have <i>RET</i> -mutation in LIBRETTO-001 and the subgroups of EXAM and ZETA
	Hereditary MTC due to <i>RET</i> -mutation associated with better outcomes than sporadic MTC (approximately 50% <i>RET</i> -mutation 40% <i>RAS</i> -mutation)	Jayakody et al. (2018)	
	<i>RET</i> and particularly <i>RET</i> M918T mutation is predictive of increased treatment effect for cabozantinib and vandetanib	Sherman et al. (2016) Schlumberger et al. (2017) Wells et al. (2012)(30) Krajewska et al. (2016)	
RAS-mutation	In sporadic MTC, patients with <i>RAS</i> mutations have an intermediate risk between those with ATA level D <i>RET</i> mutations, which are associated with the worst prognosis, and cases with other <i>RET</i> mutations, that have the most indolent course	Moura et al. (2019)	Reported for EXAM (Supplement Table S1) but not the other trials
Circulating <i>RET</i> M918T mutated tumour DNA	The detection of <i>RET</i> M918T cfDNA strongly correlated with worse OS and more accurately predicted a worse outcome than calcitonin doubling time	Cote et al. (2017)	Not reported

CA19-9	Predictor of worse outcomes	Alencar et al. (2019)	Not reported
Multiple endocrine neoplasia type 2	Predictor of worse disease-free survival and OS	Jayakody et al. (2018)	Not reported
CDKN2C copy number	Somatic CDKN2C loss is associated with decreased OS, a relationship enhanced by concomitant RETRET M918T mutation. CDKN2C loss has been associated with RET-mediated MTC	Grubbs et al. (2016)	Not reported
Oestrogen receptor α expression	Predictor of disease-free survival	Ahmed et al. (2015)	Not reported
Vascular invasion	Adverse predictor for disease-free survival	Abraham et al. (2011) Clark et al. (2005)	Not reported
Multiple endocrine neoplasia syndrome type IIB	Predicted decreased disease-specific survival	Clark et al. (2005)	Not reported
Perineural invasion	Predicted decreased PFS	Clark et al. (2005)	Not reported
PD-1, PD-L1	Coexpression of PD-1 and PD-L1 correlated with advanced stage and distant metastases at surgery. However, there was no other clinicopathologic and prognostic relevance	Bi et al. (2019)	Not reported
CD133, CD44	CD133 and CD44 were unfavourable prognostic predictors for OS. CD44 was a significant predictor for DFS	Bi et al. (2016)	Not reported
Number of involved lymph nodes	≥ 11 positive lymph nodes associated with worse OS	Meng et al. (2019)	Not reported

“Not reported” denotes that the variable was not reported in any of the 3 trials. Abbreviations: ATA: American Thyroid Association; cfDNA: cell-free deoxyribonucleic acid; DFS: disease-free survival; ESMO: European Society for Medical Oncology; MTC: medullary thyroid cancer; OS: overall survival; PD-1: programmed cell death protein 1; PD-L1: programmed death-ligand 1; PFS: progression-free survival; RAS: rat sarcoma; RET: rearranged during transfection proto-oncogene gene

Analysen mot EXAM justerer for svært få faktorer. Median PFS fra komparatorarmene (begge placebo) i EXAM og ZETA er på henholdsvis 4 og 19,3 måneder. Dette er en svært stor forskjell (15,3 måneder). Legemiddelverket mener dette kan indikere at det finnes viktige faktorer som kan påvirke prognose og behandlingseffekt i MTC-populasjonen. Legemiddelverket vurderer at det er sannsynlig at flere viktige faktorer ikke er justert for og/ eller kjent i de uankrede MAIC-analysene, og at resultatene dermed innehar en ukjent mengde bias. Aktuell populasjon for denne metodevurderingen er tidligere behandlede pasienter, og siden analysen inkluderer både behandlingsnaive og forbehandlede, er det ikke riktig populasjon i MAIC-analysen. Legemiddelverket vurderer i tillegg at ubalansen etter vektning og ekstremverdiene i vektene i analysen av andrelinjepopulasjonen fra LIBRETTO-001 gjør at denne analysen ikke kan vurderes.

For analysen av endepunktet OS er det ikke tilgjengelig OS-resultater for RET-mutasjon fra EXAM, men kun for RET M918T-subgruppen. Sammenliknet med MTC-pasienter med RET- villtype eller andre RET-mutasjoner er det dokumentert at MTC-pasienter med M918T-mutasjonen har en dårligere prognose. I LIBRETTO-001 studien hadde ca. 60 % av pasientene denne mutasjonen. Den relative effektstørrelsen fra den indirekte OS-sammenlikningen kan derfor være noe overestimert.

Legemiddelverket ba Eli Lilly gjøre en regresjonsbasert populasjonsjustert analyse (STC), men dette ble ikke gjennomført med begrunnelse at det var for få PFS-hendelser (17) og OS-hendelser (9) i aktuell kohort fra LIBRETTO-001 til å tilpasse en regresjonslikning, og at parametrisk fordeling ville være vanskelig å velge med så få hendelser. Legemiddelverket er i prinsippet enig i dette og mener dette belyser i tillegg umodenheten i LIBRETTO-001 dataene som tilfører usikkerhet rundt effekten av selperkatnib.

Samlet vurderer Legemiddelverket at de uankrede MAIC-analysene er for usikre til å estimere størrelsen på relativ effekt av selperkatnib sammenliknet med kabozantinib fordi antagelsene for uankret populasjonsjustert analyse ikke er oppfylt og det er sannsynlig bias i resultatene. Selperkatnib er en målrettet behandling mot RET-mutert MTC, og det er rimelig å anta at responsen hos den aktuelle pasientpopulasjonen med RET-mutert MTC ved behandling med selperkatnib er bedre enn ved ingen behandling (BSC). Det er derimot ikke mulig å anslå størrelsen på effektforskjellen basert på de tilgjengelige dataene. Hvorvidt selperkatnib vil gi økt overlevelse sammenliknet med kabozantinib og vandetanib er ikke mulig å vurdere med de tilgjengelige dataene.

Endepunkter relatert til uønskede hendelser er ikke sammenliknet på noen måte.

2.1.3 Helsenytt/helsetap

Som tidligere omtalt ble livskvalitetsdata fra LIBRETTO innhentet med det sykdomsspesifikke instrumentet EORTC QLQ-C30. Eli Lilly mener at disse dataene ikke kan brukes i modellen siden de ikke kan mappes til EQ-5D. De har identifisert en vignettstudie av pasienter med differensiert thyreoideakreft som er refraktært overfor radioaktivt jod (RR-DTC) (31). I en slik livskvalitetsstudie deltar ikke pasientene selv, men det lages beskrivelser (vignetter) av pasienter i ulike helsetilstander basert på kjennetegn ved deres symptomtrykk. Vignettene blir så vurdert av en tredjepart, for eksempel den generelle befolkningen eller kliniske eksperter. I studien Eli Lilly har anvendt, har de utviklet vignettene basert på en studie av 14 pasienter med RR-DTC og kliniske eksperters innspill om pasientenes typiske symptomuttrykk. Vignettene ble deretter evaluert av den generelle britiske befolkningen ved hjelp av «time trade-off» intervjuer.

2.1.4 Studier som pågår

Den pivotale effektstudien, LIBRETTO-001, pågår fremdeles og Eli Lilly oppgir at planlagt sluttdato er mai 2022. Oversikt over andre pågående studier med selperkatnib er presentert i Tabell 21.

Tabell 21: Oversikt over pågående studier med selperkatnib.

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

2.2 KONKLUSJON

Det er ikke utført kontrollerte fase III-studier med selperkatnib ved avansert RET-mutert MTC, og betinget markedsføringstillatelse ble gitt på bakgrunn av resultater fra en enarmet fase II-studie. Denne studien viser klinisk relevante responsrater i målpopulasjonen, der antitumoraktivitet også støttes av intraindividuelle sammenlikninger. Tid-til-hendelse endepunktene er umodne og vanskelige å tolke i en ukontrollert setting, da effekten av pasientfaktorer ikke kan separeres fra behandlingseffekten. Klinisk effekt er dermed primært dokumentert gjennom responsrater, støttet av responsvarighet.

Den uankrede MAIC-analysen mot kabozantinib er for usikker til å anvendes for kvantifisering av relativ effekt. Det er en svakhet at uønskede hendelser ikke er sammenliknet. Helserelatert livskvalitet er basert på en vignettstudie i en annen sykdom enn MTC. Legemiddelverket har ikke gått videre med den helseøkonomiske analysen innsendt av Eli Lilly der selperkatnib sammenlignes med kabozantinib fordi det mangler pålitelige data om relativ effekt, uønskede hendelser og livskvalitet. Legemiddelverket har derfor ikke validert eller godtatt den innsendte helseøkonomiske modellen eller inputdata som er brukt i innsendt modell.

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

Den pågående randomiserte fase III-studien LIBRETTO-531 sammenlikner selperkatnib med legens valg av kabozantinib eller vandetanib som førstelinjebehandling hos pasienter med RET-mutert MTC. Resultater fra denne studien ventes i 2025 og relativ effektdata fra denne studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet i for RET-mutert MTC.

3 BUDSJETTKONSEKVENSER

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket valgt å ikke gjøre beregninger av budsjettvirkninger. Dette fordi pasientantallet aktuelle for denne metoden er antatt å være 2-4 pasienter per år, basert på innspill fra klinikere, dersom selperkatinib blir innført. Følgelig vil en innføring av selperkatinib til bruk hos aktuell pasientpopulasjon trolig medføre lave budsjettkonsekvenser. Selperkatinib er imidlertid et svært kostbart legemiddel, så kostnadene for selperkatinib, vandetanib og kabozantinib vil presenteres for å belyse kostnadsbildet for behandling av aktuelle pasienter.

Median tid på behandling med selperkatinib hos MTC-populasjonen var ca. 12 måneder ved datakutt 16. desember 2019. Median behandlingstid i primærstudiet av vandetanib var på ca. 21 måneder (23), mens median behandlingstid i primærstudiet av kabozantinib var på ca. 7 måneder (21). Merk at de to sistnevnte studiene har studert andre pasientpopulasjoner enn den som er relevant for denne vurderingen, som gjør at vi ikke vet hvilken behandlingstid som vil være aktuelt å legge til grunn i kostnadsestimatet for pasienter med RET-mutert MTC. Legemiddelverket har derfor valgt å presentere helårskostnader basert på anbefalt dosering fra de respektive preparatomtalene. Det vil si at behandlingstid under et år, dosejustering og seponering ikke er tatt hensyn til i kostnadsestimatene og de beregnede kostnadene vil være høyere enn hva man kan forvente i klinisk praksis. Samtidig tas det ikke hensyn til pasienter som mottar behandling ut over ett år, hvor følgelig kostnadsestimatene vil være noe underestimert for disse pasientene.

For denne metoden er aktuelle legemidler selperkatinib, vandetanib og kabozantinib. Pakningene som inngår i kostnadsoverslaget er presentert i Tabell 22.

Tabell 22: Legemiddelpriser for ulike pakninger per mars 2022

Legemiddel	Legemiddelform	Styrke	Antall	Maks AUP Inkl. mva.	LIS AUP Inkl. mva.
Retsevmo (selperkatinib)	Kapsel, hard	80 mg	60 stk	81 891	██████
Retsevmo (Selperkatinib)	Kapsel, hard	40 mg	60 stk	40 964	██████
Caprelsa (vandetanib)	Tablett, filmdrasjert	100 mg	30 stk	24 925	██████
Caprelsa (vandetanib)	Tablett, filmdrasjert	300 mg	30 stk	52 319	██████
Cometriq (kabozantinib)	Kapsel, hard (startpakning)	20 mg	84 stk	58 240	██████
		80 mg	28 stk		

Anbefalt dosering av vandetanib er 300 mg daglig hos voksne og varierende hos barn avhengig av vekt. Vi har i kostnadsanalysen derfor valgt å presentere fullårskostnader for de tre ulike doseringene 100 mg, 200 mg og 300 mg daglig. Anbefalt dosering av kabozantinib er 140 mg daglig, tatt som én 80 mg oransje kapsel og tre 20 mg grå kapsler. For helårskostnader velger vi å basere beregningene på startpakningen

med 84 stykk 20 mg kapsler og 28 stykk med 80 mg kapsler som er nok til et forbruk på 28 dager (=13 pakninger for ett år). Legemiddelkostnader per pasient per år blir dermed som angitt i Tabell 23.

Tabell 23: Fullårskostnader basert på anbefalte doseringer per pasient for de tre legemidlene som er aktuelle for denne metodevurderingen

Legemiddel	Anbefalt daglig dosering	Daglige kostnader (Maks AUP inkl. mva.)	Årlige kostnader (Maks AUP inkl. mva.)	Daglige kostnader (LIS AUP inkl. mva.)	Årlige kostnader (LIS AUP inkl. mva.)
Retsevmo (selperkatinib)	320 mg	5 459	1 994 046	█	█
Caprelsa (vandetanib)	100 mg	831	303 457	█	█
	200 mg	1 662	606 914	█	█
	300 mg	1 744	636 978	█	█
Cometriq (kabozantinib)	140 mg	2 080	759 720	█	█

4 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har metodevurdert selperkatiniib som monoterapi til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert, RET-mutert, medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.

Legemiddelverket har vurdert effekt:

Effekt er etablert basert på en ukontrollert, åpen, fase I/II multikohort studie, med effektdata fra 124 (data-kutt 16. des 2019) og 143 (data-kutt 30. mars 2020) RET-muterte MTC pasienter behandlet i 2. eller senere linje. Studien rapporterte en ORR på 69 % med 4% komplette responser. En betydelig større andel av pasientene responderte på selperkatiniib sammenliknet med seneste tidligere behandlingslinje (69% vs. 10%). Dette støtter den kliniske relevansen av antitumoraktiviteten observert med selperkatiniib. Data på tid til hendelse endepunktene (DOR, PFS og OS) er umodne og behandlingsnyttens er dermed primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet. Disse anses være klinisk relevante i målpopulasjonen.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Med bakgrunn i godkjent offentlig pris for selperkatiniib koster en måneds legemiddelbehandling omtrent 164 000 NOK (maks AUP, inkl. mva.) dersom man tar hensyn til maksimale doser som er anbefalt i preparatomtalen. Dette tilsvarer ca. 2 millioner NOK i legemiddelkostnader dersom pasienten behandles i ett år. Til sammenligning koster kabozantinib og vandetanib ca. 750 000 NOK og 300.000 til 600.000 NOK for ett år. Dersom dosen reduseres eller pasienten slutter på behandling, fører dette til lavere behandlingskostnader. Median behandlingstid fra studien var på 12 måneder ved datakutt 16. desember 2019. Legemiddelverket har ikke kunnet vurdere kostnadseffektiviteten av selperkatiniib basert på den innsendte helseøkonomiske modellen da vi ikke kan godta estimatene for relativ effekt.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Avansert RET-mutert MTC 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-mutert MTC.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Den enarmede studien LIBRETTO-001 kan ikke gi estimat på relativ effekt av selperkatiniib sammenliknet med annen behandling. En indirekte sammenlikning mot kabozantinib ble levert av Eli Lilly. Samlet vurderer Legemiddelverket at de uankrede MAIC-analysene er for usikre til å estimere størrelsen på relativ effekt av selperkatiniib sammenliknet med kabozantinib fordi antagelsene for uankret populasjonsjustert analyse ikke er oppfylt og det er sannsynlig bias i resultatene.

Følgelig har Legemiddelverket hverken estimert relativ effekt eller kostnadseffektiviteten til selperkatinib sammenlignet med dagens behandling.

Det er vist en klinisk relevant ORR og responsvarighet i en pasientpopulasjon i sen behandlingslinje. MTC er en heterogen sykdom der ulike pasientkarakteristika kan ha en prognostisk betydelse. På grunn av det ukontrollerte studiedesignet er det ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer. RET-mutert sykdom utgjør en subpopulasjon (ca. 60 %) av den totale MTC-populasjonen. Den prognostiske betydningen av RET-mutasjoner ved MTC er ikke fullstendig karakterisert. Somatiske mutasjoner i M918T (utgjorde ca. 60 % av studiepopulasjonen) ser imidlertid ut til å være forbundet med en dårligere prognose sammenliknet med andre RET-mutasjoner og med RET villtype. Data på DOR, PFS og OS er umodne. Dette vanskeliggjør tolkningen av disse tid-til-hendelseendepunktene, og det er usikkert i hvor stor grad responsratene observert med selperkatinib vil oversettes til en gevinst på PFS og OS.

Eli Lilly har så ledes ikke levert inn dokumentasjon som legemiddelverket har kunnet benytte til å kvantifisere mervytten av behandling med selperkatinib versus dagens standardbehandling for aktuell pasientpopulasjon.

Den pågående fase III-studien LIBRETTO-531 sammenlikner selperkatinib med legens valg av kabozantinib eller vandetanib i første linje hos pasienter med RET-mutert MTC. Resultater fra denne studien ventes i 2025 og relativ effektdata fra denne studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet i for RET-mutert MTC.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har i denne saken ikke estimert budsjettvirkninger, men det er rimelig å anta at de vil være lave på grunn av et lavt forventet pasientantall.

Statens legemiddelverk, 04-07-2022

Anette Grøvan
enhetsleder

Navn på alle saksutredere
Solveig Bryn
Randi Krontveit
Helga Haugom Olsen

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen 2017. Available from: "<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/thyroideakreft-skjoldbruskkjertelkreft-handlingsprogram>".
2. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(9):825-35.
3. European Medicines Agency. Assessment Report Retsevmo.
4. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. *JAMA Pediatr*. 2016;170(10):1008-19.
5. Santoro M, Moccia M, Federico G, Carlomagno F. RET Gene Fusions in Malignancies of the Thyroid and Other Tissues. *Genes (Basel)*. 2020;11(4):424.
6. Carlomagno F. Thyroid Cancer: Role of RET and Beyond. *Eur Thyroid J*. 2012;1(1):15-23.
7. Takahashi M, Kawai K, Asai N. Roles of the RET Proto-oncogene in Cancer and Development. *Jma j*. 2020;3(3):175-81.
8. Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Leary R, Bettegowda C, Roberts NJ, et al. Exomic Sequencing of Medullary Thyroid Cancer Reveals Dominant and Mutually Exclusive Oncogenic Mutations in RET and RAS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(2):E364-E9.
9. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2020 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo; 2021.
10. Cancer Research UK. What is thyroid cancer? [Internet]. [cited 26 June 2020].
11. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Domingues R, Santos JR, Cid MO, et al. Correlation of RET somatic mutations with clinicopathological features in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Br J Cancer*. 2009;100(11):1777-83.
12. Zedenius J, Larsson C, Bergholm U, Bovée J, Svensson A, Hallengren B, et al. Mutations of codon 918 in the RET proto-oncogene correlate to poor prognosis in sporadic medullary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(10):3088-90.
13. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):682-7.
14. Santoro M, Carlomagno F. Central role of RET in thyroid cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(12):a009233.
15. Roy M, Chen H, Sippel RS. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *Oncologist*. 2013;18(10):1093-100.
16. Figlioli G, Landi S, Romei C, Elisei R, Gemignani F. Medullary thyroid carcinoma (MTC) and RET proto-oncogene: mutation spectrum in the familial cases and a meta-analysis of studies on the sporadic form. *Mutat Res*. 2013;752(1):36-44.
17. Accardo G, Conzo G, Esposito D, Gambardella C, Mazzella M, Castaldo F, et al. Genetics of medullary thyroid cancer: An overview. *Int J Surg*. 2017;41 Suppl 1:S2-S6.

18. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Retsevmo [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_no.pdf.
19. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Cometriq [
20. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Caprelsa [
21. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3639-46.
22. Schlumberger M, Elisei R, Müller S, Schöffski P, Brose M, Shah M, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2813-9.
23. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):134-41.
24. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(29):3639.
25. Sherman SI, Clary DO, Elisei R, Schlumberger MJ, Cohen EEW, Schöffski P, et al. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer*. 2016;122(24):3856-64.
26. Schlumberger M, Elisei R, Müller S, Schöffski P, Brose M, Shah M, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Annals of Oncology*. 2017;28(11):2813-9.
27. Eli Lilly and Company. LIBRETTO-001 Data on File (16th December 2019 data cut-off). 2019.
28. Eli Lilly and Company. LIBRETTO-001 Interim Clinical Study Report (17th June 2019 data cut-off). 2019.
29. Phillipppo DM AA, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. <http://www.nicedsu.org.uk.2016>
30. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(2):134.
31. Fordham BA, Kerr C, de Freitas HM, Lloyd AJ, Johnston K, Pelletier CL, et al. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1561-72.

APPENDIKS 1 SYSTEMATISK LITTERATURSØK

BAKGRUNN/FORMÅL FOR SØKET

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

I det følgende beskrives søket for både TC og MTC, men resultatene her gjengis bare for MTC. TC beskrives i en egen metodevurdering (ID2020_077).

KILDER

Litteratursøket ble gjennomført 30. september 2019.

Databasesøk:

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

Nettsteder:

Det ble søkt i følgende:

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

Manuelt søk i referanselister og metaanalyser ble gjennomført.

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

SØKESTRATEGI/SØKESTRENG

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

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

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

Tabell 24: Inklusjons- og eksklusjonskriteriene for litteratursøket (Kilde innsendt dokumentasjonspakke)

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

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

^aSystematic reviews were included at level 1 screening, used for identification of primary studies, and then excluded at level 2 screening.

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

Tabell 25: Nivå 2 screening av identifiserte studier.

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

DATAUTTREKK

En person gjennomførte datauttrekk, og dataene ble kvalitetssjekket av en annen person. Detaljer rundt studietype, inklusjons- og eksklusjonskriterier for pasienter i studiene, detaljert om behandling og eventuelt behandlingsbytte, antall og type tidligere behandling samt endepunktene PFS, OS, ORR og sikkerhetsutfall ble ekstrahert til Microsoft Excel fra alle publikasjonene. Data og endepunkter fra subgrupper ble ekstrahert dersom tilgjengelig.

KVALITETSVURDERING

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

- Was randomisation carried out appropriately?
- Was the concealment of treatment allocation adequate?
- Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?
- Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation?
- Were there any unexpected imbalances in dropouts between groups?
- Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?

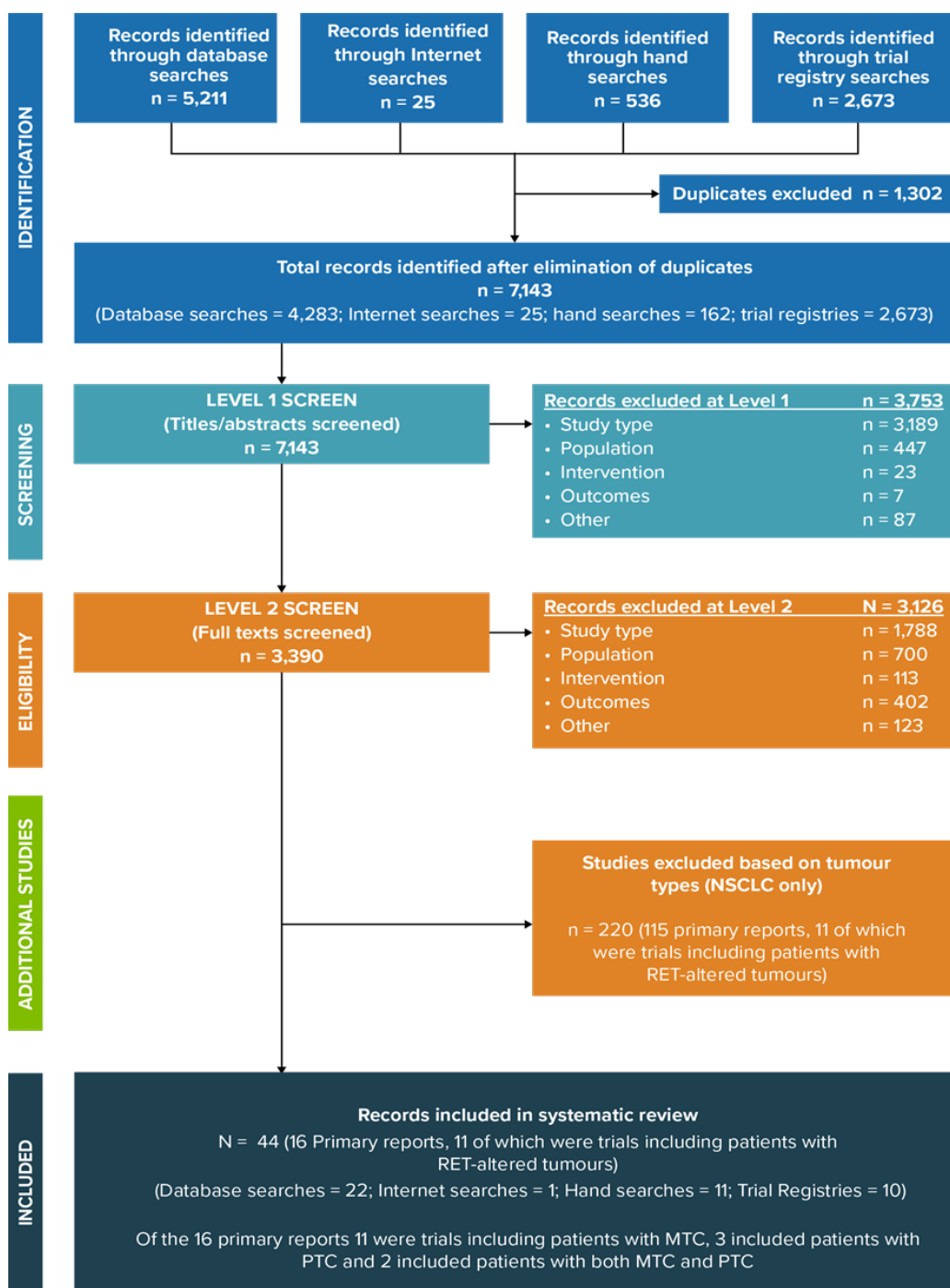
- Did the study include an intention-to-treat analysis? If so, was the analysis appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?

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

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

RESULTATER

I PRISMA flytskjemaet er studieseleksjonsprosessen illustrert.



Figur 8 PRISMA flyt skjema over litteratursøket

Tabell 26: Oversikt over studier i MTC som var valgbare for inklusjon etter litteratursøket (Kilde innsendt dokumentasjonspakke)

Study Number	Citation(s)	Study ID	Study design	Reference treatment	Treatment	Tumour type
1	Bastholt (2016) ²⁴ Multinational	D4200C0008S	Phase III, Open-label, parallel-group	Vandetanib (N = 102)	Vandetanib + outreach	MTC
2	Hu (2019) ²⁵ Multinational	D4200C00097	Phase IV, double-blind, Parallel-group RCT	Vandetanib 150 mg → Vandetanib 100 mg (N = 5)	Vandetanib 150 mg (N = 40)	MTC
				Vandetanib 150 mg throughout (N = 9)	Vandetanib 300 mg (N = 41)	
				Vandetanib 150/300 mg → Vandetanib 300 mg (N = 39)		
				Vandetanib 300 mg → Vandetanib 200 mg (N = 8)		
3	Wells (2010) ²⁶ US & France	D4200C00008	Phase II, Open-label single-arm study		Vandetanib	MTC and RET mutation
4	Robinson ²⁶ (2010) Multinational	D4200C00068	Phase II, Open-label single-arm study		Lenvatinib	MTC and RET mutation
5	Elisei (2013) ²⁷ Multinational	EXAM	Phase III, double-blind, parallel-group RCT	Placebo	Cabozantinib	MTC and RET mutation
6	Ahmed ²⁸ (2011) UK	MATISse	Phase II, Open-label single-arm study		Sorafenib	MTC and DTC/PTC and RET mutation/fusion
7	Hong (2009) ²⁹ US	NCI-2009-00132	Phase I/II, Open-label single-arm study		Sorafenib + Tipifarnib	MTC and DTC/PTC and RET mutation/fusion
8	Lam (2010) ³⁰ US	NCI-2009-00196	Phase II, Open-label non-RCT		Sorafenib	MTC and RET mutation
9	Kurzrock (2011) ³¹ US	XL-184-001	Phase I, Open-label single arm study	Cabozantinib 0.08-11.52 mg/kg QD Cabozantinib 175-265 mg/kg Cabozantinib 175-250 mg/kg	Cabozantinib	MTC and RET mutation
10	Wells (2012) ³² Multinational	ZETA	Phase III, double-blind, parallel-group RCT	Placebo	Vandetanib	MTC and RET mutation
11	Del Rivero (2019) ³³ US	09-C-0089	Phase I/II, Open label non-RCT		Vandetanib + Bortezomib	MTC and RET mutation
12	Kraft (2018) ³³ US	NCT01660984	Phase I/II, Open-label prospective observational cohort		Vandetanib	MTC and RET mutation

I tillegg var LIBRETTO-001 inkludert etter søket.

Under gjengis studier som ble ekskludert og grunn for eksklusjon:

- Bastholt et al 2016 – ingen RET-populasjon
- Hu et al 2019 – ingen RET-populasjon, dosemodifiseringsstudie
- Wells et al 2010 – enarmet studie
- Robinson et al 2010 – feil dose på vandetanib
- Lam et al 2010 – feil komparator (sorafenib)
- Kurzrock et al 2011 – fase I doseeskalerende studie
- Del Rivero et al 2019 – ikke RCT, enarmet studie
- Kraft et al 2018 – dosering vandetanib
- Ahmed et al 2011 – feil komparator
- Hong et al 2009 – feil komparator

Bare tre studier fra litteratursøket ble vurdert for mulig inklusjon i indirekte sammenlikninger

- Wirth et al 2018 - LIBRETTO-001
- Elisei et al 2013 – EXAM
- Wells et al 2012 - ZETA

LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

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

Årsaker til eksklusjon av studier ble rapportert, men det er uklart hvorfor enarmede studier (Del Rivero et al 2019) ble ekskludert da egenskapen «enarmet studie» ikke ble angitt som eksklusjonsgrunn hverken på nivå 1 eller nivå 2 screening.