

# Medicinrådets vurdering vedrørende selpercatinib til behandling af RET-forandret kræft i skjoldbruskkirtlen eller ikke-småcellet lungekræft



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

### Dokumentoplysninger

<b>Godkendelsesdato</b>	1. september 2021
-------------------------	-------------------

<b>Dokumentnummer</b>	122433
-----------------------	--------

<b>Versionsnummer</b>	1.0
-----------------------	-----



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion.....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>7</b>
3.1	RET-mutation og -fusioner samt kræft i skjoldbruskkirtlen og ikke-småcellet lungekræft.....	7
3.2	Selpercatinib .....	9
3.3	Nuværende behandling .....	10
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>12</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>12</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	12
5.1.1	Litteratur .....	12
5.1.2	Databehandling og analyse.....	16
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	16
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	17
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	22
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	23
5.2.1	Litteratur .....	23
5.2.2	Databehandling og analyse.....	26
5.2.3	Evidensens kvalitet .....	28
5.2.4	Effektestimater og kategorier .....	28
5.2.5	Fagudvalgets konklusion.....	34
5.3	Klinisk spørgsmål 3.....	35
5.3.1	Litteratur .....	35
5.3.2	Databehandling og analyse.....	46
5.3.3	Evidensens kvalitet .....	47
5.3.4	Effektestimater og kategorier .....	47
5.3.5	Fagudvalgets konklusion.....	54
5.4	Klinisk spørgsmål 4.....	55
5.4.1	Litteratur .....	55
5.4.2	Databehandling og analyse.....	63
5.4.3	Evidensens kvalitet .....	63
5.4.4	Effektestimater og kategorier .....	63
5.4.5	Fagudvalgets konklusion.....	70
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>71</b>
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>71</b>



<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>72</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>77</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>79</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>80</b>

©Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 1. september 2021



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet har vurderet selpercatinib til tre patientgrupper: RET-forandret jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen, RET-forandret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen og RET-forandret ikke-småcellet lungekræft. Værdien af selpercatinib kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder, fordi datagrundlaget for alle tre patientgrupper er meget usikkert. Det skyldes, at vurderingen er baseret på et enkelarmet studie, og der ikke er et tilstrækkeligt datagrundlag for komparatorerne i patientgrupper med kendt RET-forandring.

Medicinrådet kan ikke vurdere effekten af selpercatinib til behandling af RET-forandret jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen, men vurderer dog, at selpercatinib har en bedre sikkerhedsprofil end sorafenib og vandetanib.

Medicinrådet vurderer, at selpercatinib kan være en mere effektiv behandling af RET-forandret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen end cabozantinib. Datagrundlaget er dog for usikkert til, at Medicinrådet kan vurdere, om selpercatinib giver patienterne en længere overlevelse. Samtidig vurderer Medicinrådet, at selpercatinib har en bedre sikkerhedsprofil end cabozantinib.

Medicinrådet finder, at datagrundlaget ikke er tilstrækkeligt til at vurdere, om selpercatinib er mere effektivt end platinbaseret kemoterapi til behandling af RET-forandret ikke-småcellet lungekræft. Medicinrådet vurderer dog, at selpercatinib kan være mere effektivt end docetaxel og derved være et mere effektivt behandlingsalternativ til patienter, der ikke kan behandles med checkpoint inhibitor-immunterapi eller platinbaseret kemoterapi. Selpercatinib har en bedre sikkerhedsprofil end både platinbaseret kemoterapi og docetaxel.

For alle vurderingerne gælder, at evidensens kvalitet er meget lav.



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

---

## MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



## 2. Begreber og forkortelser

<b>ALK:</b>	Anaplastisk lymfomkinase
<b>CNS:</b>	Centralnervesystemet
<b>CR:</b>	Komplet respons ( <i>Complete response</i> )
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EGFR:</b>	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
<b>EORTC-QLQ C30:</b>	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>NSCLC:</b>	Ikke-småcellet lungekræft ( <i>Non-small-cell lung cancer</i> )
<b>ORR:</b>	Objektiv responsrate
<b>OS:</b>	Samlet overlevelse ( <i>Overall survival</i> )
<b>PR:</b>	Partielt respons ( <i>Partial response</i> )
<b>PD-L1:</b>	<i>Programmed death-ligand 1</i>
<b>PFS:</b>	Progressionsfri overlevelse
<b>RECIST:</b>	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
<b>RET:</b>	<i>Rearranged during transfection</i>
<b>ROS1:</b>	<i>ROS proto-onkogene 1 receptor tyrosinkinase</i>



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af selpercatinib til RET-forandret kræft i skjoldbruskkirtlen og ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Eli Lilly. Medicinrådet modtog ansøgningen den 29. april 2021.

De kliniske spørgsmål er:

1. Hvilken værdi har selpercatinib sammenlignet med sorafenib eller vandetanib for voksne med avanceret RET-forandret jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen, der er progredieret efter tidligere behandling med en multikinasehæmmer?
2. Hvilken værdi har selpercatinib sammenlignet med cabozantinib for voksne og børn  $\geq 12$  år med avanceret RET-forandret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen, der er progredieret efter tidligere behandling med en multikinasehæmmer?
3. Hvilken værdi har selpercatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi for voksne med avanceret RET-forandret NSCLC, der er progredieret efter behandling med checkpoint-inhibitor immunterapi?
4. Hvilken værdi har selpercatinib sammenlignet med docetaxel eller pemetrexed for voksne med avanceret RET-forandret ikke-småcellet lungekræft, der er progredieret efter behandling med checkpoint-inhibitor immunterapi og platinbaseret kemoterapi?

De kliniske spørgsmål og relevante komparatorer i forhold til nuværende dansk klinisk praksis er skitseret i Figur 3-2 (afsnit 3.3).

### 3.1 RET-mutation og -fusioner samt kræft i skjoldbruskkirtlen og ikke-småcellet lungekræft

#### RET-mutationer og -fusioner

Forandringer i genet *Rearranged during transfection* (RET) ses i forskellige kræftformer bl.a. i skjoldbruskkirtel og lunger. RET-genet koder for en tyrosinkinase-receptor, som har en vigtig rolle i udviklingen i flere væv [1]. RET-mutationer og RET-fusioner er to forskellige mekanismer for forandringer i og medfølgende overaktivering af RET-proteinet, der kan virke som en onkogen driver [1].

RET-mutationer er hyppigst i medullær kræft i skjoldbruskkirtlen, mens RET-fusioner er hyppigst ved papillær kræft i skjoldbruskkirtlen og forskellige former for lungekræft [2]. Samlet set ses RET-forandringer i ca. 0,5-2 % af tumurvæv på tværs af kræftformer [2-4], og i disse tumorer repræsenterer det overaktive RET-protein en genetisk forandring, man kan målrette behandling imod.





### **Kræft i skjoldbruskkirtlen**

I 2019 blev antallet af nye tilfælde af kræft i skjoldbruskkirtlen i Danmark opgjort til at være ca. 420 patienter. Omkring en tredjedel havde kræft i stadie III-IV [5]. Generelt er prognosen god med 5-årsoverlevelser omkring 80-95 %, afhængigt af den histologiske (mikroskopisk anatomi) undertype og kræftstadie på diagnosetidspunktet [6].

Fokus for denne vurdering er papillære og medullære karcinomer, da langt størstedelen af patienter med RET-forandring har en af disse tumorer. Den hyppigst forekommende histologi er papillært karcinom, der udgår fra follikelepitelcellerne og udgør omkring to tredjedele af alle tilfælde. Papillært karcinom udgør, sammen med follikulært karcinom, de differentierede former for kræft i skjoldbruskkirtlen (ca. 85-90 % af alle tilfælde). Derudover udgør udifferentierede og anaplastiske karcinomer omkring 5 % af tilfældene, mens de resterende ca. 7 % udgår fra de parafollikulære celler (C-celler) og betegnes medullært karcinom [6]. RET-forandringer er hyppigt forekommende i sporadisk medullært karcinom (ca. 60 %) og familiært medullært karcinom (100 %) [7], mindre hyppigt i differentieret skjoldbruskkirtelkarcinom (10 %) og meget sjældent i andre histologier [1,2]. Det anslås, at der i Danmark vil være omkring 10 – 20 nydiagnosticerede patienter årligt med RET-forandret kræft i skjoldbruskkirtlen.

De generelt gode prognoser for kræft i skjoldbruskkirtlen skyldes til dels, at patienterne kun udvikler fjerne metastaser i 4-15 % af tilfældene [8]. Ved lokalt avanceret eller metastatisk sygdom ses en 5-årsoverlevelse omkring 40-80 % afhængig af den underliggende histologi. Prognosen kan dog være påvirket yderligere i negativ retning ved medullært karcinom ved den ikke-avelige form for RET-forandring [7,9]. Det vides ikke, om udviklingen af fjerne metastaser er mere hyppig ved RET-forandrede tumorer i skjoldbruskkirtlen. Det totale antal patienter om året vil dog, uanset hvad, være lavt. Fagudvalget forventer, at omkring henholdsvis 1-2 patienter (differentieret) og 7-9 patienter (medullært) om året vil udvikle RET-forandret lokalt avanceret eller metastatisk kræft i skjoldbruskkirtlen.

### **Ikke-småcellet lungekræft**

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [10,11]. I slutningen af 2016 levede knap 11.151 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [11]. Af de diagnosticerede har ca. 80-85 % ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) [12]. NSCLC inddeles i planocellulære (ca. 25 %) og ikke-planocellulære tumorer (ca. 75 %).

Omkring 55 % af alle patienter har spredning til ikke-regionale lymfeknuder og/eller fjerne metastaser ved diagnosetidspunktet, hvilket betegnes uhelbredelig NSCLC [12].

Den seneste årsrapport fra Dansk Lunge Cancer Register viser, at 1-årsoverlevelseshraten for patienter med lungekræft udredt i 2017 uanset stadie var 51,4 %, mens 5-årsoverlevelsen for patienter udredt i 2013 var 15,9 % [12].



NSCLC kan drives af forskellige onkogene mutationer, bl.a. aktiverende *epidermal growth factor receptor* (EGFR)-mutationer samt anaplastisk lymfomkinase (ALK)-translokationer [13]. En tredje mutation, som er fundet hos 0,9-2 % af patienter med lungekræft, er translokationer, som involverer genet ROS proto-onkogene 1 receptor tyrosinkinase (ROS1) [14]. RET-forandringer findes næsten udelukkende i ikke-planocellulær NSCLC (hos ca. 1- 5 %), men findes også i andre histologier [2,15,16]. Både EGFR- og ALK-forandringer kan forekomme sammen med RET-forandringer i NSCLC, dog begge med lav sandsynlighed (1-3 % af RET-forandrede) [2]. Derfor vil hovedparten af patienter med diagnosticeret RET-forandring ikke samtidig have targeterbare EGFR- eller ALK-forandringer. Det er et fællestræk for forandringerne, at de hyppigt er årsag til NSCLC hos patienter, der hverken er tidligere eller nuværende rygere [17,18]. Den prognostiske betydning af RET-forandring ved NSCLC er ukendt. Data fra et registerstudie viste, at patienter med RET-forandring samlet set havde en signifikant forbedret overlevelse, men at denne forskel blev statistisk insignifikant efter justering for forskelle mellem populationerne. RET-forandring var således associeret med favorable prognostiske faktorer som ikke-planocellulær histologi, lavere alder, lavere frekvens af rygere og bedre almen tilstand [19]. Fagudvalget forventer, at 20-30 patienter i Danmark årligt vil blive diagnosticeret med uheldelig RET-forandret NSCLC, og langt størstedelen af disse vil have ikke-planocellulær-NSCLC uden samtidig ALK eller EGFR-forandring.

## 3.2 Selpercatinib

Selpercatinib (Retsevmo) er en selektiv hæmmer af RET-proteinet. Selpercatinib hæmmer derved tyrosinkinaseaktiviteten specifikt i væv, der udtrykker RET-protein, hvilket forårsager en hæmning af cellevækst i vævet. Selpercatinib er godkendt af Europakommissionen til indikationerne:

- Voksne med avanceret RET-fusion-positiv kræft i skjoldbruskkirtlen, der kræver systemisk behandling, og som er progredieret efter behandling med en multikinasehæmmer.
- Voksne og børn  $\geq 12$  år med avanceret RET-muteret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen, som kræver systemisk behandling, og som tidligere er behandlet med cabozantinib og/eller vandetanib.
- Voksne med avanceret RET-fusion-positiv ikke-småcellet lungekræft, som kræver systemisk behandling efter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinbaseret kemoterapi.

Dosering af selpercatinib er ens for de tre indikationer. Ved vægt under 50 kg er dosis 120 mg oralt to gange dagligt. Ved vægt over 50 kg er dosis 160 mg oralt to gange dagligt. Selpercatinib er hovedsageligt undersøgt i voksne patienter. Kliniske case-studier tyder dog på, at den systemiske eksponering i børn ikke afviger fra eksponeringen i voksne [20].



### 3.3 Nuværende behandling

Den nuværende behandling for henholdsvis papillær skjoldbruskkirtelkræft, medullær skjoldbruskkirtelkræft og ikke-småcellet lungekræft er beskrevet i de følgende afsnit.

#### **Papillær skjoldbruskkirtelkræft**

Standardbehandlingen for papillær skjoldbruskkirtelkræft er kirurgisk resektion (total thyroidektomi). Dette efterfølges af behandling med radioaktivt jod til patienter med et mere fremskredent stadie (vævsinfiltration, residual tumor efter operation eller bestemte aggressive tumortyper) [6]. Patienterne behandles efterfølgende med skjoldbruskkirtelhormon (T4 og T3) for at erstatte den normale produktion af disse, typisk i en højere dosis for at undertrykke stimulation af eventuelt tilbageværende tumorceller.

En lille del af patienterne udvikler jod-refraktær metastatisk sygdom, som betragtes som uhelbredelig. Hos disse vurderes behovet for systemisk behandling med multikinasehæmmere. Ifølge DATHYRCA-gruppens behandlingsvejledning behandles disse med lenvatinib i første linje, og efter progression behandles med sorafenib eller vandetanib [6]. Vandetanib er ikke indiceret af EMA til behandling af jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen, men anvendes som standard i dansk klinisk praksis. Alle tre lægemidler har vist at kunne forlænge den progressionsfri overlevelse med 5-12 måneder [21-23]. De patienter, der tilbydes behandling med multikinasehæmmere, har progredierende metastatisk sygdom, som er symptomatisk og/eller med truende metastatiske manifestationer, der ikke kan kontrolleres med lokal behandling.

#### **Medullær skjoldbruskkirtelkræft**

Standardbehandlingen for medullær skjoldbruskkirtelkræft afviger fra behandlingen for differentieret skjoldbruskkirtelkræft [6]. Der bliver altid udført komplet thyroidektomi, og ofte fjernes også lymfeknuder, da der er stor risiko for lymfeknudemetastaser. I nogle tilfælde gives postoperativ strålebehandling, afhængig af operationsresultatet.

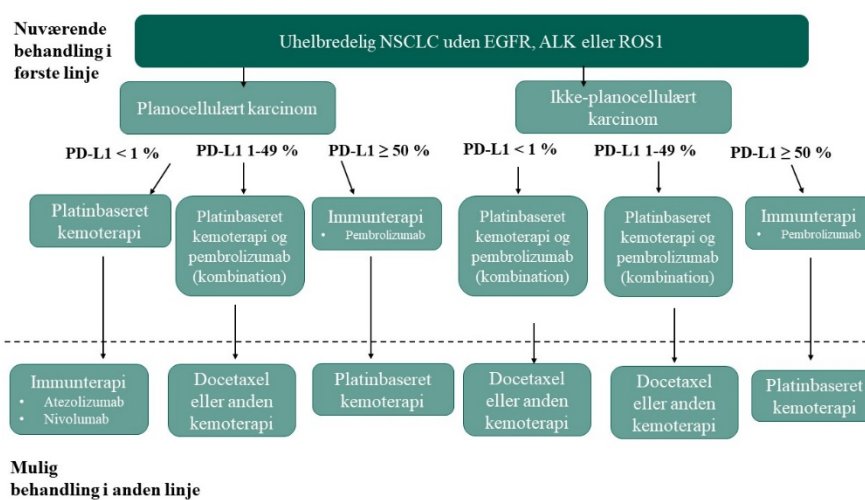
En del af patienterne oplever dog tilbagefald af sygdommen i form af uhelbredelig metastaserende medullær skjoldbruskkirtelkræft. Behandlingen af disse er afhængig af patientens symptomer samt i hvilket væv, metastaserne er lokaliseret. De fleste af disse patienter modtager i dansk klinisk praksis systemisk behandling med multikinasehæmmere, vandetanib i første linje efterfulgt af cabozantinib i anden linje [6]. Disse har begge vist at kunne forlænge den progressionsfri overlevelse med 7-10 måneder [24,25].

#### **Ikke-småcellet lungekræft**

Behandlingsmålet for patienter med uhelbredelig NSCLC er symptomlindring og levetidsforlængelse. Patienter med uhelbredelig NSCLC kan få forskellige typer behandling afhængig af tumorkarakteristika. Targeteret behandling er første prioritet for patienter med aktiverende EGFR-mutation eller ALK-translokation. Patienter uden en targeterbar forandring behandles i første linje enten med platinbaseret kemoterapi (oftest carboplatin i kombination med vinorelbin) eller pembrolizumab, der hæmmer bindingen mellem *programmed death-ligand 1* (PD-L1) og dets receptor (checkpoint-inhibitor immunterapi) eller med en kombination af de to modaliteter. Valget af



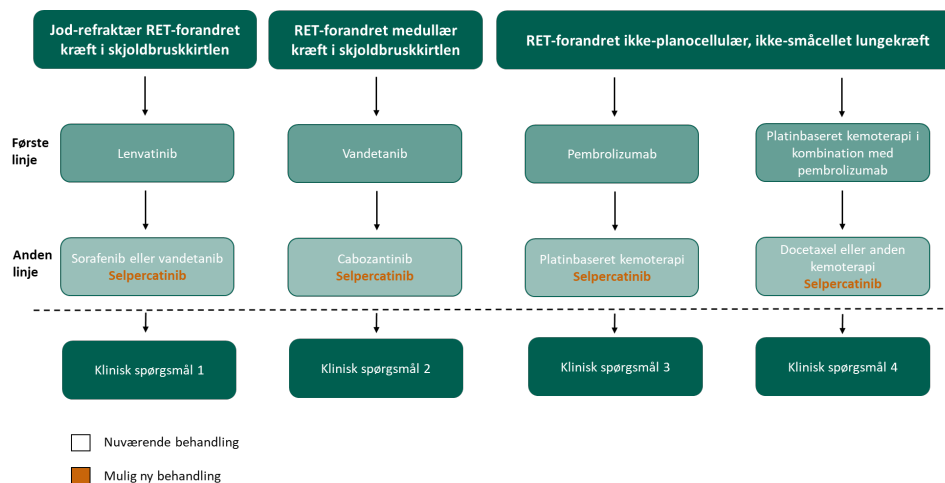
behandling er afhængigt af PD-L1-ekspression og histologisk type af tumoren (planocellulær eller ikke-planocellulær). Patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$  behandles med pembrolizumab monoterapi, uanset histologi. Patienter med PD-L1-ekspression på 1-49% (uanset histologi) behandles med enten pembrolizumab i kombination med kemoterapi eller platinbaseret kemoterapi, hvis de har for dårlig almen tilstand eller kontraindikationer til kombinationsbehandlingen. Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $< 1\%$  behandles med platinbaseret kemoterapi, mens patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $< 1\%$  kan behandles med pembrolizumab i kombination med platin-baseret kemoterapi. Behandlingen i anden linje er afhængig af, hvad patienten har modtaget i første linje. De mulige behandlinger for uhelbredelig NSCLC er skitseret i figuren nedenfor. ■



**Figur 3-1: Oversigt over anbefalede førstelinjehandlinger for uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) uden aktiverende EGFR-, ALK- eller ROS1-forandringer samt mulige behandlinger efter progression fra første linje. Figuren er modificeret fra Medicinrådets behandlingsvejledning for uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft [13].**

### Selpercatinibs relation til de nuværende behandlinger

De nuværende første- og andenlinjehandlinger samt hvorledes selpercatinib kan indplaceres i behandlingsalgoritmerne for RET-forandret, jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen, medullær kræft i skjoldbruskkirtlen og RET-forandret NSCLC og de afledte kliniske spørgsmål er skitseret nedenfor.



**Figur 3-2: Selpercatinibs indplacering som mulig andenlinjebehandling til RET-forandret-skjoldbruskkirtelkræft (klinisk spørgsmål 1), -medullær skjoldbruskkirtelkræft (klinisk spørgsmål 2) og -ikke-småcellet lungekræft (klinisk spørgsmål 3 og 4). Ved klinisk spørgsmål 1 anvendes både sorafenib og vandetanib som komparator. Dette skyldes, at sorafenib er indiceret af EMA til patientgruppen, mens vandetanib anvendes som standard i dansk klinisk praksis.**

## 4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende selpercatinib beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

Klinisk spørgsmål 1 er:

Hvilken værdi har selpercatinib sammenlignet med sorafenib eller vandetanib for voksne med avanceret RET-forandret jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen, der er progredieret efter tidligere behandling med en multikinasehæmmer?

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.



Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt i alt fem fuldtekstartikler (Tabel 5-1), der beskriver data fra fire forskellige kliniske studier. Ét af selpercatinib og tre af komparatorerne.

**Tabel 5-1. Oversigt over studier af patienter med jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen og de dertilhørende publikationer**

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Studietype, Intervention og eventuel komparator	Median opfølgningstid for primært endepunkt
Wirth et al. 2020 [26] EPAR [27] og produktresumé for selpercatinib [28]	LIBRETTO -001	NCT0315 7128	Indeholder en relevant subgruppe med RET-forandring, hvor knap 80 % tidligere er behandlet med multikinase-hæmmer.	Ikke-kontrolleret, fase I/II. Selpercatinib.	16,49 måneder (PFS i største datasæt)
Brose et al. 2014 [21] Worden et al. 2015 [29] EPAR for sorafenib [30]	DECISION	NCT0098 4282	RET-status ukendt. Størstedelen havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling.	Fase III RCT. Sorafenib overfor placebo.	16,2 måneder (PFS)
Kloos et al. 2009 [31]	-	-	RET-status ukendt. Størstedelen var ikke tidligere behandlet med kemoterapi.	Ikke-kontrolleret, fase II Sorafenib.	Ikke angivet
Leboulleux et al. 2012 [22]	-	NCT0053 7095	RET-status ukendt. Størstedelen havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling.	Fase II, RCT. Vandetanib overfor placebo.	18,9 og 19,5 måneder for henholdsvis vandetanib og placebo (PFS)

Selpercatinib er undersøgt i ét klinisk studie (LIBRETTO-001), og data herfra er rapporteret i én fuldtekstartikel [26]. Desuden indeholder EPAR'en [27] og produktresuméet [28] for selpercatinib data fra LIBRETTO-001 ved et senere data cut-off (marts 2020 overfor juni 2019). Endelig har ansøger indsendt 'data on file' fra LIBRETTO-001 fra data cut-off marts 2020.

LIBRETTO-001 er et igangværende ikke-kontrolleret, fase I/II-studie, der undersøger effekten og sikkerheden af selpercatinib i patienter med RET-forandret kræft i skjoldbruskkirtlen, RET-forandret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen eller RET-forandret NSCLC. Studiets primære effektmål var objektivt radiologisk respons rate (ORR) ud fra



RECIST-kriterierne. Af relevans for denne vurdering inkluderede studiet PFS, OS og uønskede hændelser som prædefinerede sekundære effektmål samt livskvalitetsmålinger via EORTC QLQ-C30, som eksplorativt effektmål. Studiet indeholder en subgruppe af patienter med RET-forandret, jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen, hvor størstedelen tidligere havde modtaget behandling med multikinasehæmmer. Denne patientgruppe er velegnet til at estimere effekten af selpercatinib, jf. klinisk spørgsmål 1. Fagudvalget bemærker dog, at subgruppen kun indeholder 19 patienter i det primære analysesæt og 22 patienter ved data cut-off i marts 2020.

LIBRETTO-001 inkluderede ikke en kontrolarm. Derfor har ansøger søgt efter egnede studier for henholdsvis sorafenib og vandetanib, der er de definerede komparatorer i Medicinrådets protokol (se også Figur 3-2) [32].

Ansøger har inkluderet tre artikler, der rapporterer data fra to forskellige kliniske studier af sorafenib: DECISION og Kloos et al.

DECISION er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøger effekten af sorafenib overfor placebo for patienter med lokalt avanceret eller metastatisk, jod-refraktær differentieret kræft i skjoldbruskkirtlen. Studiets primære effektmål var PFS og OS. ORR samt uønskede hændelser var sekundære effektmål. Langt størstedelen af patienterne havde ikke tidligere modtaget systemisk anti-cancerbehandling. Brose et al. rapporterer data fra studiets primære data cut-off [21], mens Worden et al. rapporterer mere detaljerede data for uønskede hændelser [29]. Data for OS fra DECISION med længere opfølgningstid er desuden tilgængelige i EPAR'en for sorafenib [30].

Kloos et. al rapporterer data fra et ikke-kontrolleret fase II-studie, hvor sorafenibs effekt undersøges i patienter med metastatisk kræft i skjoldbruskkirtlen [31]. Studiets primære effektmål var objektiv responsrate. Størstedelen af patienterne havde ikke tidligere modtaget systemisk anticancerbehandling.

Den sidste artikel af Leboulleux et al., rapporterer data fra ét randomiseret, dobbeltblindet fase II-studie, der undersøger effekten af vandetanib overfor placebo til patienter med lokalt avanceret eller metastatisk differentieret, jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen i et randomiseret, dobbeltblindet fase II-studie [22]. Studiets primære endemål var PFS, mens OS, sygdomskontrol (objektivt respons eller stabil sygdom) og uønskede hændelser var sekundære endemål. Overkrydsning til aktiv behandling var tilladt for patienter efter progression. Størstedelen af patienterne havde ikke tidligere modtaget systemisk anticancerbehandling.

For sorafenib vælger fagudvalget at se bort fra data fra Kloos et al., da studiet er uden kontrolarm, og patientgruppen er lille. Derfor anvender fagudvalget udelukkende data fra DECISION til at estimere sorafenibs effekt og data fra Leboulleux et al. til at estimere vandetanibs effekt.

Baselinekarakteristika for patienterne i LIBRETTO-001, DECISION og Leboulleux et al. er angivet nedenfor.

**Tabel 5-2. Baselinekarakteristika**

		LIBRETTO-001 selpercatinib*	DECISION sorafenib **	Leboulleux et al. vandetanib **
Patientantal	Intervention	19	207	72
	Komparator	-	210	73
Median alder (range)		54 (25-88)	63 (24-82)	63 (29-81)
Køn, kvinder (%)		10 (53 %)	103 (50 %)	33 (46 %)
ECOG performance status	0	5 (26 %)	130 (63 %)	50 (69 %)
	1	12 (63 %)	69 (33 %)	20 (28 %)
	2	2 (11 %)	7 (3 %)	2 (3 %)
Tumorhistologi	Papillær	13 (68 %)	118 (57 %)	25 (40 %)
	Udifferenteret	3 (16 %)	24 (12 %)	29 (47 %)
	Anaplastisk	2 (11 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Anden	1 (5 %)	52 (25 %)	8 (13 %)
Fjernmetastaser (%)		19 (100 %)	200 (97 %)	71 (99 %)
Tidligere behandling med multikinasehæmmer (%)		15 (79 %)	0 (0 %)	3 (4 %)

\*: Baselinekarakteristika for patienterne i LIBRETTO-001 er kun rapporteret for det primære analysesæt, som indeholder de første 19 inkluderede patienter. Ved det senere data cut-off (marts 2020) var 22 patienter inkluderet, men baselinekarakteristika for de resterende tre er ikke rapporteret. \*\*: For de placebokontrollerede studier rapporteres kun baselinekarakteristika for interventionsarmen. Internt i disse studier er baselinekarakteristika velbalancerede.

Der er væsentlige forskelle i patientpopulationerne i de kliniske studier, der medfører, at en indirekte statistisk sammenligning mellem selpercatinib og sorafenib ikke er mulig.

- Patienterne i LIBRETTO-001 har alle dokumenteret RET-forandring, hvorimod RET-status er ukendt i alle studier af komparatorerne. Den prognostiske betydning af RET-forandring er ukendt.
- Størstedelen af patienterne i LIBRETTO-001 var tidligere behandlet med multikinasehæmmer, hvorimod studierne af komparatorerne hovedsageligt inkluderede kemoterapi- og multikinasehæmmer-naive patienter. Fagudvalget forventer, at dette medfører en dårligere prognose for patienterne i LIBRETTO-001, da de udgør en mere behandlingstung population.
- Patienterne var yngre i LIBRETTO-001, hvilket kan medføre en bedre prognose.





- De repræsenterede histologiske typer af kræft i skjoldbruskkirtlen var forskellige, hvor Leboulleux et al. indeholdt en væsentlig større andel af patienter med udifferentieret kræft i skjoldbruskkirtlen, som umiddelbart har en dårligere prognose.

### 5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har indsendt data fra alle de ovennævnte studier for effektmålene, OS, PFS, ORR og uønskede hændelser, men ikke for livskvalitet. Pga. forskellene mellem studierne har ansøger ikke lavet en statistisk sammenligning, men foretager i stedet en deskriptiv sammenligning af data fra de enkelte studier.

Medicinerådet er enige i ansøgers tilgang. Manglen på kontrolarm i LIBRETTO-001 og studieforskellene medfører, at der ikke kan laves en meningsfuld statistisk sammenligning. Fagudvalget udfører derfor en deskriptiv sammenligning af selpercatinib med sorafenib og vandetanib.

Fagudvalget anvender data fra LIBRETTO-001 baseret på længst mulig opfølgningstid og størst mulige patientgrupper. For effektmålene, ORR, PFS og uønskede hændelser findes dette i EPAR'en [27]. For uønskede hændelser vælger fagudvalget at anvende data fra den samlede population af patienter med jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen, der har modtaget minimum én dosis selpercatinib (n = 42), da denne patientgruppe bedst repræsenterer populationen i det kliniske spørgsmål. OS-data vurderes ud fra ansøgers 'data on file'. Disse data besvarer effektmål i protokollens kliniske spørgsmål og lever op til Medicinerådets principper for anvendelse af upublicerede data, jf. [Princippapir for anvendelse af upublicerede data i vurderinger af nye lægemidler og indikationsudvidelser](#).

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Da vurderingen af selpercatinib er baseret på en deskriptiv sammenligning med sorafenib og vandetanib, kan Medicinerådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen.

Medicinerådet vurderer evidensens kvalitet som meget lav. Medicinerådet bemærker, at den relevante patientgruppe i LIBRETTO-001 blot indeholder 19 eller 22 patienter afhængig af tidspunktet for data cut-off, og at estimater for både PFS og OS er umodne. Medicinerådet finder derfor, at evidensgrundlaget for effekten af selpercatinib er meget usikkert.

Medicinerådet vurderer, at effekten af sorafenib og vandetanib er bedre dokumenteret end selpercatinib, da begge er undersøgt i placebokontrollerede studier. Studierne indeholder dog kun patienter, der ikke tidligere er behandlet med multikinasehæmmer, og hvis RET-status ikke er kendt. Derfor er evidensen for komparatorernes effekt ift. patienter med RET-forandret kræft i skjoldbruskkirtlen, der tidligere er behandlet med multikinasehæmmer, også meget usikker.



#### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår effektestimaterne fra de enkelte studier af henholdsvis selpercatinib, sorafenib og vandetanib. Skemaet indeholder ikke nogen estimer af absolutte eller relative forskelle mellem selpercatinib og komparatorerne, da datagrundlaget ikke muliggør statistiske sammenligninger. Værdien af selpercatinib **kan derfor ikke kategoriseres** ved hjælp af Medicinrådets metoder for nogen af effektmålene.



Tabel 5-3. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Selpercatinib	Sorafenib		Vandetanib	
			LIBRETTO-001	DECISION		Leboulleux et al.	
			Selpercatinib n = 19* / 22** / 42***	Sorafenib n = 207	Placebo n = 210	Vandetanib n = 72	Placebo n = 73
Samlet overlevelse (OS)	Median OS (3 måneder)	Kritisk	██████████ ██████████	Ikke nået	36,5 måneder	Ikke nået	Ikke nået
	OS-rate ved 24 måneder (5 %-point)		██████████	70 %	70 %	62 %	60 %
Livskvalitet	EORTC-QLQ-C30. Gennemsnitlig ændring i post-basislinje relativt til basislinjen (10 point)	Kritisk	Ingen data	Ingen data	Ingen data	Ingen data	Ingen data
Objektiv responsrate (ORR)	Andel, der opnår komplet eller partielt respons (15 %-point).	Vigtig	77,3 % (54,6; 92,2)**	12,2 %	0,5 %	8 %	5 %
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS (3 måneder)	Vigtig	20,1 måneder (10,8; Ikke nået)**	10,8 måneder (ikke angivet)	5,8 måneder (ikke angivet)	11,1 måneder (7,7; 14,0)	5,9 måneder (4,0; 8,9)
Uønskede hændelser	Andel, der oplever en eller flere uønskede hændelser af grad 3-4 (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	59,5 %***	64,3 %	30,1 %	53 %	19 %



Deskriptiv gennemgang

Se gennemgang

Se gennemgang

Se gennemgang

Se gennemgang

Se gennemgang

Se gennemgang

## Konklusion

### Samlet kategori for lægemidlets værdi

Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget finder, at selpercatinib udviser en høj objektiv responsrate og en fordelagtig bivirkningsprofil ift. sorafenib og vandetanib.

### Kvalitet af den samlede evidens

Meget lav

\*: Data stammer fra ansøgers 'data-on-file' fra de første 19 patienter (data cut-off marts 2020). \*\*: Data stammer fra EPAR, hvilket inkluderer 22 patienter med minimum 6 måneders opfølgningstid (data cut-off 2020). \*\*\*: Data stammer fra EPAR, hvilket inkluderer 42 patienter, der alle er behandlet med minimum én dosis selpercatinib (sikkerhedspopulation).



### **Samlet overlevelse (OS)**

Overlevelsesdata for patienter behandlet med selpercatinib er ikke publiceret. I ansøgers 'data-on-file' fremgår det, at patienterne havde

[redacted] Fagudvalget vurderer, at der er meget stor usikkerhed omkring effektestimaterne pga. umodne data, en meget lille patientgruppe og manglen på en kontrolarm.

For sorafenib var medianoverlevelsen ikke nået, hvorimod placebokontrollen i sorafenibstudiet viste en median OS på 36,5 måneder. OS-raterne ved 24 måneder var i begge tilfælde ca. 70 % (aflæst fra Kaplan-Meier kurverne).

For vandetanib var medianoverlevelsen ikke nået i hverken vandetanib eller placebokontrollen. OS-raterne ved 24 måneder var i begge tilfælde ca. 60 % (aflæst fra Kaplan-Meier kurverne).

OS-estimaterne for både sorafenib og vandetanib er sandsynligvis påvirket af overkrydsning fra placeboarmene til aktiv behandling efter progression.

Værdien af selpercatinib ift. OS kan ikke kategoriseres overfor hverken sorafenib eller vandetanib. Fagudvalget har vanskeligt ved at vurdere effekten, da:

- OS-data for selpercatinib er umodne.
- Den prognostiske betydning af RET-forandringer er ukendt.
- Restlevetiden med sygdommen generelt er lang.
- Der er væsentlig overkrydsning til aktiv behandling i kontrolstudierne.

### **Livskvalitet**

Ansøger har ikke indsendt data for hverken selpercatinib, sorafenib eller vandetanib. Værdien kan derfor ikke kategoriseres.

### **Objektiv responsrate (ORR)**

Objektiv responsrate (ORR) afspejler interventionens umiddelbare antineoplastiske potentiale. Derfor anser fagudvalget ORR som et vigtigt effektmål.

Ved selpercatinib havde 17 ud af 22 patienter (77,3 %) et objektivi respons. Af disse havde 2 patienter (9,1 %) et komplet respons og 15 patienter (68,2 %) et partielt respons. De resterende 5 patienter havde alle stabil sygdom.

Ved sorafenib havde 24 patienter (12,2 %) et objektivi respons, mens 1 patient (0,5 %) havde objektivi respons i kontrolgruppen. Alle var partielt respons.

Ved vandetanib havde 6 patienter (8 %) et objektivi respons, mens 4 patienter (5 %) havde objektivi respons i kontrolgruppen. Alle var partielt respons.

Værdien af selpercatinib ift. ORR kan ikke kategoriseres overfor hverken sorafenib eller vandetanib. Fagudvalget vurderer, at ORR er høj ved selpercatinib, og lægger vægt på, at 2 patienter (ca. 10 %) havde komplet respons, hvilket ikke er set i tidligere studier af



multikinasehæmmere ved jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen. ORR er dog vanskelig at sammenligne på tværs af studierne, da patienternes RET-status er ukendt i både DECISION og Leboulleux et al., og patienter med RET-forandring kunne forventes at respondere bedre, også på komparatorerne.

#### **Progressionsfri overlevelse (PFS)**

Fagudvalget vurderer, at PFS er et vigtigt effektmål, som afspejler varighed af sygdomskontrol og giver et direkte indblik i den enkelte behandlings antineoplastiske effekt uden påvirkning fra senere behandlingslinjer eller overkrydsning til aktiv behandling i kliniske studier.

Median PFS for selpercatinib var 20,1 måneder (10,8; ikke nået) med en median opfølgningstid på 16,5 måneder. Fagudvalget vurderer, at der er meget stor usikkerhed omkring estimatet pga. en meget lille patientgruppe, kort opfølgning og manglen på en kontrolarm.

For sorafenib var median PFS 10,8 måneder overfor 5,8 måneder i placebokontrollen.

For vandetanib var median PFS 11,1 måneder (7,7; 14,0) overfor 5,9 måneder (4,0; 8,9) i placebokontrollen.

Værdien af selpercatinib ift. PFS kan ikke kategoriseres overfor hverken sorafenib eller vandetanib. Punkttestimatet for median PFS er højere for selpercatinib end for begge komparatorer. PFS er vanskelig at sammenligne på tværs af studierne, da RET-status er ukendt i både DECISION og Leboulleux et al. Derudover medfører det lave patientantal og den korte opfølgningstid i LIBRETTO-001 usikkerhed omkring estimatet for selpercatinib.

#### **Uønskede hændelser**

Fagudvalget opgør effektmålet kvantitativt ud fra andelen af patienter, der oplever minimum én uønsket hændelse af grad 3-4, samt kvalitativt ud fra en gennemgang af de enkelte lægemidlers bivirkningsprofiler.

##### *Andelen af patienter, der oplever minimum én uønsket hændelse af grad 3-4*

Fagudvalget har anvendt sikkerhedspopulationen i EPAR for patienter med jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen, som består af alle inkluderede patienter, der har modtaget minimum én dosis selpercatinib (n = 42). I denne population oplevede 59,5 % minimum én uønsket hændelse af grad 3-4.

For sorafenib oplevede 64,3 % af patienterne minimum én uønsket hændelse af grad 3-4 overfor 30,1 % af patienterne i placebokontrollen.

For vandetanib oplevede 53 % af patienterne minimum én uønsket hændelse af grad 3-4 overfor 19 % af patienterne i placebokontrollen.

Andelen af grad 3-4 uønskede hændelser kan variere betragteligt mellem studier og patientpopulationer. Dette ses eksempelvis i forskellene mellem placeboarmene i sorafenib- og vandetanibstudiet. Derfor kan fagudvalget ikke vurdere, om der er forskelle mellem selpercatinib og de to komparatorer.



#### *Deskriptiv gennemgang af bivirkningsprofilerne*

Bivirkningsprofilen for selpercatinib er ikke beskrevet specifikt for populationen med jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen. I EPAR'en angives det dog, at 2 patienter (4,8 %) i denne population ophørte behandlingen med selpercatinib pga. uønskede hændelser. Dette var væsentlig færre end for både sorafenib (18,8 %) og vandetanib (33 %).

De mest almindelige uønskede hændelser af grad 3-4 i den samlede selpercatinib sikkerhedspopulation på tværs af indikationer var hypertension (19,2 %), øget alanin aminotransferase (9,8 %), øget aspartat aminotransferase (8,3 %), forlænget QT-interval (4 %) og diarré (3,5 %). Fagudvalgets erfaringer med selpercatinib stemmer overens med den rapporterede bivirkningsprofil. De fleste uønskede hændelser er reversible og kan håndteres ved pausering, dosisreduktion eller ved behandling af den konkrete bivirkning (eksempelvis hypertension). I den samlede sikkerhedspopulation oplevede 3,4 % af patienterne en uønsket hændelse, der førte til død. Ingen af disse blev dog vurderet at være relateret til selpercatinib.

De mest almindelige uønskede hændelser af grad 3-4 for sorafenib var hånd-fod-hudreaktion (20,3 %), hypertension (9,7 %), hypocalcæmi (9,2 %), væggtab (5,8 %), træthed (5,8 %), diarré (5,8 %) og åndenød (4,8 %). Af disse var særligt hånd-fod-hudreaktion, træthed og væggtab årsag til hyppige dosisjusteringer og behandlingsstop, hvilket stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaringer med sorafenib. I den samlede sikkerhedspopulation oplevede 5,8 % af patienterne en uønsket hændelse, der førte til død. Én af disse (0,5 %) blev vurderet at være relateret til sorafenib.

De mest almindelige uønskede hændelser af grad 3-4 for vandetanib var forlænget QT-interval (14 %), diarré (10 %), asteni (7 %) og træthed (5 %). Af disse var særligt forlænget QT-interval og diarré årsag til behandlingsstop. I den samlede sikkerhedspopulation oplevede 2,7 % af patienterne en uønsket hændelse, der førte til død. Disse blev vurderet at være relateret til vandetanib.

Samlet set kan selpercatinibs værdi ift. uønskede hændelser overfor sorafenib og vandetanib ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at selpercatinib har en bedre bivirkningsprofil end sorafenib og vandetanib. Dette bygger på, at uønskede hændelser sjældent fører til behandlingsstop ved selpercatinib, samt at selpercatinibs bivirkninger er reversible og kan behandles.

#### **5.1.5 Fagudvalgets konklusion**

Den samlede værdi af selpercatinib sammenlignet med sorafenib og vandetanib til patienter med RET-forandret, jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder grundet manglende komparative data.

Fagudvalget har derfor sammenlignet effekten af selpercatinib med sorafenib og vandetanib ved at foretage en deskriptiv sammenligning af effektestimater fra et ukontrolleret studie af selpercatinib med effektestimater fra randomiserede studier, hvor sorafenib og vandetanib blev sammenlignet med placebo.

Fagudvalget er bevidste om, at datagrundlaget er meget usikkert, men finder alligevel, at den objektive responsrate ved selpercatinib er høj, og bemærker, at behandling med



selpercatinib medførte, at enkelte patienter fik komplet respons (2 ud af 22 patienter), hvilket ikke er observeret med andre behandlinger i lignende patientgrupper. Derudover finder fagudvalget, at selpercatinib har en fordelagtig bivirkningsprofil ift. sorafenib og vandetanib.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

Klinisk spørgsmål 2 var:

Hvilken værdi har selpercatinib sammenlignet med cabozantinib for voksne og børn  $\geq 12$  år med avanceret RET-forandret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen, der er progredieret efter tidligere behandling med en multikinasehæmmer?

### 5.2.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt i alt fire fuldtekstartikler (Tabel 5-4), der beskriver data fra to forskellige kliniske studier. Ét studie af selpercatinib og ét studie af komparatoren (cabozantinib).

**Tabel 5-4. Oversigt over studier af patienter med medullær kræft i skjoldbruskkirtlen og de tilhørende publikationer**

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Studietype, intervention og eventuel komparator	Median opfølgningstid for primært endepunkt
Wirth et al. 2020 [26] EPAR [27] og produktresumé for selpercatinib [28]	LIBRETTO-001	NCT03157128	Indeholder en relevant subgruppe med RET-forandring, hvor alle tidligere er behandlet med multikinasehæmmer.	Ikke-kontrolleret, fase I/II. Selpercatinib.	13,9 måneder (PFS i det største datasæt)
Elisei et al. 2012 [24] Sherman et al. 2016 [33] Schlumberger et al. 2017 [34]	EXAM	NCT00704730	Halvdelen havde RET-forandring og 21 % var tidligere behandlet med multikinasehæmmer.	Fase III, RCT. Cabozantinib overfor placebo.	13,9 måneder (PFS)

Selpercatinib er undersøgt i ét klinisk studie (LIBRETTO-001), og data herfra er rapporteret i én fuldtekstartikel [26]. Desuden indeholder EPAR'en [27] og





produktresumeeet [28] for selpercatinib data fra LIBRETTO-001 ved et senere data cut-off (marts 2020 overfor juni 2019).

LIBRETTO-001 er beskrevet under klinisk spørgsmål 1 (afsnit 5.1.1). Til dette kliniske spørgsmål anvendes en subgruppe af patienter med RET-forandret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen, som tidligere har modtaget behandling med multikinasehæmmer (cabozantinib og/eller vandetanib). Denne patientgruppe er velegnet til at estimere effekten af selpercatinib for klinisk spørgsmål 2. Studiet indeholdt desuden en subgruppe, der ikke tidligere var behandlet med multikinasehæmmer.

LIBRETTO-001 inkluderede ikke en kontrolarm. Derfor har ansøger søgt efter egnede studier for cabozantinib, der er den definerede komparator i Medicinrådets protokol (se Figur 3-2) [32].

EXAM er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøger effekten af cabozantinib overfor placebo (randomiseret i forholdet 2:1) til patienter med lokalt avanceret eller metastatisk medullær kræft i skjoldbruskkirtlen. Studiets primære endepunkt var PFS, og sekundære endepunkter var bl.a. OS og ORR. Randomiseringen i studiet var stratificeret for tidligere behandling med multikinasehæmmer og alder. Studiet indeholder prædefinerede subgrupper, hvor patienterne inddeles efter RET-status, bl.a. patienter med kendt RET-forandring og patienter med RET-M918T-mutation. Tre fuldtekstartikler rapporterer data fra studiet. Elisei et al. rapporterer den primære analyse af PFS og bivirkninger [24], Sherman et al. rapporterer PFS og ORR fra de prædefinerede subgrupper baseret på RET-forandringer [33], og Schlumberger et al. rapporterer den endelige OS-analyse [34].

Baselinekarakteristika for patienterne i LIBRETTO-001 og EXAM er angivet nedenfor.

**Tabel 5-5. Baselinekarakteristika**

		LIBRETTO-001	EXAM	
		(selpercatinib)*	Cabozantinib	Placebo
Patientantal		124	219	111
Median alder, år (range)		57,5 (17-90)	55 (20-86)	55 (21-79)
Køn, kvinder (%)		43 (35 %)	68 (31 %)	41 (37 %)
ECOG performance status	0	31 (25 %)	123 (56 %)	56 (50 %)
	1	84 (68 %)	95 (44 %) ***	55 (50 %) ***
	2	9 (7 %)	- ***	- ***
RET-mutation	Positiv	124 (100 %)	101 (46 %)	58 (52 %)
	Negativ	0 (0 %)	36 (14 %)	10 (9 %)
	Ukendt	0 (0 %)	87 (40 %)	43 (39 %)
	M918T	33 (60 %) **	75 (34 %)	43 (39 %)
Fjernmetastaser (%)		122 (98 %)	191 (87 %)	96 (86 %)
Tidligere behandling med multikinasehæmmer (%)		124 (100 %)	44 (20 %)	24 (22 %)

\*: Baselinekarakteristika for patienterne i LIBRETTO-001 er kun rapporteret ved data cut-off i december 2019. Her var patientantallet 124, hvorimod 143 patienter indgår ved data cut-off i marts 2020. \*\*: Andelen af patienter med M918T-mutation er ikke angivet for populationen med 124 patienter, men derimod for de første 55 patienter, som var det primære analysesæt i Wirth et al. [26]. \*\*\*: ECOG performance status er angivet samlet for status 1-2 i EXAM.

Der er væsentlige forskelle i patientpopulationerne i de kliniske studier.

- Alle patienter i LIBRETTO-001 var tidligere behandlet med multikinasehæmmer, hvilket kun var tilfældet for ca. 20 % i EXAM.
- Væsentlig flere patienter var i performance status 1-2 i LIBRETTO-001 end i EXAM.
- Patienterne i LIBRETTO-001 har alle dokumenteret RET-forandring, hvilket kun er tilfældet for omkring halvdelen af patienterne i EXAM. EXAM indeholder dog en prædefineret subgruppe med kendt RET-forandring.
- Forskellig andel af patienter med RET-M918T-mutation. Patienter med denne mutation reagerer bedre på cabozantinib, men det er uvist, om mutationen har en indflydelse på effekten af selpercatinib.



### 5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har indsendt data fra de ovennævnte studier for effektmålene, OS, PFS, ORR og uønskede hændelser, som efterspurgt i protokollen. For effektmålet livskvalitet er der kun indsendt data for selpercatinib, og disse er ikke opgjort som beskrevet i protokollen.

Ansøger har lavet en deskriptiv gennemgang af studiedata for både selpercatinib (LIBRETTO-001) og cabozantinib, hvor cabozantinibs effekt sammenlignes med placebokontrollen (EXAM). Derudover har ansøger lavet en ikke-forankret, justeret indirekte sammenligning af selpercatinib og cabozantinib, hvori studiedata for selpercatinib justeres for baselinesforskelle mellem LIBRETTO-001 og EXAM. Analysen er ikke publiceret, men ansøger har indsendt tilstrækkelige detaljer om analysen, til at sekretariatet har kunnet vurdere dens anvendelighed.

Den justerede analyse blev foretaget ud fra den samlede population af tidligere behandlede patienter (124) og patienter, der ikke tidligere var behandlet med multikinasehæmmer (88 patienter) fra LIBRETTO-001 (212 patienter i alt). Denne population blev justeret for forskelle i baselinekarakteristika i forhold til populationen med RET-forandring i EXAM (107 patienter for cabozantinib og 62 for placebo). Herved blev effektestimaterne for selpercatinib justeret og derefter sammenholdt med ujusterede data for cabozantinib.

Analysen omfatter justering pba. patienternes alder, vægt, ECOG performance status, køn, rygehistorik, tidligere behandling med multikinasehæmmer og RET-M918T-mutation.

De vægtede baselinekarakteristika er vist nedenfor.

**Tabel 5-6. Baselinekarakteristika i LIBRETTO-001 overfor EXAM og vægtning til ansøgers justerede analyse**

Karakteristika	Før justering		Efter justering
	LIBRETTO-001, selpercatinib, både tidligere og ikke tidligere behandlet (n = 212)	EXAM, RET-forandrede behandlet med cabozantinib	LIBRETTO-001, selpercatinib, både tidligere og ikke tidligere behandlet (n <sub>eff</sub> = 167)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Karakteristika	Før justering		Efter justering
	LIBRETTO-001, selpercatinib, både tidligere og ikke tidligere behandlet (n = 212)	EXAM, RET-forandrede behandlet med cabozantinib	LIBRETTO-001, selpercatinib, både tidligere og ikke tidligere behandlet (n <sub>eff</sub> = 167)
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████

Analysen omfatter OS- og PFS-data. For OS-data sammenholdes selpercatinib med cabozantinib hos patienter med RET-M918T-mutation, mens det for PFS sammenholdes med cabozantinib hos patienter med RET-forandring generelt.

Sekretariatet finder, at analysen er udført korrekt, og at den kan anvendes som supplerende evidensgrundlag. Analysen medvirker til et bedre datagrundlag til at besvare effektmål i protokollens kliniske spørgsmål og lever op til Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data, jf. [Princippapir for anvendelse af upublicerede data i vurderinger af nye lægemidler og indikationsudvidelser](#).

Fagudvalget vurderer, at der er usikkerheder omkring analysen, der medfører, at den ikke kan anvendes til en kategorisering af selpercatinibs effekt. En markant svaghed ved analysen er, at selpercatinibs effekt justeres mod en mere behandlingsnaiv population. Dette er ikke i overensstemmelse med populationen i det kliniske spørgsmål og EMAs indikation, som er patienter, der tidligere er behandlet med multikinasehæmmer. Derudover har det ikke været muligt at justere for andre vigtige prognostiske faktorer såsom tumorstørrelse, organer med fjernmetastaser, calcitoninniveau, andre tidligere behandlinger (kirurgi og strålebehandling) og arvelig eller somatisk RET-forandring. Manglen på en fælles komparator i LIBRETTO-001 og EXAM medfører desuden, at det er vanskeligt at vurdere, hvor effektivt justeringen har balanceret prognostiske variable.

Fagudvalget baserer sin vurdering på en deskriptiv sammenligning af selpercatinib og cabozantinib ud fra de ujusterede studiedata. Til dette anvender fagudvalget studiedata fra LIBRETTO-001 baseret på længst mulig opfølgningstid og størst mulige patientgrupper. For effektmålene, OS, ORR, PFS og uønskede hændelser findes dette i EPAR'en (143 patienter med data cut-off marts 2020) [27]. Desuden inddrager fagudvalget effektestimaterne for OS og PFS fra ansøgers justerede analyse.



### 5.2.3 Evidensens kvalitet

Da vurderingen af selpercatinib er baseret på en deskriptiv sammenligning med cabozantinib og en justeret analyse, hvor det er uvist om prognostiske faktorer er tilstrækkeligt balancerede, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at evidensens kvalitet er meget lav. Medicinrådet vurderer, at effekten af cabozantinib er bedre dokumenteret end selpercatinib, da den er undersøgt i et placebokontrolleret studie (EXAM). EXAM inkluderer dog hovedsageligt patienter, der ikke tidligere er behandlet med multikinasehæmmer, og kun omkring halvdelen af patienterne har kendt RET-forandring. Derfor er cabozantinibs effekt ift. patienter med RET-forandret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen, der tidligere er behandlet med multikinasehæmmer, også meget usikker.

Fagudvalget er bekendt med, at der pågår et fase III randomiseret kliniske studie af selpercatinibs effekt som førstelinjebehandling af patienter med RET-forandret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen, som vil kunne bidrage med stærkere evidens for selpercatinibs effekt (LIBRETTO-531/NCT04211337). Data herfra forventes dog tidligst i 2025.

### 5.2.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår effektestimaterne fra de enkelte studier af henholdsvis selpercatinib og cabozantinib. Derudover fremgår effektestimaterne fra ansøgers justerede analyse af selpercatinib overfor cabozantinib. Værdien af selpercatinib **kan ikke kategoriseres** ved hjælp af Medicinrådets metoder for nogen af effektmålene pga. datagrundlaget, og de aggregerede værdier fremgår derfor ikke af skemaet.



**Table 5-7. Resultater for klinisk spørgsmål 2**

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Effektestimater fra studierne			Ansøgers justerede analyse		
			LIBRETTO-001	EXAM		LIBRETTO-001 og EXAM (Ansøgers analyse)		
			Selpercatinib n = 143 / 315*	Cabozantinib n = 219 / 107** / 81***	Placebo n = 111 / 62** / 45***	Selpercatinib n = 167	Cabozantinib n = 107	Forskel
Samlet overlevelse (OS)	Median OS (3 måneder)	Kritisk	33,3 måneder (33,2; ikke nået)	44,3 måneder***	18,9 måneder***	██████████	██████████	██████████
	OS-rate ved 24 måneder (5 %-point)		77,1 % (63,2; 86,3 %)	70 %***	42 %***	████	████	██████████
Livskvalitet	EORTC-QLQ-C30. Gennemsnitlig ændring i post-basislinje relativt til basislinjen (10 point)	Kritisk	Ikke opgivet som efterspurgt	Ikke angivet	Ikke angivet	Indgår ikke	Indgår ikke	Indgår ikke
Objektiv responsrate (ORR)	Andel, der opnår komplet eller partielt respons (15 %-point).	Vigtig	69,2 % (61,0; 76,7)	32 % **	0 % **	Indgår ikke	Indgår ikke	Indgår ikke
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS (3 måneder)	Vigtig	Ikke nået (20; ikke nået)	13,8 måneder (ikke angivet)	4,6 måneder (ikke angivet)	██████████	██████████	██████████



Uønskede hændelser	Andel, der oplever en eller flere uønskede hændelser af grad 3-4 (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	59,7 %*	69 %	33 %	Indgår ikke	Indgår ikke	Indgår ikke
	Deskriptiv gennemgang	Se gennemgang	Se gennemgang	Se gennemgang	Se gennemgang	Indgår ikke	Indgår ikke	Indgår ikke

### Konklusion

**Samlet kategori for lægemidlets værdi** Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at data indikerer, at selpercatinib er mere effektivt og mindre bivirkningstungt end cabozantinib.

**Kvalitet af den samlede evidens** Meget lav

\*: Data stammer fra EPAR, hvilket inkluderer 315 patienter med medullær kræft i skjoldbruskkirtlen, der alle er behandlet med minimum én dosis selpercatinib (sikkerhedspopulation). \*\*: Data stammer fra subpopulationen med kendt RET-forandring. \*\*\*: Data stammer fra subpopulationen med kendt RET-M918T-mutation, da der ikke findes OS-data fra den samlede population med RET-forandring.



## Samlet overlevelse (OS)

### *Deskriptiv gennemgang*

Patienterne behandlet med selpercatinib havde en median overlevelse på 33,2 måneder (33,2; ikke nået) og en 24-måneders OS-rate på 77,1 % (63,2; 86,3 %). Estimerne er meget usikre, da 82 % af patienterne er censurerede i analysen. Median opfølgningstid var 15,7 måneder.

For cabozantinib var medianoverlevelsen 44,3 måneder overfor 18,9 måneder i placebokontrollen. OS-raterne ved 24 måneder var ca. 70 % for cabozantinib og 42 % for placebokontrollen (aflæst fra Kaplan-Meier kurverne). Effektestimerne stammer fra subgruppen med RET-M918T-mutation (som udgør ca. 75 % af patienterne med RET-forandring), da der ikke findes estimer fra den samlede gruppe med kendt RET-forandring.

### *Ansøgers justerede analyse*

Nedenstående figur viser de justerede og ujusterede Kaplan-Meier kurver for OS i ansøgers analyse.



[Redacted text]

[Redacted text]





### *Samlet vurdering*

Den samlede værdi for OS kan ikke kategoriseres, pga. manglende komparativt datagrundlag og generelt umodne data for selpercatinib. Fagudvalget vurderer, at den justerede analyse indikerer, at selpercatinib medfører en længere overlevelse end cabozantinib, hvilket kommer til udtryk i både 24-måneders OS-raten og hazard ratio. Fagudvalget bemærker, at OS er svært at anvende som effektmål ved denne sygdom, fordi overlevelsen ved denne sygdom generelt er lang, og flertallet vil få tilbudt flere behandlingslinjer efter progression. Desuden er der stor usikkerhed om effektestimaterne for selpercatinib pga. umodne dataestimater.

### **Livskvalitet**

Ansøger har ikke opgjort data for effektmålet, som efterspurgt i protokollen. For selpercatinib er der i stedet indsendt en opgørelse over, hvor mange patienter der oplever en forbedring på minimum 10 point på EORTC QLQ-C30 'global health scale' [REDACTED]

[REDACTED] Ansøger har dog ikke indsendt data for de resterende patienter, og det er uvist, om de oplevede mindre stigninger, ingen ændringer eller fald i livskvaliteten.

Der er ikke opgjort data ved EORTC QLQ-C30 for cabozantinib.

Værdien ift. livskvalitet kan ikke kategoriseres. Fagudvalget kan ikke vurdere, om selpercatinib samlet set medfører klinisk relevante ændringer i patienternes livskvalitet, da der kun foreligger data for de patienter, der oplevede en stigning på minimum 10 point, mens det er uvist, hvordan de resterende patienter blev påvirket.

### **Objektiv responsrate (ORR)**

Ved selpercatinib havde 99 ud af 143 patienter (69,2 %) et objektivi respons. Af disse havde 6 patienter (4,2 %) et komplet respons og 93 patienter (65,0 %) et partielt respons. Af de resterende 44 patienter havde 31 stabil sygdom, 2 havde sygdomsprogression som bedste scanningsresultat, og 7 kunne ikke vurderes.

Ved cabozantinib havde 34 ud af 107 patienter med RET-forandring (32 %) et objektivi respons (alle partielt respons), mens ingen patienter havde objektivi respons i kontrolgruppen.

Værdien ift. ORR af selpercatinib kan ikke kategoriseres overfor cabozantinib. Fagudvalget vurderer, at ORR er høj ved selpercatinib, og lægger vægt på, at 6 patienter (ca. 4 %) havde komplet respons, hvilket ikke er set i tidligere studier af multikinasehæmmere ved RET-forandret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen.

### **Progressionsfri overlevelse (PFS)**

#### *Deskriptiv gennemgang*

Median PFS var ikke nået (20 måneder; ikke nået) for patienter behandlet med selpercatinib efter en median opfølgningstid på 13,9 måneder.



For cabozantinib var median PFS 13,8 måneder overfor 4,6 måneder i placebokontrollen for patienter med kendt RET-forandring.

*Ansøgers justerede analyse*

Nedenstående figur viser de justerede og ujusterede Kaplan-Meier kurver for PFS i ansøgers analyse.



**Figur**

5-1: [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

*Samlet vurdering*

Den samlede værdi ift. PFS kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at både den deskriptive sammenligning og ansøgers justerede analyser indikerer, at selpercatinib medfører en klinisk relevant længere PFS end cabozantinib.



## Uønskede hændelser

*Andelen af patienter, der oplever minimum én uønsket hændelse af grad 3-4*

Fagudvalget har anvendt sikkerhedspopulationen i EPAR for patienter med medullær kræft i skjoldbruskkirtlen, der har modtaget minimum én dosis selpercatinib (n = 315). I denne population oplevede 59,7 % minimum én uønsket hændelse af grad 3-4.

For cabozantinib oplevede 69 % af patienterne minimum én uønsket hændelse af grad 3-4 overfor 33 % af patienterne i placebokontrollen.

Andelen af grad 3-4 uønskede hændelser kan variere betragteligt mellem studier og patientpopulationer. Derfor kan fagudvalget ikke vurdere, om der er forskelle mellem selpercatinib og cabozantinib.

*Deskriptiv gennemgang af bivirkningsprofilerne*

Specifikt for populationen med medullær kræft i skjoldbruskkirtlen angives i EPAR'en, at 15 patienter (4,8 %) ophørte behandlingen med selpercatinib pga. uønskede hændelser. 8 patienter (2,4 %) oplevede en uønsket hændelse, der førte til død, men ingen af disse blev vurderet at være relateret til selpercatinib. Bivirkningsprofilen for selpercatinib i øvrigt er beskrevet i afsnit 5.1.4

For cabozantinib oplevede 35 patienter (16 %) uønskede hændelser, der medførte behandlingsstop, mens 17 patienter (7,9 %) oplevede en uønsket hændelse, der førte til død. 9 (4,2 %) af disse blev vurderet at være relateret til cabozantinib.

De mest almindelige uønskede hændelser af grad 3-4 for cabozantinib var diarré (15,9 %), hånd-fod-hudreaktion (12,6 %), træthed (9,3 %), hypertension (8,4 %), asteni (5,6 %), vægttab (4,7 %) og nedsat appetit (4,7 %).

Samlet set kan selpercatinibs værdi ift. uønskede hændelser overfor cabozantinib ikke kategoriseres.

Fagudvalget vurderer, at selpercatinib har en mere gunstig bivirkningsprofil end cabozantinib. Dette bygger på, at uønskede hændelser sjældent fører til behandlingsstop ved selpercatinib, samt at selpercatinibs bivirkninger er reversible og kan behandles.

### 5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Den samlede værdi af selpercatinib sammenlignet med cabozantinib til patienter med RET-forandret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder grundet manglende komparative data.

Fagudvalget er bekendt med, at der pågår et fase III randomiseret kliniske studie af selpercatinibs effekt som førstelinjebehandling af patienter med RET-forandret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen, som vil kunne bidrage med stærkere evidens for selpercatinibs effekt (LIBRETTO-531/NCT04211337). Data herfra forventes dog tidligst i 2025.

I den nuværende vurdering har fagudvalget foretaget en deskriptiv sammenligning af effektestimaterne, fra et ukontrolleret studie selpercatinib med et fase III-randomiseret



studie for cabozantinib, og har desuden anvendt en justeret indirekte sammenligning af selpercatinib og cabozantinib som supplerende datagrundlag. Fagudvalget finder, at de ikke-komparative data indikerer, at selpercatinib er mere effektivt og mindre bivirkningstungt end cabozantinib, fordi:

- Selpercatinib viser længere PFS end cabozantinib. Fagudvalget vurderer, at forskellen er klinisk relevant.
- ORR er dobbelt så høj for selpercatinib som for cabozantinib (69 % overfor 32 %), og enkelte patienter behandlet med selpercatinib havde komplet respons.
- Data, om end meget usikre, indikerer at selpercatinib muligvis kan medføre længere overlevelse.
- Væsentlig færre patienter ophørte behandling med selpercatinib pga. uønskede hændelser i forhold til cabozantinib, og bivirkningerne forbundet med selpercatinib er reversible og kan behandles.

### 5.3 Klinisk spørgsmål 3

Klinisk spørgsmål 3 er:

Hvilken værdi har selpercatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi for voksne med avanceret RET-forandret NSCLC, der er progredieret efter behandling med checkpoint-inhibitor immunterapi?

#### 5.3.1 Litteratur

I Medicinrådets protokol for vurdering af selpercatinib er der angivet flere søgestrengte til klinisk spørgsmål 3 [32]. Dette skyldtes, at fagudvalget forventede, at ansøger ikke ville kunne finde kliniske studier af komparatoren, der stemmer overens med populationen i det kliniske spørgsmål. For at opnå det bedst mulige sammenligningsgrundlag opfordrede fagudvalget ansøger til at udføre en sammenligning af data for selpercatinib med observationelle data fra patienter med kendt RET-forandring og/eller patienter, der tidligere havde modtaget immunterapi og dernæst modtog kemoterapi. Formålet med dette var at få indblik i betydningen af henholdsvis RET-forandringer og tidligere behandling med checkpoint inhibitor-immunterapi for effekten af platinbaseret kemoterapi. Derudover ønskede fagudvalget en sammenligning med platinbaseret kemoterapi ud fra randomiserede kliniske studier, hvor platin-baseret kemoterapi var undersøgt som førstelinjebehandling, for at få et mere solidt estimat af effekten af platinbaseret kemoterapi baseret på prospektive studier. I denne søgning har ansøger, efter konsultation med fagudvalget, valgt at definere platinbaseret kemoterapi som carbo- eller cisplatin i kombination med vinorelbin eller pemetrexed. I dansk klinisk praksis behandles de fleste patienter med carboplatin i kombination med vinorelbin, men fagudvalget forventer, at de ovennævnte kombinationer medfører en sammenlignelig effekt.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengene fra protokollen og har fundet ét studie, der undersøger effekten af selpercatinib i RET-forandret NSCLC (LIBRETTO-001) [35].



Derudover har ansøger fundet seks artikler, der omhandler retrospektive studier af effekten af kemoterapi ved enten RET-forandret NSCLC eller i patienter med NSCLC, der tidligere er behandlet med checkpoint inhibitor-immunterapi (Tabel 5-8). Medicinrådet bemærker, at studierne Shen et al. [36] og Tan et al. [37] blev anvendt ved klinisk spørgsmål 4 af ansøger. Medicinrådet vurderer dog, at disse studier egner sig bedre til at besvare klinisk spørgsmål 3, og derfor fremgår de af tabellen nedenfor.

**Table 5-8. Oversigt over litteratur til at besvare klinisk spørgsmål 3, hvor patienter har kendt RET-fusion og/eller tidligere har modtaget behandling med checkpoint inhibitor-immunterapi**

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Studietype, Intervention og eventuel komparator	Median opfølgningstid for primært endepunkt
Drilon et al. 2020 [35]  EPAR [27] og produktresumé for selpercatinib [28]	LIBRETTO -001	NCT03157128	Subgruppe af patienter med RET-forandret NSCLC, hvoraf alle tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi og halvdelen yderligere med check point inhibitor-immunterapi.	Ikke-kontrolleret, fase I/II.  Selpercatinib.	13,9 måneder (PFS i største datasæt)
<b>Studier med kendt RET-forandring</b>					
Gautschi et al. 2017 [17]	-	-	RET-forandret NSCLC, størstedelen med avanceret ikke-planocellulær histologi.	Observationelt studie. Platinbaseret kemoterapi som førstelinje behandling.	Ikke angivet
Shen et al. 2020 [36]	-	-	RET-forandret NSCLC behandlet med pemetrexed og/eller platinbaseret kemoterapi. Langt overvejende asiatisk.	Observationelt studie. Platin i kombination med pemetrexed, som førstelinje-behandling.	Ikke angivet



Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Studietype, Intervention og eventuel komparator	Median opfølgningstid for primært endepunkt
Tan et. al 2020 [37]	-		RET-forandret NSCLC, der har modtaget forskellige behandlingsregimer, bl.a. pemetrexed-baseret kemoterapi. Langt overvejende asiatick.	Observationelt studie. Platin i kombination med pemetrexed, hovedsageligt som førstelinje behandling.	20,3 måneder
<b>Studier af platinbaseret kemoterapi efter progression på checkpoint inhibitor-immunterapi</b>					
Bersanelli et al. 2020 [38]	-	-	Avanceret NSCLC, der er progredieret under eller efter førstelinjebehandling med checkpoint inhibitor-immunterapi, og som efterfølgende har modtaget kemoterapi.	Observationelt studie. Platinbaseret kemoterapi.	10,7 måneder fra opstart på kemoterapi.
Metro et al. 2019 [39]	-	-	Avanceret NSCLC, der er progredieret under eller efter behandling med checkpoint inhibitor-immunterapi, og som efterfølgende har modtaget kemoterapi. Patienter havde ikke EGFR eller ALK mutation.	Observationelt studie. Platinbaseret kemoterapi.	5,7 måneder efter progression på checkpoint inhibitor-immunterapi.



Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Studietype, Intervention og eventuel komparator	Median opfølgningstid for primært endepunkt
Park et. al 2018 [40]	-	-	Avanceret NSCLC, der er progredieret under eller efter behandling med checkpoint inhibitor-immunterapi, og som efterfølgende har modtaget kemoterapi.	Observationelt studie. Platin-baseret kemoterapi.	Ikke angivet

LIBRETTO-001 er beskrevet overordnet i afsnit 5.1.1. Subgruppen af patienter med RET-forandret NSCLC er alle tidligere behandlet med platinbaseret kemoterapi, og godt halvdelen har yderligere været behandlet med checkpoint inhibitor-immunterapi (sekventielt eller i kombination). Subgruppen indeholder 105 patienter i det primære analysesæt og 214 ved data cut-off i marts 2020. Denne patientgruppe er velegnet til at estimere effekten af selpercatinib for klinisk spørgsmål 3. Dog er populationen i LIBRETTO-001 generelt tungere behandlet end populationen i det kliniske spørgsmål, da alle patienterne i LIBRETTO-001 i forvejen er behandlet med platinbaseret kemoterapi. Dette kan medføre mere konservative effektestimater for selpercatinib.

Ansøger har fundet tre studier, hvor RET-status er kendt (Gautschi et al. [17], Shen et al. [36] og Tan et al. [37]). Alle tre studier er retrospektive og indeholder data fra patienter behandlet med platinbaseret kemoterapi, men disse patienter var ikke tidligere behandlet med checkpoint inhibitor-immunterapi, og størstedelen af patienterne modtog platinbaseret kemoterapi i første behandlingslinje. Derved er effekten af kemoterapien i disse studier muligvis overestimeret i forhold til populationen i det kliniske spørgsmål. Studierne er dog den bedste mulighed for at estimere den prædiktive betydning af RET-status for effekten af platinbaseret kemoterapi.

Gautschi et al. rapporterer data fra det globale RET-Registry (GLORY). Dette indeholder data fra 29 centre fordelt over 12 lande i Europa, Asien og USA. Studiet indeholder data fra i alt 165 patienter med RET-forandret NSCLC, hvoraf 84 har modtaget platinbaseret kemoterapi. Ingen af patienterne modtog selektive RET hæmmere, men 55 af de 165 patienter modtog multikinasehæmmer på et tidspunkt i behandlingsforløbet.

Shen et al. rapporterer data fra 10 hospitaler i Kina. Data fra patienternes behandlinger med kemoterapi og targeterede lægemidler blev indsamlet og patienter med RET-forandringer blev identificeret retrospektivt. Studiet indeholder 22 patienter, der blev behandlet med pemetrexed, og for 19 af disse var det i kombination med carbo- eller cisplatin.



Tan et al. indeholder 64 patienter i Singapore med RET-forandret NSCLC, hvoraf 38 blev behandlet med platinbaseret kemoterapi i kombination med pemetrexed.

De tre andre retrospektive studier indeholder patienter, der tidligere er progredieret efter behandling med checkpoint inhibitor-immunterapi, men RET-status kendes ikke i disse patienter.

Bersanelli et al. rapporterer data fra 20 behandlingscentre i Italien. Studiet indeholder 342 patienter i alt, hvoraf 67 modtog platinbaseret kemoterapi som den første behandlingslinje efter progression på checkpoint inhibitor-immunterapi.

Metro et al. rapporterer data fra 14 centre fra Europa. Studiet indeholder 172 patienter med PD-L1 > 50 %, hvoraf 31 modtog platinbaseret kemoterapi efter progression fra behandling med pembrolizumab.

Park et al. rapporterer data fra et center i Sydkorea. Studiet indeholder 309 patienter, men kun 24 af disse modtog platinbaseret kemoterapi efter progression på checkpoint inhibitor-immunterapi, og størstedelen modtog dette i senere behandlingslinjer.

Udvalgte baselinekarakteristika for patienterne i registerstudierne overfor LIBRETTO-001 er vist i tabellen nedenfor.





**Tabel 5-9. Udvalgte baselinekarakteristika for populationen i LIBRETTO og registerstudierne, hvor patienter har kendt RET-fusion og/eller tidligere har modtaget behandling med checkpoint inhibitor-immunterapi**

		LIBRETTO-001	Gautschi et al.	Shen et al.	Tan et al.	Bersanelli al.	Metro et al.	Park et al.
Patientantal	I studiet	214	165	62	64	342	42	73
	I relevant arm	214	84	22	38	67	31	24
Alder, median (rækkevidde)		62 (23-81)	61 (28-89)	59 (ikke angivet)	62 (25-85)	66 (34-86)	64 (19-84)	60 (35-83)
Køn (kvinde)		57 %	52 %	47 %	56 %	39 %	36 %	32 %
Ikke-planocellulær histologi (%)		86 %	98 %	100 %	95 %	68 %	69 %	60 %
Ryge-historik	Aldrig	68 %	63 %	60 %	69 %	Ikke angivet	10 %	43 %
	Tidligere eller nuværende	32 %	37 %	40 %	31 %	Ikke angivet	90 %	57 %
ECOG PS	0 - 1	98 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	76 %	57 %	81 %
	2	2 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	23 %	43 %	19 %
Sygdomsstadie IV		92 %	72 %	71 %	78 %	71 %	Ikke angivet	Ikke angivet



Der er væsentlige forskelle i baselinekarakteristika mellem populationerne:

- Der er væsentlig flere patienter, der aldrig har røget i populationerne med RET-forandring, hvilket korrelerer med en væsentlig bedre prognose.
- Patienterne i LIBRETTO har alle tidligere modtaget minimum én behandlingslinje (platinbaseret kemoterapi), mens patienterne i studierne med kendt RET-forandring modtog platinbaseret kemoterapi i første linje.
- Der er næsten ingen patienter med ECOG-performance score på 2 i LIBRETTO, hvorimod 20-40 % af patienterne havde PS = 2 i registerstudierne omhandlende patienter, der tidlige var behandlet med immunterapi. Patienter med ECOG-performance score 2 har generelt en dårligere prognose.
- Næsten alle patienter med RET-forandring havde ikke-planocellulær NSCLC, hvilket kun gjaldt 60-70 % i registerstudierne omhandlende patienter, der tidlige var behandlet med immunterapi. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC har generelt en bedre prognose.
- To af de retrospektive studier med kendt RET-forandring (Shen et al. og Tan et al.) er hovedsageligt baseret på en asiatisk population, hvilket korrelerer en bedre prognose.

Derudover indeholder alle seks retrospektive studier meget få patienter, der modtog en relevant behandling i forhold til hvad Medicinrådet efterspurgte i protokollen (19-84), og effektestimaterne er derfor behæftet med stor usikkerhed.

Ansøger har suppleret datagrundlaget med en søgning efter randomiserede kliniske studier, hvor platinbaseret kemoterapi er undersøgt i patienter, der ikke tidligere er behandlet med platin, som efterspurgt af fagudvalget. Ansøger har fundet ti artikler, der beskriver data fra syv randomiserede kliniske studier, hvori effekten af platinbaseret kemoterapi undersøges som første behandlingslinje. Fagudvalget har desuden tilføjet to fuldtekstartikler, der referer fra ét klinisk studie (KEYNOTE-024) (Tabel 5-10).

**Tabel 5-10. Oversigt over litteratur til at besvare klinisk spørgsmål 3, hvor effekten af platinbaseret kemoterapi som førstelinjebehandling undersøges i randomiserede kliniske studier**

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Studietype, Intervention og eventuel komparator	Median opfølgningstid for primært endepunkt
Awad et al. 2021 [41]	KEYNOTE-021	NCT02039674	Patienter med stadie IIIb-IV NSCLC uden ALK eller EGFR-mutation.	Fase II, RCT. Pembrolizumab plus pemetrexed og carboplatin overfor pemetrexed og carboplatin.	49,4 måneder (median tid fra randomisering til data seneste cut-off)
Borghaei et al. 2019 [42]			Størstedelen med ikke-planocellulær histologi.		
Langer et al. 2016 [43]					



Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Studietype, Intervention og eventuel komparator	Median opfølgningstid for primært endepunkt
Gadgeel et al. 2020 [44] Garassino et al. 2020 [45]	KEYNOTE-189	NCT02578680	Patienter med stadie IV-ikke-planocellulær NSCLC uden ALK eller EGFR-mutation.	Fase III, RCT. Pembrolizumab plus pemetrexed og carbo- eller cisplatin overfor pemetrexed plus carbo- eller cisplatin.	18,7 måneder (OS)
Scagliotti et al. 2008 [46]	-	-	Patienter med stadie IIIb-IV NSCLC. Halvdelen havde ikke-planocellulær histologi. Studiet indeholder en analyse af subgruppen med ikke-planocellulær histologi og en analyse opdelt efter rygehistorik.	Fase III, RCT. Cisplatin plus pemetrexed overfor cisplatin plus gemcitabin.	Ikke angivet
Kim et al. 2012 [47]	Kyoto Thoracic Oncology Research Group Trial 0902	UMIN-CTR 000002451	Patienter med ikke-planocellulær NSCLC i stadie IIIb/IV.	Ikke-kontrolleret, Fase II. Carboplatin plus pemetrexed.	15,5 måneder
Manegold et al. 2000 [48]	-	-	Patienter med stadie IIIb-IV NSCLC. Halvdelen havde ikke-planocellulær histologi.	Ikke kontrolleret, Fase II. Cisplatin plus pemetrexed.	Ikke angivet



Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Studietype, Intervention og eventuel komparator	Median opfølgningstid for primært endepunkt
Ohe et al. 2007 [49]	FACS	-	Patienter med stadie IIIb-IV NSCLC. Omkring 75 % havde ikke-planocellulær histologi. Asiatisk population.	Fase III, RCT. Cisplatin plus irinotecan overfor carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, eller cisplatin plus vinorelbine.	Ikke angivet
Bennouna et al. 2014 [50]	NAVotrial 01	EudraCT: 2009-012001-19	Patienter med ikke-planocellulær NSCLC i stadie IIIb/IV.	Fase II, RCT. Vinorelbine plus cisplatin overfor pemetrexed plus cisplatin.	Ikke angivet
Reck et al. 2016 [51] Reck et al. 2019 [52]	KEYNOTE-024	NCT02142738	Patienter med stadie IV-NSCLC og PD-L1 udtryk > 50 %. Omkring 80 % havde ikke-planocellulær histologi.	Fase III, RCT. Pembrolizumab overfor cisplatin eller carboplatin plus pemetrexed eller gemcitabine.	25,2 måneder (OS)

De inkluderede studier er meget heterogene, fra små ikke-kontrollerede fase II-studier (eksempelvis Manegold et al. [48]) til store fase III-randomiserede studier (eksempelvis Scagliotti et al. [46] og KEYNOTE-189 [44,45]).

KEYNOTE-021 var et randomiseret, ublindt fase 2-studie af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til førstelinjehandling af uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC. Studiet indeholdt en kohorte (kohorte G) med 63 patienter i kontrolarmen, som blev behandlet med platinbaseret kemoterapi. Studiet rapporterer data fra alle relevante effektmål undtagen livskvalitet. Den endelige analyse af OS og PFS er publiceret i Awad et al. [41].

KEYNOTE-189 var et randomiseret, dobbeltblindt fase III-studie, hvor pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi blev sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til førstelinjehandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC. Studiet indeholdt 206 patienter i kontrolarmen, som blev behandlet med platinbaseret kemoterapi. Studiets relevante effektmål var overlevelse (OS), behandlingsophør grundet bivirkninger, progressionsfri overlevelse (PFS) og bivirkninger af grad 3-5, som rapporteres i Gadgeel et al. [44], og livskvalitet vha. EORTC QLQ-C30, som rapporteres i Garassino et al. [45].



Scagliotti et al. rapporterer data fra et fase III-randomiseret studie, hvor patienterne modtog cisplatin i kombination med enten pemetrexed eller gemcitabin til førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC. Den relevante behandlingsarm (cisplatin i kombination med pemetrexed) indeholdt 862 patienter, hvoraf 436 havde ikke-planocellulær histologi. OS- og PFS-data er tilgængelige for denne subpopulation. Studiets primære effektmål var OS, mens PFS, ORR og uønskede hændelser var sekundære effektmål.

Kim et al. rapporterer data fra et ikke-kontrolleret fase II-studie i Japan, hvor 49 patienter med uhelbredelig NSCLC blev behandlet i første linje med carboplatin i kombination med pemetrexed, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. Studiets primære effektmål var ORR, mens OS, PFS og uønskede hændelser var sekundære effektmål.

Manegold et al. rapporterer data fra et ikke-kontrolleret multicenter, fase II-forsøg, hvor 36 patienter med uhelbredelig NSCLC blev behandlet med cisplatin i kombination med pemetrexed. Patientpopulationen var delt lige mellem patienter med planocellulær og ikke-planocellulær histologi, og der blev ikke rapporteret data specifikt for populationen med ikke-planocellulær NSCLC. Studiets primære effektmål var ORR, mens OS og PFS var sekundære effektmål.

Ohe et al. rapporterer data fra FACS, som var et randomiseret, fire-armet fase III-studie udført i Japan, hvor carboplatin i kombination med paclitaxel, cisplatin i kombination med gemcitabin og cisplatin i kombination med vinorelbin blev sammenlignet med cisplatin i kombination med irinotecan. Den relevante behandlingsarm (cisplatin i kombination med vinorelbin) indeholdt 145 patienter. Studiets primære effektmål var OS, mens ORR og tid-til-progression, sikkerhed og livskvalitet var sekundære effektmål.

Bennouna et al. rapporterer fra NAVotrial, som var et randomiseret fase II-studie, hvor patienter blev randomiseret 1:2 til enten cisplatin i kombination med pemetrexed (51 patienter) eller cisplatin i kombination med vinorelbin (100 patienter). Studiets primære effektmål var sygdomskontrolrate (objektivt respons plus stabil sygdom), mens ORR, OS, PFS og sikkerhed var sekundære effektmål.

KEYNOTE-024 var et randomiseret fase III-studie, som blev tilføjet af fagudvalget, da dette studie undersøger effekten af pembrolizumab overfor platinbaseret kemoterapi i patienter med PD-L1-udtryk > 50 %. Studiets primære effektmål var PFS, mens OS, ORR og sikkerhed var sekundære effektmål. Reck et al. 2016 rapporterer data for PFS og ORR [51], mens Reck et al. 2019 rapporterer data for OS og sikkerhed med længere opfølgningstid [52].

Der er flere forskelle i baselinekarakteristika mellem studierne, der vanskeliggør en sammenligning. Nogle af de varierende baselinekarakteristika med prognostisk betydning er vist nedenfor (Tabel 5-11).



**Table 5-11. Udvalgte baselinekarakteristika for populationen i LIBRETTO og studierne af første linje kemoterapi**

		LIBRETTO-001	KEYNOTE-21	KEYNOTE-189	Scagliotti et al.	Kim et al.	Manegold et al.	Ohe et al.	NAVotrial01	KEYNOTE-024
Patientantal i relevant arm		184* (218)	63	206	862	49	36	145	100	151
Alder, median (rækkevidde)		62 (23-81)	66 (37-80)	64 (34-84)	61 (29-83)	63 (41-74)	58 (26-73)	61 (28-74)	61 (38-75)	66 (38-85)
Køn (kvinde)		57 %	59 %	47 %	30 %	41 %	19 %	30 %	38 %	37 %
Ikke-planocellulær histologi (%)		86 %**	97 %	96 %	51 %	98 %	47 %	75 %	88 %	82 %
Ryge-historik	Aldrig	68 %	25 %	12 %	15 %	49 %	Ikke angivet	Ikke angivet	60 %	13 %
	Tidligere eller nuværende	32 %	75 %	88 %	73 %	51 %			40 %	87 %
	Ukendt	0 %	0 %	0 %	12 %	0 %			0 %	0 %
Sygdoms-stadie	IIIb	5,4 %	2 %	0 %	23,8 %	20 %	50 %	18 %	8 %	0 %
	IV	92 %	98 %	100 %	76,2 %	80 %	50 %	82 %	88 %	100 %

\* Baselinekarakteristika for patienterne i LIBRETTO-001 er fra analysesættet ved data cut off i december 2019 med 184 patienter, som er publiceret i EPAR. Der er ikke publiceret baselinekarakteristika for populationen ved data cut-off i marts 2020, hvor 218 patienter var inkluderet. \*\* Tumorhistologier er ikke opgivet for datasættet med 184 patienter, men kun for de 105 patienter i det primære analysesæt i Drilon et al. [35].



De største forskelle mellem studierne er:

- Patienterne i LIBRETTO har alle tidligere modtaget minimum én behandlingslinje (platinbaseret kemoterapi), mens patienterne i alle andre studier ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for uhelbredelig NSCLC.
- Væsentlige forskelle i andelen af patienter, der er tidligere eller nuværende rygere, hvor populationen i LIBRETTO-001 er karakteriseret ved, at 68 % aldrig har røget. I de største studier af kemoterapi har 88 % (KEYNOTE-189) og 73 % (Scagliotti et al.) røget. Sammenhængen mellem rygestatus og prognose fremgår bl.a. i Scagliotti et al., hvor subgruppen af ikke-rygere har en signifikant længere median overlevelse (15,9 måneder overfor 10,3 måneder) [46].
- Forskelle i andelen af patienter, der har ikke-planocellulær NSCLC. Dette varierer fra 50 % til næsten 100 %. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC har generelt en bedre prognose.
- Forskelle i kønsfordelingen, hvor knap 60 % er kvinder i LIBRETTO-001 og KEYNOTE-021, mens det gælder 18-47 % i de andre studier.

### 5.3.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har indsendt data fra de ovennævnte studier for effektmålene, OS, PFS, ORR og uønskede hændelser. Data for livskvalitet for selpercatinib er dog opgjort på en anden måde end defineret i protokollen. Pga. forskellene mellem studierne har ansøger ikke lavet en statistisk sammenligning, men har i stedet foretaget en deskriptiv sammenligning af data fra de enkelte studier.

Medicinrådet er enige i ansøgers tilgang. Manglen på kontrolarm i LIBRETTO-001 og studieforskellene medfører, at der ikke kan laves en meningsfuld statistisk sammenligning. Fagudvalget udfører derfor en deskriptiv sammenligning af selpercatinib med platinbaseret kemoterapi ud fra tre komparatorgrupper:

- Patienter med RET-forandring (overfor Gautschi et al., Shen et al. og Tan et al.).
- Patienter, der tidligere er progredieret under eller efter behandling med checkpoint inhibitor-immunterapi (Park et al., Metro et al. og Bersanelli et al.).
- Patienter, der er behandlet med førstelinje kemoterapi i prospektive kliniske studier.

Fagudvalget sammenligner effekten af selpercatinib med et samlet kontrolestimat fra hver af de tre ovenstående grupper, som er fremkommet ved at tage medianen af effektestimaterne fra de enkelte studier. Medicinrådet vurderer, at analysen skal tages med store forbehold, pga. forskellene mellem studierne.

Fagudvalget anvender studiedata fra LIBRETTO-001 baseret på længst mulig opfølgningstid og størst mulige patientgrupper. Dette findes i EPAR'en for alle effektmål bortset fra livskvalitet [27]. EPAR'en indeholder data for uønskede hændelser for flere populationer. Fagudvalget vælger at anvende kvantitative data fra den samlede



population af patienter med RET-forandret NSCLC, der har modtaget minimum én dosis selpercatinib (n = 345), mens fagudvalget, ved den deskriptive gennemgang, anvender data fra den samlede sikkerhedspopulation på tværs af indikationer i LIBRETTO-001.

### 5.3.3 Evidensens kvalitet

Da vurderingen af selpercatinib er baseret på en deskriptiv sammenligning med platinbaseret kemoterapi, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen.

Forskellene i studiepopulationerne samt manglen på kontrolarm medfører, at Medicinrådet vurderer evidensens kvalitet som meget lav.

Fagudvalget er bekendt med, at der pågår et fase III randomiseret kliniske studie af selpercatinibs effekt overfor platinbaseret kemoterapi alene eller i kombination med pembrolizumab, som førstelinjebehandling af patienter med RET-forandret ikke-planocellulær NSCLC (LIBRETTO-431/NCT04194944). Dette studie vil kunne bidrage med stærkere evidens for selpercatinibs effekt, men data herfra forventes tidligst i 2024.

### 5.3.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår effektestimaterne fra LIBRETTO-001 og de samlede kontrolestimater fremkommet ved at tage medianen af effektestimaterne fra de enkelte studier. Effektmålene fra de enkelte studier i komparatorgrupperne fremgår i Tabel 11-1 i Bilag 1. Skemaet indeholder ikke estimater af absolutte eller relative forskelle mellem selpercatinib og komparatorerne, da datagrundlaget ikke muliggør sådanne sammenligninger. Værdien af selpercatinib **kan derfor ikke kategoriseres** vha. Medicinrådets metoder for nogen af effektmålene.





**Tabel 5-12. Resultater for klinisk spørgsmål 3**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Selpercatinib (LIBRETTO-001)	Kemoterapi ved RET-forandret NSCLC – samlet kontrol	Kemoterapi efter immunterapi - samlet kontrol	Førstelinje kemoterapi fra RCT - samlet kontrol
			Median (range)	Median (range)	Median (range)	Median (range)
			n = 218 / 345*/23**	3 studier, n = 19-84	3 studier, n = 24-67	8 studier, n = 36-862
Samlet overlevelse (OS)	Median OS (3 måneder)	Kritisk	Ikke nået (25,7; ikke nået)	26,4 måneder (24,8-37,7)	9,7 måneder (8,4-10,9)	11,6 måneder (10,2-24,3)
	OS-rate ved 24 måneder (5 %-point)		67,3 % (55,4; 76,7)	60 % (kun ét estimat)	Ikke angivet	29,9 % (15-51)
Livskvalitet	EORTC-QLQ-C30. Gennemsnitlig ændring i post-basislinje relativt til basislinjen (10 point)	Kritisk	Ikke opgivet som efterspurgt i protokollen	Ikke angivet	Ikke angivet	-2,6 point (kun ét estimat)
Objektiv responsrate (ORR)	Andel, der opnår komplet eller partielt respons (15 %-point)	Vigtig	56,9 % (50,0; 63,6)	51 % (50-54)	42,9 % (22,8-66,7)	31,8 % (19,4-51)
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS (3 måneder)	Vigtig	19,3 måneder (16,5; ikke nået)	7,7 måneder (4,9-7,7)	4,5 måneder (4,5-4,9)	5,7 måneder (4,1-9,9)



Uønskede hændelser	Andel, der oplever en eller flere uønskede hændelser af grad 3-4 (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	61,2 %*	Ikke angivet	Ikke angivet	66,8 % (kun ét estimat)
	Deskriptiv gennemgang		Se gennemgang	Ikke angivet	Ikke angivet	Se gennemgang
CNS-progression	Median tid til CNS-progression (3 måneder)	Vigtig	9,36 måneder (6,7; 12,1)**	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet

### Konklusion

**Samlet kategori for lægemidlets værdi** Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at selpercatinib kan være mere effektivt end platinbaseret kemoterapi, bl.a. pga. effekt på CNS-metastaser. Selpercatinib er mindre bivirkningstungt end platinbaseret kemoterapi. Vurderingen af effekten vanskeliggøres af sammenhængen mellem RET-status og gunstige prognostiske faktorer.

**Kvalitet af den samlede evidens** Meget lav

\* Data stammer fra EPAR, hvilket inkluderer 345 patienter med RET-forandret NSCLC, der alle er behandlet med minimum én dosis selpercatinib (sikkerhedspopulation). \*\*LIBRETTO-001 indeholder 23 patienter med målbare CNS-metastaser ved baseline. Resultatet for effektmålet er angivet som responsvarighed for CNS-metastaser i stedet for tid til CNS-progression.



### Samlet overlevelse (OS)

Figuren viser en oversigt over median OS for selpercatinib samt medianen af studieestimerne for de tre komparatorgrupper.



**Figur 5-2: Samlede estimater for selpercatinib og platinbaseret kemoterapi i forhold til median overlevelse. De vandrette streger viser medianerne, fejllinjerne viser 95 % konfidensinterval omkring medianen for selpercatinib, og prikkerne viser estimerne fra de enkelte studier, der indgår i komparatorgrupperne.**

Patienterne behandlet med selpercatinib havde en median overlevelse, der ikke var nået (25,7 måneder; ikke nået) ved en median opfølgningstid på 14,3 måneder. Median OS for komparatorgrupperne var henholdsvis 26,4 måneder (24,8-37,7), 9,7 måneder (8,4-10,9) og 11,6 måneder (10,2-24,3) for grupperne, RET-forandring, tidligere immunterapi og førstelinje RCT.

Overlevelseshraten ved 24-måneder er vist i figuren nedenfor.



**Figur 5-3: Samlede estimater for selpercatinib og platinbaseret kemoterapi i forhold til OS-raten ved 24 måneder. De vandrette streger viser punktestimerne, fejllinjerne viser 95 %**



**konfidensinterval omkring estimatet for selpercatinib, og prikkerne viser estimaterne fra de enkelte studier, der indgår i komparatorgrupperne.**

Patienterne behandlet med selpercatinib havde 24-måneders OS-rate på 67,3 % (55,4; 76,7). Estimaterne er dog meget usikre, da 81 % af patienterne er censurerede i analysen. Der fandtes kun estimater for komparatorgrupperne, RET-forandring og førstelinje RCT. For disse var OS-raten ved 24 måneder henholdsvis 60 % (ingen range, da den kun er angivet i Gautschi et al.) og 29,9 % (15-51).

Selpercatinibs værdi overfor platinbaseret kemoterapi ift. den samlede overlevelse kan ikke kategoriseres pga. manglende komparativt datagrundlag. Fagudvalget vurderer, at overlevelsen ved selpercatinib er længere end ved platinbaseret kemoterapi i patienter uden RET-forandring, men patienter med RET-forandring har formodentlig en bedre prognose end patienter uden. Effekten af selpercatinib i denne patientgruppe kan ikke entydigt skelnes fra effekten af platinbaseret kemoterapi på det nuværende datagrundlag. Fagudvalget bemærker dog, at overlevelsedata fra komparatorgruppen med RET-forandringer stammer fra førstelinjebehandling, hvorved komparatorestimatet sandsynligvis er overestimeret.

**Livskvalitet**

Ansøger har ikke opgjort data for effektmålet, som efterspurgt i protokollen. For selpercatinib er der i stedet indsendt en opgørelse over, hvor mange patienter der oplever enten en stigning eller et fald på minimum 10 point på EORTC QLQ-C30 'global health scale'

[REDACTED]

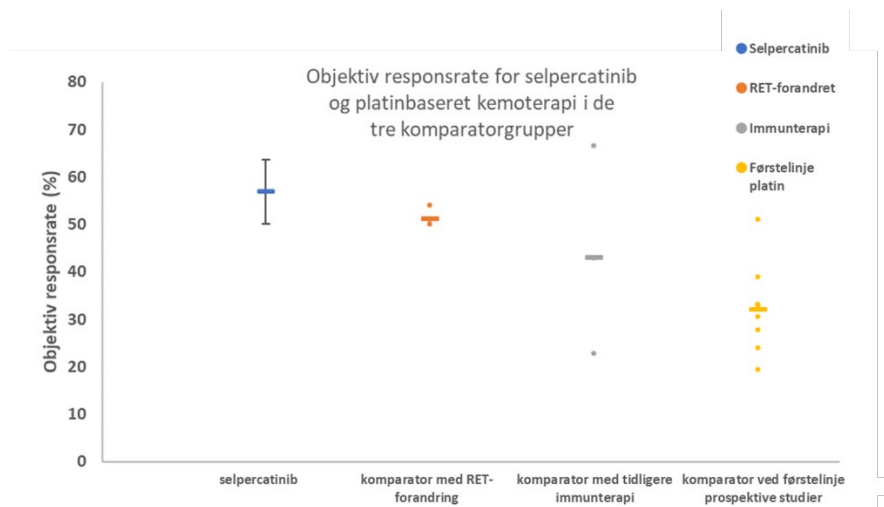
[REDACTED]. Ansøger har ikke indsendt data for de resterende patienter, og det er uvist, om de oplevede mindre stigninger, ingen ændringer eller mindre fald i livskvaliteten.

Kun ét studie på tværs af de tre komparatorgrupper rapporterer data for livskvalitet ved EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE-189 [45]). Her sås ingen klinisk relevante ændringer i forhold til baseline. Efter 12 uger var global health scoren på -2,6 (-5,8; 0,5) i forhold til baseline, og efter 21 uger var scoren -4,0 point (-7,7; 0,3)

Værdien ift. livskvalitet kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at data indikerer, at patienternes livskvalitet øges under behandling med selpercatinib. Fagudvalget lægger særlig vægt på, at omkring halvdelen af patienterne oplevede en klinisk relevant stigning på den overordnede 'global health scale', hvilket sjældent observeres ved studier af platinbaseret kemoterapi. Fagudvalget bemærker dog, at det er meget vanskeligt at vurdere livskvalitetsdata ud fra ikke-kontrollerede studier.

**Objektiv responsrate (ORR)**

Objektive responsrater for selpercatinib og komparatorgrupperne er vist i figuren nedenfor.



**Figur 5-4: Samlede estimater for seliperatinib og platinbaseret kemoterapi i forhold til objektiv responsrate. De vandrette streger viser punktestimaterne, fejllinjerne viser 95 % konfidensinterval omkring estimatet for seliperatinib, og prikkerne viser estimaterne fra de enkelte studier, der indgår i komparatorgrupperne.**

Ved seliperatinib havde 124 ud af 218 patienter (56,9 %) et objektivt respons. Af disse havde 9 patienter (4,1 %) et komplet respons og 115 patienter (52,8 %) et partielt respons. Af de resterende patienter havde 60 (27,5 %) stabil sygdom.

ORR i subgruppen af patienter fra LIBRETTO-001, der tidligere var behandlet med både platinbaseret kemoterapi og checkpoint inhibitor-immunterapi, var 67,2 % (53,7; 79), hvilket indikerer, at ORR for seliperatinib ikke er nævneværdigt påvirket af, om patienterne har modtaget begge behandlinger eller udelukkende platinbaseret kemoterapi.

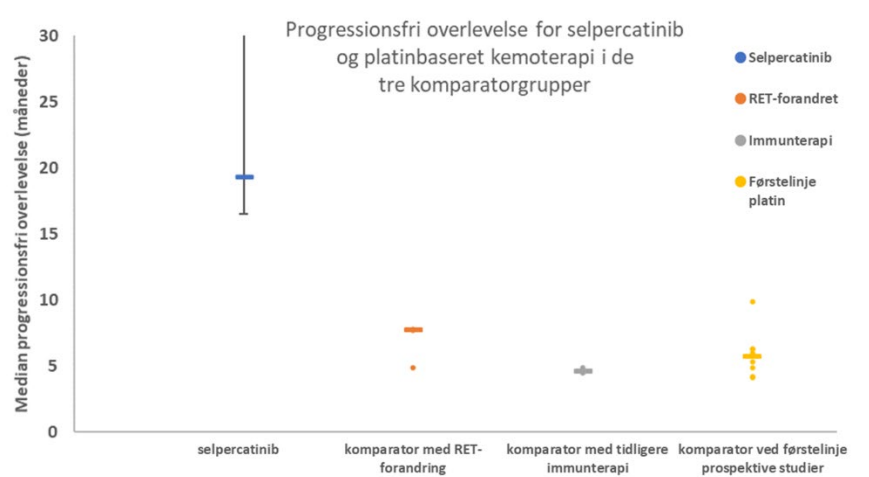
Den samlede ORR for seliperatinib var ikke markant forskellig fra kemoterapi i komparatorgrupperne, selvom der var store udsving mellem de enkelte studier. Her var median ORR henholdsvis 51 % (50-54), 42,9 % (22,8-66,7) og 31,8 % (19,4-51) for RET-forandring, tidligere immunterapi og førstelinje. Der var enkelte tilfælde af komplette respondere på tværs af studierne, men generelt var dette sjældent (0-3 %).

Seliperatinibs værdi overfor platinbaseret kemoterapi ift. ORR kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at responsraterne er høje både for seliperatinib og platinbaseret kemoterapi, men ud fra det forhåndenværende data er der ikke klinisk relevant forskel (defineret som en forskel på 15 %-point) på ORR mellem seliperatinib og platin-baseret kemoterapi hos patienter med RET-forandret NSCLC. Fagudvalget bemærker, at ORR kan være overestimeret i komparatorgruppen, da patienterne her ikke var tidligere behandlet, og data fra en lille subgruppe (48 patienter) fra LIBRETTO-001 indikerer, at ORR er endnu højere i patienter, der ikke tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi (85 %).



### Progressionsfri overlevelse (PFS)

Figuren viser en oversigt over median PFS for selpercatinib samt medianen af studieestimerne for de tre komparatorgrupper.



**Figur 5-5: Samlede estimater for selpercatinib og platinbaseret kemoterapi i forhold til median progressionsfri overlevelse. De vandrette streger viser medianerne, fejllinjerne viser 95 % konfidensinterval omkring medianen for selpercatinib, og prikkerne viser estimerne fra de enkelte studier, der indgår i komparatorgrupperne.**

Median PFS for selpercatinib var 19,3 måneder (16,5; ikke nået) med en median opfølgningstid på 13,6 måneder. For komparatorgrupperne var medianerne henholdsvis 7,7 måneder (4,9-7,8), 4,5 måneder (4,5-4,9) og 5,7 måneder (4,1-9,9) for grupperne, RET-forandring, tidligere immunterapi og førstelinje RCT.

Værdien af selpercatinib overfor platinbaseret kemoterapi ift. PFS kan ikke kategoriseres pga. manglende komparative data. Fagudvalget vurderer, at selpercatinib medfører en forlængelse af PFS på ca. 12 måneder, hvilket overstiger den fastsatte mindste klinisk relevante forskel (3 måneder), uagtet hvilken komparatorgruppe man sammenligner med.

### Uønskede hændelser

*Andelen af patienter, der oplever minimum én uønsket hændelse af grad 3-4*

Samlet set oplevede 61,2 % minimum én uønsket hændelse af grad 3-4 ved behandling med selpercatinib. Tallet er baseret på den samlede sikkerhedspopulation med RET-forandret NSCLC.

Ved platinbaseret kemoterapi oplevede 66,8 % minimum én uønsket hændelse i KEYNOTE-189. De andre studier i komparatorgrupperne har ikke rapporteret samlede estimater for grad 3-4 uønskede hændelser.

Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskelle mellem selpercatinib og platinbaseret kemoterapi, da andelen af grad 3-4 uønskede hændelser kan variere betragteligt mellem studier og patientpopulationer, bl.a. pga. forskelle i behandlingstidslængde.



#### *Deskriptiv gennemgang af bivirkningsprofilerne*

Specifikt for populationen med RET-forandret NSCLC oplevede 25 patienter behandlet med selpercatinib (7,2 %) uønskede hændelser, der medførte behandlingsstop. Ingen patienter døde, som følge af en uønsket hændelse relateret til selpercatinib, mens 13 patienter (3,8 %) oplevede en uønsket hændelse, der førte til død. Bivirkningsprofilen for selpercatinib i øvrigt er beskrevet i afsnit 5.1.4.

De hyppigste bivirkninger ved platinbaseret kemoterapi er hæmatologiske bivirkninger, heriblandt febril neutropeni. Derudover er kvalme, træthed, nyrepåvirkning, neuropati og påvirkning af slimhinder hyppige. Fagudvalget vurderer, at disse bivirkninger kan være generende for patienterne og påvirke deres daglige funktionsniveau. Visse af disse bivirkninger, såsom påvirkning af nyrerne og neuropati, kan være livslange. Fagudvalget gør opmærksom på, at behandling med kemoterapi ofte gives i serier, hvorfor de fleste bivirkninger vil være begrænset til en kortere periode. Det gælder dog ikke for nyrepåvirkning, neuropati og påvirkning af slimhinder.

Samlet set kan selpercatinibs værdi ift. uønskede hændelser overfor platinbaseret kemoterapi ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at selpercatinib er mindre bivirkningstungt end platinbaseret kemoterapi, baseret på bivirkningsprofilerne for de to stoffer og fagudvalgets kliniske erfaring med platinbaseret kemoterapi.

#### **CNS-progression**

Tid til CNS-progression er et vigtigt effektmål, da CNS-metastaser er hyppigt forekommende ved RET-forandret NSCLC. Effektmålet er ikke angivet, som defineret i protokollen. I stedet har ansøger angivet responsvarigheden efter målbart respons i CNS-metastaser for en lille subgruppe af patienter (se afsnit 5.3.4). Ud af 23 patienter med målbare CNS-metastaser, responderede de 20 på selpercatinib. Den CNS-specifikke responsvarighed var 9,36 måneder (6,7; 12,1) ved en median opfølgningstid på 13 måneder.

Der er ikke rapporteret data for CNS-progression for platinbaseret kemoterapi. Det er fagudvalgets erfaring, at platinbaseret kemoterapi sjældent har effekt på CNS-metastaser.

Selpercatinibs værdi ift. CNS-progression kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at selpercatinib, modsat platinbaseret kemoterapi, er aktivt overfor CNS-metastaser, men tager forbehold for det sparsomme datagrundlag.

#### **5.3.5 Fagudvalgets konklusion**

Den samlede værdi af selpercatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til patienter med RET-forandret NSCLC, der er progredieret efter behandling med checkpoint inhibitor-immunterapi, kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Fagudvalget er bekendt med, at der pågår et fase III randomiseret kliniske studie af selpercatinibs effekt overfor platinbaseret kemoterapi alene eller i kombination med pembrolizumab, som førstelinjebehandling af patienter med RET-forandret ikke-



planocellulær NSCLC (LIBRETTO-431/NCT04194944). Dette studie vil kunne bidrage med stærkere evidens for selpercatinibs effekt, men data herfra forventes tidligst i 2024.

Vurderingen på det nuværende datagrundlag vanskeliggøres af, at ingen af de tilgængelige studier af platinbaseret kemoterapi indeholder en population, der svarer til det kliniske spørgsmål. Fagudvalget har derfor sammenlignet data for selpercatinib med tre forskellige komparatorgrupper, hhv. registerstudier omhandlende patienter med RET-forandring, registerstudier omhandlende patienter, der modtog platinbaseret kemoterapi efter progression på checkpoint inhibitor-immunterapi og prospektive kliniske studier af førstelinje platinbaseret kemoterapi.

Baseret på det tilgængelige indirekte datagrundlag vurderer fagudvalget, at selpercatinib på nogle effektmål synes ligeværdigt med platinbaseret kemoterapi. Der er således ikke dokumenteret klinisk relevante forskelle på hverken OS eller ORR, når man sammenligner data for selpercatinib med registerstudierne, hvor patienterne har RET-forandring. På andre effektmål indikerer data, at selpercatinib er mere effektivt end platinbaseret kemoterapi, uanset hvilken komparatorgruppe der anvendes. Dette bygger på:

- Væsentlig længere median PFS ved selpercatinib.
- Selpercatinib er mindre bivirkningstung.
- Selpercatinib medfører tilsyneladende øget livskvalitet i en del patienter.
- Selpercatinib har effekt på CNS-metastaser.

## 5.4 Klinisk spørgsmål 4

Klinisk spørgsmål 4 var:

Hvilken værdi har selpercatinib sammenlignet med docetaxel eller pemetrexed for voksne med avanceret RET-forandret ikke-småcellet lungekræft, der er progredieret efter behandling med checkpoint inhibitor immunterapi og platinbaseret kemoterapi?

### 5.4.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengene fra protokollen og har udvalgt i alt fire fuldtekstartikler (Tabel 5-13), der beskriver data fra to forskellige kliniske studier og to retrospektive analyser.

Sekretariatet har tilføjet syv fuldtekstartikler, der beskriver data fra yderligere tre kliniske studier (OAK, Checkmate 057 og KEYNOTE-010).





**Table 5-13. Overview of studies and publications for answering clinical question 4**

Publications	Clinical trial	NCT-number	Population	Study type, intervention and possible comparator	Median follow-up time for primary endpoint
Drilon et al. 2020 [35]  EPAR [27] og produktresumé for selpercatinib [28]	LIBRETTO-001	NCT03157128	Subgroup with RET-altered NSCLC, of which all previously treated with platinum-based chemotherapy and half further treated with checkpoint inhibitor.	Not controlled, phase I/II. Selpercatinib.	13.9 months (PFS in largest dataset)
Garon et al. 2014 [53]	REVEL	NCT01168973	Patients with stage IV NSCLC, who previously progressed under or after treatment with platinum-based chemotherapy. Subgroup with patients with non-adenocarcinoma NSCLC. RET-status unknown.	Phase III, RCT. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel.	8.8 months (OS)
Rittmeyer et al. 2017 [54]  Bordoni et al. 2018 [55]	OAK	NCT02008227	Patients with stage III-IV NSCLC, who previously progressed under or after treatment with platinum-based chemotherapy. Subgroup with patients with non-adenocarcinoma NSCLC. RET-status unknown.	Phase III, RCT. Atezolizumab versus docetaxel.	21 months (OS)



Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Studietype, intervention og eventuel komparator	Median opfølgningstid for primært endepunkt
Borghaei et al. 2015 [56] Reck et al. 2018 [57]	Check-mate 057	NCT01673867	Patienter med stadium III-IV, ikke-planocellulær NSCLC, der tidligere er progredieret under eller efter behandling med platinbaseret kemoterapi. RET-status ukendt.	Fase III, RCT. Nivolumab overfor docetaxel.	13,2 måneder (OS)
Herbst et al. 2016 [58] Herbst et al. 2020 [59] Barlesi et al. 2019 [60]	KEYNOTE-010	NCT01905657	Patienter med stadium III-IV NSCLC, både planocellulær og ikke-planocellulær histologi, der tidligere er progredieret under eller efter behandling med platinbaseret kemoterapi. RET-status ukendt.	Fase II/III, RCT. Pembrolizumab overfor docetaxel.	42,6 måneder (OS og PFS)
Shen et al. 2020 [36]	-	-	RET-forandret NSCLC behandlet med pemetrexed og/eller platinbaseret kemoterapi.	Observationelt studie. Platin i kombination med pemetrexed, som førstelinje behandling.	Ikke angivet
Tan et. al. 2020 [37]	Retrospektivt, observationelt studie.		RET-forandret NSCLC, der har modtaget forskellige behandlingsregimer, bl.a. Pemetrexed-baseret kemoterapi.	Observationelt studie. Platin i kombination med pemetrexed, hovedsageligt som førstelinje - behandling.	20,3 måneder



Selpercatinib er undersøgt i ét klinisk studie (LIBRETTO-001), og data herfra er rapporteret i én fuldtekstartikel [35]. Desuden indeholder EPAR'en [27] og produktresumeeet [28] for selpercatinib data fra LIBRETTO-001 ved et senere data cut-off med en større patientpopulation (marts 2020 overfor juni 2019).

LIBRETTO-001 er beskrevet under klinisk spørgsmål 1 (5.1.1), og den relevante population for dette kliniske spørgsmål er beskrevet under klinisk spørgsmål 3 (5.3.1). Populationen i LIBRETTO-001 er relativt tæt på populationen defineret i det kliniske spørgsmål, da alle patienter er behandlet med platinbaseret kemoterapi, og 54 % yderligere er behandlet med checkpoint inhibitor-immunterapi.

Ansøger har søgt efter egnede studier for docetaxel eller pemetrexed, der er de definerede komparatorer i Medicinrådets protokol (se Figur 3-2) [32].

Ansøger har ekskluderet de fleste søgeresultater, da ingen kliniske studier undersøger docetaxel i patienter med RET-forandret NSCLC, som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi og checkpoint inhibitor-immunterapi. Ansøger har dog fundet ét relevant klinisk studie (REVEL), som kan anvendes til at estimere effekten af docetaxel i patienter med ikke-planocellulær lungekræft, der tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi [53].

REVEL var et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, hvis primære formål var at undersøge effekten af ramucirumab i kombination med docetaxel overfor placebo plus docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) i patienter med stadium IV NSCLC, der tidligere var progredieret under eller efter behandling med platinbaseret kemoterapi. Studiet indeholdt en subgruppe med ikke-planocellulær NSCLC (447 patienter i placebo plus docetaxel-armen), som er relevant i denne vurderingsrapport. Studiets primære endemål var OS, og PFS, ORR og uønskede hændelser indgik som sekundære endemål.

Ansøger har yderligere inkluderet to retrospektive, observationelle studier, Shen et al. [36] og Tan et al. [37]. Shen et al. og Tan et al. er beskrevet under klinisk spørgsmål 3 (afsnit 5.3.1). Medicinrådet ser bort fra disse to artikler til besvarelsen af klinisk spørgsmål 4, da der for størstedelen af patienternes vedkommende indgik platin i kemoterapiregimerne, hvorved effektestimaterne ikke er retvisende for en forventet effekt af pemetrexed eller docetaxel alene.

Sekretariatet har tilføjet de tre studier, OAK, Checkmate 057 og KEYNOTE-010. Disse studier er sammenlignelige med REVEL, og effektestimaterne fra docetaxelarmene i studierne kan medføre mere robuste effektestimater end REVEL alene.

OAK var et randomiseret, open-label fase III-studie, hvis formål var at undersøge effekten af atezolizumab overfor docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) til patienter, der tidligere var behandlet med platinbaseret kemoterapi. Studiet inkluderede både patienter med planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC, men rapporterer data fra subpopulationen med ikke-planocellulær histologi (315 patienter i docetaxelarmen). Studiets primære effektmål var OS, og PFS, ORR, uønskede hændelser og livskvalitet indgik som sekundære effektmål. Bordoni et al. rapporterer data for livskvalitet [55], mens Rittmeyer et al. rapporterer data fra alle andre effektmål [54].



Checkmate 057 var et randomiseret fase III-studie, hvis formål var at undersøge effekten af nivolumab overfor docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) til patienter med ikke-planocellulær NSCLC, der tidligere var behandlet med platinbaseret kemoterapi. Studiet indeholdt 290 patienter i docetaxel-armen. Studiets primære effektmål var OS, og PFS, ORR, uønskede hændelser og livskvalitet indgik som sekundære effektmål. Reck et al. rapporterer data for livskvalitet [57], mens Borghaei et al. rapporterer de øvrige effektmål [56].

KEYNOTE-010 var et randomiseret, open-label fase II/III-studie, der undersøgte effekten af pembrolizumab i to forskellige doseringer overfor docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) til patienter, der tidligere var behandlet med platinbaseret kemoterapi. Studiet indeholdt 343 patienter i docetaxel-armen. Studiets primære effektmål var OS og PFS, og ORR, uønskede hændelser og livskvalitet var sekundære effektmål. Barlesi et al. rapporterer data for livskvalitet [60], mens Herbst et al. 2016 rapporterer data for de øvrige effektmål [58], og Herbst et al. 2020 rapporterer OS og PFS med længere opfølgningstid [59].

Fælles for alle studierne af docetaxel var, at patienterne ikke tidligere var behandlet med checkpoint inhibitor-immunterapi, hvilket kan medføre, at effekten af docetaxel overestimeres. Fagudvalget vurderer dog, at dette er det bedst tilgængelige datagrundlag til at estimere effekten af docetaxel i klinisk spørgsmål 4. Baselinekarakteristika for disse er oplyst nedenfor.



**Tabel 5-14. Baselinekarakteristika**

		<b>LIBRETTO-001</b>	<b>REVEL</b>	<b>OAK</b>	<b>Checkmate 057</b>	<b>KEYNOTE-010</b>
		<b>Selpercatinib</b>	<b>Docetaxel***</b>	<b>Docetaxel ***</b>	<b>Docetaxel</b>	<b>Docetaxel</b>
Patientantal	Intervention	184* (218)	-	-	-	-
	Komparator	-	625	425	290	343
Median alder (range)		62 (23-81)	61 (25-86)	64 (34-85)	64 (21-85)	62 (56-69)
Køn, kvinder (%)		105 (57 %)	210 (34 %)	166 (39 %)	132 (42 %)	134 (39 %)
ECOG performance status	0	66 (36 %)	199 (32 %)	160 (38 %)	95 (33 %)	116 (34 %)
	1	114 (62 %)	425 (68 %)	265 (62 %)	193 (67 %)	224 (65 %)
	≥2	4 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (1 %)
Tumorhistologi	Planocellulær	1 % **	171 (27,5 %)	110 (26 %)	0 (0 %)	66 (19 %)
	Ikke-planocellulær	86 % **	447 (71,5 %)	315 (74 %)	290 (100 %)	240 (70 %)
	Large-cell carcinoma	2 % **	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)



		LIBRETTO-001	REVEL	OAK	Checkmate 057	KEYNOTE-010
		Selpercatinib	Docetaxel***	Docetaxel ***	Docetaxel	Docetaxel
	Ikke specificeret	11 % **	7 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	37 (11 %)
Sygdomsstadium	III	10 (5,4 %)	0 (0 %)	Ikke angivet	24 (8 %)	Ikke angivet
	IV	170 (92 %)	625 (100 %)	Ikke angivet	266 (92 %)	Ikke angivet
Fjernmetastaser (%)		179 (97 %)	625 (100 %)	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
Hjernemetastaser		60 (33 %)	Ikke angivet	62 (15 %)	12 %	48 (14 %)
Rygehistorik	Aldrig	125 (68 %)	141 (23 %)	72 (17 %)	60 (21 %)	67 (20 %)
	Tidligere eller nuværende	59 (32 %)	484 (77 %)	353 (83 %)	227 (78 %)	269 (78 %)
	Ukendt	0 (0 %)	1 (< 1 %)	0 (0 %)	3 (1 %)	7 (2 %)
Tidligere behandlinger	Platinbaseret kemoterapi	184 (100 %)	625 (100 %)	425 (100 %)	290 (100 %)	343 (100 %)
	Anti PD-L1 immunterapi	100 (54 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)



		<b>LIBRETTO-001</b>	<b>REVEL</b>	<b>OAK</b>	<b>Checkmate 057</b>	<b>KEYNOTE-010</b>
		<b>Selpercatinib</b>	<b>Docetaxel***</b>	<b>Docetaxel ***</b>	<b>Docetaxel</b>	<b>Docetaxel</b>
	Tyrosinkinase-hæmmer	67 (36 %)	14 (2 %)	Ikke angivet	26 (9 %)	Ikke angivet
	Taxaner	0 (0 %)	149 (24 %)	Ikke angivet	0 (0 %)	Ikke angivet
Bedste respons på seneste behandlingslinje	Respons eller sygdomskontrol	87 (47 %)	417 (67 %)	Ikke angivet	164 (56 %)	Ikke angivet
	Progressiv sygdom	55 (30 %)	182 (29 %)	Ikke angivet	116 (40 %)	Ikke angivet
	Ukendt	42 (23 %)	26 (4 %)	Ikke angivet	10 (3 %)	Ikke angivet

\* Baselinekarakteristika for patienterne i LIBRETTO-001 er fra analysesættet ved data cut off i december 2019, som er publiceret i EPAR. Der er ikke publiceret baselinekarakteristika for populationen ved data cut-off i marts 2020, hvor 218 patienter var inkluderet. \*\* Tumorhistologier er ikke opgivet for datasættet med 184 patienter, men kun for de 105 patienter i det primære analysesæt i Drilon et al. [35].\*\*\* Baselinekarakteristika er kun tilgængelige for den samlede population, hvoraf ca 70-75 % havde ikke-planocellulær NSCLC.



På de fleste punkter er populationerne i LIBRETTO-001 og komparatorstudierne sammenlignelige. Populationerne adskiller sig dog på visse punkter:

- Væsentlig flere patienter i LIBRETTO-001 har aldrig røget (68 % overfor 17-23 %).
- LIBRETTO-001 indeholdt væsentlig flere kvinder (57 %) end studierne af docetaxel (34-42 %).
- Begge populationer havde modtaget flere tidligere behandlingslinjer udover platinbaseret kemoterapi. I LIBRETTO-001 var halvdelen tidligere behandlet med PD-L1 targeteret antistof og en tredjedel med multikinasehæmmer, hvorimod ingen patienter var behandlet med checkpoint inhibitor-immunterapi og kun et fåtal med tyrosinkinasehæmmere i docetaxelstudierne.
- En væsentlig større andel af patienterne havde CNS-metastaser i LIBRETTO-001 end i komparatorstudierne, hvilket korrelerer med en dårligere prognose.

#### 5.4.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har indsendt data fra de ovennævnte studier for effektmålene, OS, PFS, ORR og uønskede hændelser, hvorimod ansøger kun har indsendt data for livskvalitet for selpercatinib. Pga. forskellene mellem studierne har ansøger ikke lavet en statistisk sammenligning, men foretager i stedet en deskriptiv sammenligning af data fra de enkelte studier.

Medicinerådet er enige i ansøgers tilgang. Manglen af kontrolarm i LIBRETTO-001 og studieforskellene medfører, at der ikke kan laves en meningsfuld statistisk sammenligning. Fagudvalget udfører derfor en deskriptiv sammenligning af selpercatinib med docetaxel.

Datagrundlaget for selpercatinib er vurderet i flere detaljer under klinisk spørgsmål 3.

#### 5.4.3 Evidensens kvalitet

Da vurderingen af selpercatinib er baseret på en deskriptiv sammenligning med docetaxel, kan Medicinerådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen.

Forskellene i studiepopulationerne samt manglen på kontrolarm medfører dog, at Medicinerådet vurderer evidensens kvalitet som meget lav. Derudover vurderer Medicinerådet, at effekten af komparatoren er meget usikker, da populationen i docetaxelstudierne adskiller sig fra den forventede population i dansk klinisk praksis.

#### 5.4.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår effektestimaterne fra LIBRETTO-001 og de samlede kontrolestimater fremkommet ved at tage medianen af effektestimaterne fra de enkelte studier af docetaxel. Effektmålene fra de enkelte studier i komparatorgrupperne fremgår i Tabel 11-2 i bilag 2. Skemaet indeholder ikke nogen estimater af absolutte eller relative





forskelle mellem selpercatinib og docetaxel, da evidensen ikke muliggør sådanne sammenligninger. Den aggregerede værdi **kan derfor ikke kategoriseres** for nogen af effektmålene.



**Tabel 5-15. Resultater for klinisk spørgsmål 4**

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Selpercatinib (LIBRETTO-001)	Docetaxel - samlet kontrol
			n = 218 / 345* / 23**	Median (range) 4 studier, n = 290 / 625
Samlet overlevelse (OS)	Median OS (3 måneder)	Kritisk	Ikke nået (25,7; ikke nået)	9,6 måneder (8,4-11,2)
	OS-rate ved 24 måneder (5 %-point)		67,3 % (55,4; 76,7)	16,5 % (13-20)
Livskvalitet	EORTC-QLQ-C30. Gennemsnitlig ændring i post-basislinje relativt til basislinjen (10 point)	Kritisk	Ikke opgivet som efterspurgt i protokollen	-2,6 (kun 1 studie)
Objektiv responsrate (ORR)	Andel, der opnår komplet eller partielt respons (15 %-point)	Vigtig	56,9 % (50,0; 63,6)	12,5 % (9,3-14,5)
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS (3 måneder)	Vigtig	19,3 måneder (16,5; ikke nået)	4,1 måneder (3,7-4,2)
Uønskede hændelser	Andel, der oplever en eller flere uønskede hændelser af grad 3-4 (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	61,2 %*	67 % (54-71)
	Deskriptiv gennemgang		Se gennemgang	Se gennemgang
CNS-progression	Median tid til CNS-progression (3 måneder)	Vigtig	9,4 måneder (6,7; 12,1)**	Ikke angivet
<b>Konklusion</b>				



<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>	Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at data indikerer, at selpercatinib er mere effektivt og mindre bivirkningstungt end docetaxel.
--	---

---

<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>	Meget lav
--	-----------

---

\* Data stammer fra EPAR, hvilket inkluderer 345 patienter med RET-forandret NSCLC, der alle er behandlet med minimum én dosis selpercatinib (sikkerhedspopulation). \*\* LIBRETTO-001 indeholder 23 patienter med målbare CNS-metastaser ved baseline. Resultatet for effektmålet er angivet som responsvarighed for CNS-metastaser i stedet for tid til CNS-progression.

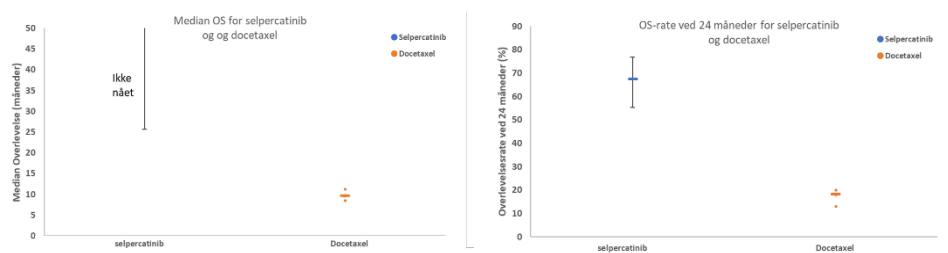


### Samlet overlevelse (OS)

Patienterne behandlet med selpercatinib havde en median overlevelse, der ikke var nået (25,7 måneder; ikke nået) og en 24-måneders OS-rate på 67,3 % (55,4; 76,7).

Estimaterne er dog meget usikre, da 81 % af patienterne er censurerede i analysen.

For docetaxel var medianoverlevelsen 9,6 måneder (8,4-11,2) i den samlede kontrolgruppe, og OS-raten ved 24 måneder var ca. 16,5 % (13-20).



**Figur 5-6: Samlede estimater for selpercatinib og docetaxel i forhold til median overlevelse (venstre) og OS-raten ved 24 måneder (højre). De vandrette streger viser punktestimaterne for medianerne/OS-raterne, fejllinjerne viser 95 % konfidensinterval omkring medianen for selpercatinib, og prikkerne viser estimaterne fra de enkelte studier, der indgår i komparatorgruppen.**

Værdien af selpercatinib overfor docetaxel ift. OS kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at selpercatinib medfører en væsentlig længere overlevelse end docetaxel, hvilket tydeliggøres af, at den nedre grænse for konfidensintervallet omkring median OS for selpercatinib er væsentlig højere end den øvre grænse for estimatet omkring median OS for docetaxel. Fagudvalget bemærker dog, at patienter med RET-forandring samlet set har en forbedret prognose, og derved kan det ikke konkluderes, om forskellene mellem grupperne hovedsageligt skyldes behandlingen eller den prognostiske effekt af RET-status.

### Livskvalitet

Ansøger har ikke opgjort data for effektmålet, som efterspurgt i protokollen. For selpercatinib er der i stedet indsendt en opgørelse over, hvor mange patienter, der oplever enten en stigning eller et fald på minimum 10 point på EORTC QLQ-C30 'global health scale' [redacted]

[redacted]. Ansøger har ikke indsendt data for de resterende patienter, og det er uvist, om de oplevede mindre stigninger, ingen ændringer eller mindre fald i livskvaliteten.

Livskvalitet ved behandling med docetaxel er opgjort med EORTC QLC-C30 i to af komparatorstudierne (OAK [55] og KEYNOTE-010 [60]). I KEYNOTE-010 opgøres data på samme måde som for selpercatinib, hvorved data herfra er mest sammenlignelige. Ved docetaxelbehandling oplevede 25 % af patienterne en forbedring (minimum 10 point), og



33,4 % havde oplevet en forværring (minimum 10 point). Samlet set oplevede patienterne et fald på 2,6 point på 'global health scale'.

Værdien ift. livskvalitet kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at flere patienter oplever en stigning i livskvalitet ved behandling med selpercatinib end ved behandling med docetaxel, og at selpercatinib overordnet set påvirker livskvaliteten i positiv retning. Fagudvalget bemærker dog, at det er meget vanskeligt at vurdere livskvalitetsdata ud fra ikke-kontrollerede studier.

### Objektiv responsrate (ORR)

Ved selpercatinib havde 124 ud af 218 patienter (56,9 %) et objektivt respons. Af disse havde 9 patienter (4,1 %) et komplet respons og 115 patienter (52,8 %) et partielt respons. Af de resterende patienter havde 60 (27,5 %) stabil sygdom.

Ved docetaxel havde 12,5 % (9,3-14,5) et objektivt respons i den samlede kontrolgruppe. Komplette respondere var meget sjældne i docetaxelstudierne (I alt 4 ud af 1683 patienter).



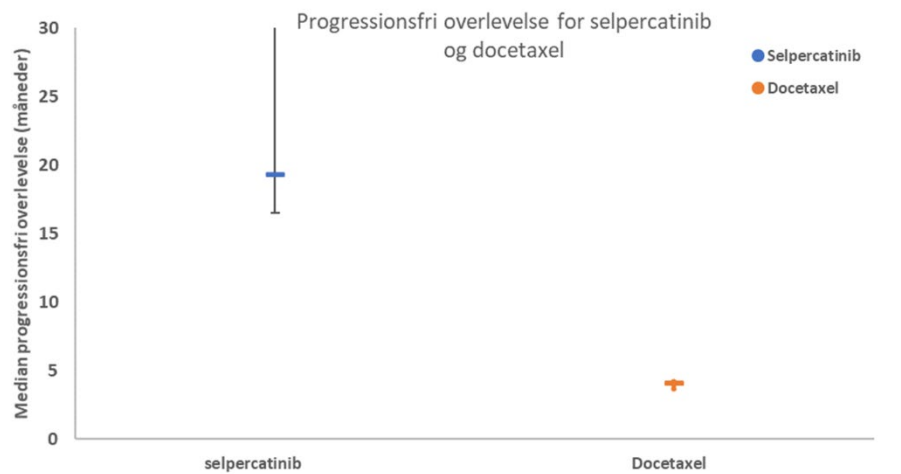
**Figur 5-7: Samlede estimater for selpercatinib og docetaxel i forhold til objektiv responsrate. De vandrette streger viser punktestimaterne, fejllinjerne viser 95 % konfidensinterval omkring estimatet for selpercatinib, og prikkerne viser estimaterne fra de enkelte studier, der indgår i komparatorgruppen.**

Værdien af selpercatinib overfor docetaxel ift. ORR kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at ORR er væsentlig højere ved selpercatinib end ved docetaxel, og at forskellene klart overstiger den mindste klinisk relevante forskel (15 %-point).

### Progressionsfri overlevelse (PFS)

Median PFS for selpercatinib var 19,3 måneder (16,5; ikke nået) ved en median opfølgningstid på 13,6 måneder.

For docetaxel var median PFS 4,1 måneder (3,7-4,2).



**Figur 5-8: Samlede estimater for selpercatinib og docetaxel i forhold til median progressionsfri overlevelse. De vandrette streger viser medianerne, fejllinjerne viser 95 % konfidensinterval omkring medianen for selpercatinib, og prikkerne viser estimaterne fra de enkelte studier, der indgår i komparatorgruppen.**

Værdien af selpercatinib overfor docetaxel ift. PFS kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at selpercatinib medfører en forlængelse af PFS på ca. 12 måneder, hvilket overstiger den fastsatte mindste klinisk relevante forskel (3 måneder).

### Uønskede hændelser

*Andelen af patienter, der oplever minimum én uønsket hændelse af grad 3-4*

Samlet set oplevede 61,2 % minimum én uønsket hændelse af grad 3-4 ved behandling med selpercatinib (se afsnit 5.3.4 for yderligere beskrivelser af uønskede hændelser).

For docetaxel oplevede 67 % (54-71) af patienterne minimum én uønsket hændelse af grad 3-4.

Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskelle mellem selpercatinib og docetaxel, da andelen af grad 3-4 uønskede hændelser kan variere betragteligt mellem studier og patientpopulationer.

*Deskriptiv gennemgang af bivirkningsprofilerne*

Bivirkningsprofilen for selpercatinib ved NSCLC er beskrevet i afsnit 5.3.4.

For docetaxel oplevede 55 patienter (8,9 %) uønskede hændelser, der medførte behandlingsstop, mens 31 patienter (5,0 %) oplevede en uønsket hændelse, der førte til død. 9 (1 %) af disse blev vurderet at være relateret til docetaxel. De mest almindelige uønskede hændelser af grad 3-4 for docetaxel var neutropeni (38,8 %), leukopeni (11,8 %), træthed (10 %), febril neutropeni (9,5 %), åndenød (8 %), anæmi (5,7%), venøs tromboemboli (3,4 %) og hypertension (2,9 %). Det er fagudvalgets erfaring, at docetaxel samlet set giver anledning til en betydelig bivirkningspåvirkning og udtrætning af patienter med NSCLC.



Samlet set kan selpercatinibs værdi overfor docetaxel ift. uønskede hændelser ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer dog, at selpercatinib er mindre bivirkningstungt end docetaxel baseret på bivirkningsprofilerne for de to stoffer og fagudvalgets kliniske erfaring med docetaxel.

#### **CNS-progression**

Tid til CNS-progression er ikke angivet, som defineret i protokollen. I stedet har ansøger angivet responsvarigheden målbart respons i CNS-metastaser for en lille subgruppe af patienter (se afsnit 5.3.4). Ud af 23 patienter med målbare CNS-metastaser responderede de 20 på selpercatinib. Den CNS-specifikke responsvarighed var 9,36 måneder (6,7; 12,1) med en median opfølgningstid på 13 måneder.

Der er ikke rapporteret data for CNS-progression for docetaxel. Det er fagudvalgets erfaring, at docetaxel sjældent har effekt på CNS-metastaser.

Selpercatinibs værdi ift. CNS-progression kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at selpercatinib, modsat docetaxel, er aktivt overfor CNS-metastaser, men tager forbehold for det sparsomme datagrundlag.

#### **5.4.5 Fagudvalgets konklusion**

Den samlede værdi af selpercatinib sammenlignet med docetaxel til patienter med RET-forandret NSCLC, der er progredieret efter behandling med checkpoint inhibitor-immunterapi og platinbaseret kemoterapi, kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Fagudvalget har sammenlignet effekten af selpercatinib med docetaxel ved at foretage en deskriptiv sammenligning af effektestimater fra et ukontrolleret studie af selpercatinib med effektestimater fra forskellige randomiserede studier, hvor docetaxel indgik som kontrolarm. Det har ikke været muligt at estimere docetaxels effekt i den definerede population, da patienterne i studierne ikke tidligere er behandlet med immunterapi. Derudover er RET-status ukendt hos patienterne behandlet med docetaxel. Disse to faktorer forventes at påvirke effektestimaterne i hver sin retning og medfører stor usikkerhed i vurderingen. På trods af dette vurderer fagudvalget, at data indikerer, at selpercatinib er en mere effektiv behandling end docetaxel på baggrund af:

- Væsentlig længere overlevelse ved selpercatinib både bedømt ud fra median overlevelse og OS-raten ved 24 måneder.
- Væsentlig længere median PFS ved selpercatinib.
- Objektive responsrater, der er ca. tre gange større ved selpercatinib end ved docetaxel.
- Selpercatinib er væsentlig mindre bivirkningstung end docetaxel.
- Selpercatinib medfører tilsyneladende øget livskvalitet i en del patienter.
- Selpercatinib har effekt på CNS-metastaser.



## 6. Andre overvejelser

### *Påvirkning af efterfølgende behandlingslinjer ved anbefaling af selpercatinib*

En eventuel anbefaling af selpercatinib som standardbehandling kan medføre ændringer i de nuværende behandlingslinjer.

Ved jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen vil selpercatinib kunne indtræde som andenlinjebehandling i stedet for vandetanib eller sorafenib. Det er fagudvalgets erfaring, at der ikke er krydsresistens mellem multikinasehæmmere ved kræft i skjoldbruskkirtlen. Derfor vil selpercatinib rykke de nuværende behandlingsmuligheder til en senere behandlingslinje, men ikke nødvendigvis erstatte dem. Det samme vil gøre sig gældende for medullær kræft i skjoldbruskkirtlen, hvor en anbefaling af selpercatinib i praksis vil flytte cabozantinib til tredje behandlingslinje.

Ved NSCLC vil selpercatinib ligeledes udskyde den nuværende kemoterapi til en senere behandlingslinje. Fagudvalget forventer ikke, at selpercatinib vil påvirke effekten af eventuel efterfølgende kemoterapi. Fagudvalget forventer dog et frafald på ca. 30 % af patienterne mellem hver behandlingslinje, hvorved væsentlig færre patienter vil modtage kemoterapi, hvis det udskydes til en senere behandlingslinje.

### *Selpercatinibs effekt i patienter med planocellulær NSCLC*

RET-forandringer optræder næsten udelukkende i ikke-planocellulær NSCLC, hvilket er tydeliggjort i både de anvendte registerstudier [17,36,37] og i LIBRETTO-001 [35]. Pga. sjældenheden af RET-forandring ved planocellulær NSCLC vurderer fagudvalget, at man ikke bør teste denne patientgruppe for RET-forandring som en del af standard klinisk praksis. Fagudvalget har ikke grund til at forvente, at effekten af selpercatinib ved planocellulær NSCLC afviger markant fra effekten ved ikke-planocellulær NSCLC.

## 7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning for kræft i skjoldbruskkirtlen.

Den nuværende behandlingsvejledning for uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft dækker kun førstelinjebehandling og omfatter ikke RET-forandret NSCLC.





## 8. Referencer

1. Li AY, McCusker MG, Russo A, Scilla KA, Gittens A, Arensmeyer K, et al. RET fusions in solid tumors. *Cancer Treat Rev.* 2019;81(October 2019):101911.
2. Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. RET aberrations in diverse cancers: Next-generation sequencing of 4,871 patients. *Clin Cancer Res.* 2017;23(8):1988–97.
3. Rich TA, Reckamp KL, Chae YK, Doebele RC, Iams WT, Oh M, et al. Analysis of cell-free DNA from 32,989 advanced cancers reveals novel co-occurring activating RET alterations and oncogenic signaling pathway aberrations. *Clin Cancer Res.* 2019;25(19):5832–42.
4. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med.* 2017;23(6):703–13.
5. The Danish Head and Neck Cancer Group. Årsrapport 2019 for den kliniske kvalitetsdatabase DAHANCA. 2019;
6. Dahanca D. National vejledning for behandling af thyroideacancer i Danmark. 2015;2015(september).
7. Ciampi R, Romei C, Ramone T, Prete A, Tacito A, Cappagli V, et al. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. *iScience.* 2019;20:324–36.
8. Simões-Pereira J, Macedo D, Bugalho MJ. Clinical outcomes of a cohort of patients with central nervous system metastases from thyroid cancer. *Endocr Connect.* 2016;5(6):82–8.
9. 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.
10. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2020 [citeret 30. november 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
11. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør). 2019.
12. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Dansk Lunge Cancer Register Indikatorrapport til National årsrapport 2018. 2019.
13. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke- småcellet lungekræft. 2020.
14. Lin JJ, Shaw AT. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):1611–25.
15. Tsuta K, Kohno T, Yoshida A, Shimada Y, Asamura H, Furuta K, et al. RET-rearranged non-small-cell lung carcinoma: A clinicopathological and molecular



- analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(6):1571–8.
16. Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4352–9.
  17. Gautschi O, Milia J, Filleron T, Wolf J, Carbone DP, Owen D, et al. Targeting RET in patients with RET-rearranged lung cancers: Results from the global, multicenter RET registry. *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1403–10.
  18. O’Leary C, Xu W, Pavlakis N, Richard D, O’Byrne K. Rearranged During Transfection Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5):2–7.
  19. Hess LM, Han Y, Zhu YE, Bhandari NR, Sireci A. Characteristics and outcomes of patients with RET-fusion positive non-small lung cancer in real-world practice in the United States. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1–12.
  20. Ortiz M V., Gerdemann U, Raju SG, Henry D, Smith S, Rothenberg SM, et al. Activity of the Highly Specific RET Inhibitor Selpercatinib (LOXO-292) in Pediatric Patients With Tumors Harboring RET Gene Alterations. *JCO Precis Oncol*. 2020;4(4):341–7.
  21. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9940):319–28.
  22. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):897–905.
  23. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621–30.
  24. 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.
  25. Wells 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. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):134–41.
  26. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET -Altered Thyroid Cancers . *N Engl J Med*. 2020;383(9):825–35.
  27. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report- Retsevmo. 2021.
  28. European Medicines Agency E. Retsevmo - Summary of Product Characteristics. Report. 2021.
  29. Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, et al. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer.



- Endocr Relat Cancer. 2015;22(6):877–87.
30. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Nexavar -European Public Assessment Report. 2014;44(April).
  31. Kloos RT, Ringel MD, Knopp M V., Hall NC, King M, Stevens R, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(10):1675–84.
  32. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende selpercatinib til behandling af RET-forandret kræft i skjoldbruskkirtlen eller ikke-småcellet lungekræft. 2021.
  33. 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.
  34. 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.
  35. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer . *N Engl J Med*. 2020;383(9):813–24.
  36. Shen T, Pu X, Wang L, Yu Z, Li J, Zhang Y, et al. Association Between RET Fusions and Efficacy of Pemetrexed-based Chemotherapy for Patients With Advanced NSCLC in China: A Multicenter Retrospective Study. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(5):e349–54.
  37. Tan AC, Seet AOL, Lai GGY, Lim TH, Lim AST, Tan GS, et al. Molecular Characterization and Clinical Outcomes in RET-Rearranged NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2020;15(12):1928–34.
  38. Bersanelli M, Buti S, Giannarelli D, Leonetti A, Cortellini A, Russo G Lo, et al. Chemotherapy in non-small cell lung cancer patients after prior immunotherapy: The multicenter retrospective CLARITY study. *Lung Cancer*. 2020;150:123–31.
  39. Metro G, Addeo A, Signorelli D, Gili A, Economopoulou P, Roila F, et al. Outcomes from salvage chemotherapy or pembrolizumab beyond progression with or without local ablative therapies for advanced non-small cell lung cancers with PD-L1  $\geq 50\%$  who progress on first-line immunotherapy: real-world data from a European cohort. *J Thorac Dis*. 2019;11(12):4972–81.
  40. Park SE, Lee SH, Ahn JS, Ahn M-J, Park K, Sun J-M. Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13(1):106–11.
  41. Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, Patnaik A, Yang JC-H, Powell SF, et al. Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(1):162–8.
  42. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and



Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(1):124–9.

43. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1497–508.
44. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: Pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505–17.
45. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):387–97.
46. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543–51.
47. Kim YH, Hirabayashi M, Togashi Y, Hirano K, Tomii K, Masago K, et al. Phase II study of carboplatin and pemetrexed in advanced non-squamous, non-small-cell lung cancer: Kyoto Thoracic Oncology Research Group Trial 0902. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;70(2):271–6.
48. Manegold C, Gatzemeier U, von Pawel J, Pirker R, Malayeri R, Blatter J, et al. Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with MTA (LY231514, pemetrexed disodium, ALIMTA) and cisplatin: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2000;11(4):435–40.
49. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2007;18(2):317–23.
50. Bennouna J, Havel L, Krzakowski M, Kollmeier J, Gervais R, Dansin E, et al. Oral vinorelbine plus cisplatin as first-line chemotherapy in nonsquamous non-small-cell lung cancer: final results of an International randomized phase II study (NAVotrial 01). *Clin Lung Cancer.* 2014;15(4):258–65.
51. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823–33.
52. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537–46.



53. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): A multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665–73.
54. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10066):255–65.
55. Bordoni R, Ciardiello F, von Pawel J, Cortinovis D, Karagiannis T, Ballinger M, et al. Patient-Reported Outcomes in OAK: A Phase III Study of Atezolizumab Versus Docetaxel in Advanced Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(5):441-449.e4.
56. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627–39.
57. Reck M, Brahmer J, Bennett B, Taylor F, Penrod JR, DeRosa M, et al. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *Eur J Cancer*. 2018;102:23–30.
58. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10027):1540–50.
59. Herbst RS, Garon EB, Kim D-W, Cho BC, Perez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Long-Term Outcomes and Retreatment Among Patients With Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1580–90.
60. Barlesi F, Garon EB, Kim D-W, Felip E, Han J-Y, Kim J-H, et al. Health-Related Quality of Life in KEYNOTE-010: a Phase II/III Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced, Programmed Death Ligand 1-Expressing NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2019;14(5):793–801.



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende tværgående kræftlægemidler

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lars Henrik Jensen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Morten Ladekarl <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Nordjylland
Anni Ravnsbæk Jensen <i>Ledende overlæge</i>	Region Midtjylland
Pernille Wendtland <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Karin Holmskov Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Eckhard Schomerus <i>Overlæge (pædiatri)</i>	Region Syddanmark
Karen Julie Gehl <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Martin Højgaard <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Lisa Sengeløv <i>Ledende overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Troels K. Bergmann <i>Overlæge, klinisk lektor (speciallæge i klinisk farmakologi)</i>	Dansk selskab for klinisk farmakologi
Torben Steiniche <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Dansk Patologiselskab
Karsten Nielsen <i>Overlæge, lektor, dr.med.</i>	Dansk Patologiselskab



## Sammensætning af fagudvalg

Simone Møller Hede <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Diana Kristensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lars Bastholt <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 27-29, 3.th.  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



# 10. Versionslog

## Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	1. september 2021	Godkendt af Medicinrådet





# 11. Bilag

## Bilag 1. Effektestimater fra studier til klinisk spørgsmål 3

Tabel 11-1. Oversigt over effektestimater fra alle studier, der indgår i besvarelsen af klinisk spørgsmål 3

Studie	Median OS	OS-rate ved 24 måneder	Objektiv responsrate	Median PFS	Grad 3-4 uønskede hændelser
LIBRETTO-001 [27]	Ikke nået (25,7; ikke nået)	67,3 % (55,4; 76,7 %)	56,9 % (50,0; 63,6)	19,3 måneder (16,5; ikke nået)	61,2 %
<b>Observationelle studier med kendt RET-forandring</b>					
Gautschi et al. [17]	24,8 måneder (13,6; 32,3 måneder)	Ikke angivet	51 % (38,1; 63,4 %)	7,8 måneder (5,3; 10,2 måneder)	Ikke angivet
Shen et al. [36]	26,4 måneder	60 %	50 %	4,9 måneder	Ikke angivet
Tan et al. [37]	37,7 måneder	Ikke angivet	54 %	7,7 måneder	Ikke angivet
Median for RET-forandret [17,36,37]	26,4 måneder (range = 24,8-37,7 måneder)	60 % (kun ét studie angiver dette)	51 % (range = 50-54 %)	7,7 måneder (range = 4,9-7,8 måneder)	Ikke angivet



Studie	Median OS	OS-rate ved 24 måneder	Objektiv responsrate	Median PFS	Grad 3-4 uønskede hændelser
<b>Observationelle studier af platinbaseret kemoterapi efter progression på checkpoint inhibitor-immunterapi</b>					
Bersanelli et al. [38]	8,4 måneder (5,2; 11,6 måneder)	Ikke angivet	22,8 %	4,9 måneder (3,8; 6,0 måneder)	Ikke angivet
Metro et al. [39]	Ikke angivet	Ikke angivet	42,9 % (25,5; 67,0 %)	4,5 måneder (3,1; 6,5 måneder)	Ikke angivet
Park et al. [40]	10,9 måneder	Ikke angivet	66,7 %	4,5 måneder	Ikke angivet
Median for platin efter immunterapi [38–40]	9,65 måneder (range = 8,4-10,9 måneder)	Ikke angivet	42,9 % (range = 22,8-66,7 %)	4,5 måneder (range = 4,5-4,9 måneder)	Ikke angivet
<b>Studier af platinbaseret kemoterapi som førstelinjebehandling</b>					
KEYNOTE-021 [41]	21,1 måneder (14,9; 35,6 måneder)	48 %	33 % (22; 46 %)	9,9 måneder (6,2; 15,2 måneder)	Rapporterer kun frekvens for grad 3-4 bivirkninger (31 %).
KEYNOTE-189 [44]	10,7 måneder (8,7; 13,6 måneder)	29,9 %	19,4 %	4,9 måneder (4,7; 5,9 måneder)	66,8 %



Studie	Median OS	OS-rate ved 24 måneder	Objektiv responsrate	Median PFS	Grad 3-4 uønskede hændelser
Scagliotti et al. [46]	11,8 måneder (10,4; 13,2 måneder)	25 %	30,6 %	5,3 måneder (4,8; 5,7 måneder)	Rapporterer kun frekvens for grad 3-4 bivirkninger enkeltvis. Intet samlet estimat. Højeste enkeltstående var 15,1 %.
Kim et al. [47]	24,3 måneder (18,7; 29,9 måneder)	51 %	51 % (37; 66 %)	6,3 måneder (4,0; 8,6 måneder)	Rapporterer kun data for uønskede hændelser enkeltvis. Intet samlet estimat. Højeste enkeltstående var 33 %.
Manegold et al. [48]	10,9 måneder (6,8; 16,9 måneder)	Ikke angivet	39 % (23; 57 %)	6,3 måneder (2,9; 14,1 måneder)	Rapporterer kun data for uønskede hændelser enkeltvis. Intet samlet estimat. Højeste enkeltstående var 31 %.
Ohe et al. [49]	11,4 måneder	21,4 %	33,1 %	4,1 måneder	Rapporterer kun data for uønskede hændelser enkeltvis. Intet samlet estimat. Højeste enkeltstående var 72 %.



Studie	Median OS	OS-rate ved 24 måneder	Objektiv responsrate	Median PFS	Grad 3-4 uønskede hændelser
NAVotrial 01 [50]	10,2 måneder	15 %	24,0 %	4,2 måneder	Rapporterer kun data for uønskede hændelser enkeltvis. Intet samlet estimat. Højeste enkeltstående var 44 %
KEYNOTE-024 [51,52]	14,2 måneder (9,8; 19,0 måneder) [52]	34,5 % (26,7; 42,4 %) [52]	27,8 % (20,8; 35,7 %) [51]	6,0 måneder (4,2; 6,2 måneder) [51]	Rapporterer kun frekvens for grad 3-4 bivirkninger (53 %) [52]
Median for førstelinje platinbaseret kemoterapi [41-52]	11,6 måneder (range = 10,2-24,3 måneder)	29,9 % (range = 15-51 %)	31,8 % (range = 19,4-51 %)	5,7 måneder (range = 4,1-9,9 måneder)	66,8 % (kun ét studie angiver dette)



## Bilag 2. Effektestimater fra studier til klinisk spørgsmål 4

Tablet 11-2. Oversigt over effektestimater fra alle studier, der indgår i besvarelsen af klinisk spørgsmål 4

Studie	Median OS	OS-rate ved 24 måneder	Objektiv responsrate	Median PFS	Grad 3-4 uønskede hændelser
LIBRETTO-001 [27]	Ikke nået (25,7; ikke nået)	67,3 % (55,4; 76,7 %)	56,9 % (50,0; 63,6)	19,3 måneder (16,5; ikke nået)	61,2 %
<b>Studier af docetaxel</b>					
Checkmate 057 [56]	9,4 måneder (8,1; 10,7)	13 %	12 % (9; 17)	4,2 måneder (3,5; 4,9)	67 %
KEYNOTE 010 [58,59]	8,4 måneder (7,6; 9,5) [59]	15 % [59]	9,3 % [58]	4,1 måneder (3,8; 4,5) [59]	Rapporterer kun frekvens for grad 3-4 bivirkninger (35 %) [58]
OAK [54]	11,2 måneder (9,3; 12,6)	20 %	13 %	4,0 måneder (3,3; 4,2)	54 %
REVEL [53]	9,7 måneder (8,5; 10,6)	18 %	14,5 % (11,4; 18,2)	3,7 måneder (2,8; 4,1)	71 %
Median for docetaxel	9,55 måneder (range = 8,4-11,2 måneder)	16,5 % (range = 13-20 %)	12,5 % (range = 9,3-14,5 %)	4,1 måneder (range = 3,7-4,2 måneder)	67 % (range = 54-71 %)