

Medicinrådets anbefaling  
vedr. pralsetinib til behandling  
af RET-fusionspositiv,  
fremskreden ikke-småcellet  
lungekræft

Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 29. marts 2023

**Ikrafttrædelsesdato** 29. marts 2023

**Dokumentnummer** 163872

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Pralsetinib (Gavreto)

**Indikation** Pralsetinib er indiceret som enkeltstofbehandling til voksne patienter med *rearranged during transfection* (RET)-fusionspositiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som ikke tidligere er behandlet med en RET-hæmmer.

**Lægemiddelfirma** Roche

**ATC-kode** L01EX23

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 12. februar 2021

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 9. december 2022

**Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden** 17. februar 2023

**Rådets anbefaling** 29. marts 2023

**Sagsbehandlingstid** 15 uger og 5 dage (110 dage)

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende tværgående kræftlægemidler



## Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** pralsetinib til voksne patienter med *rearranged during transfection* (RET)-fusionspositiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som **ikke** tidligere har modtaget behandling.

Datagrundlaget er meget spinkelt, da pralsetinib kun er undersøgt i ét studie uden kontrolgruppe. I sammenligningen mellem pralsetinib og de to nuværende standardbehandlinger (pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi eller monoterapi med en PD-1/-L1-hæmmer) beror vurderingen på data fra flere separate studier. Patientpopulationerne er så forskellige på tværs af de anvendte studier, at man ikke kan foretage en retvisende sammenligning.

Samlet set er evidensen for effekt og sikkerhed af pralsetinib sammenlignet med den behandling, patienterne får i dag, ikke tilstrækkelig til, at Medicinrådet kan anbefale pralsetinib i første linje.

Medicinrådet **anbefaler** pralsetinib til voksne patienter med *rearranged during transfection* (RET)-fusionspositiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) **efter svigt af behandling med platinbaseret kemoterapi**. Anbefalingen gælder for patienter, som er i god almentilstand (performancestatus 0-1).

Datagrundlaget er usikkert, men Medicinrådet vurderer, at der ikke er væsentlige effekt- eller sikkerhedsforskelle mellem pralsetinib og selpercatinib, som er den behandling, patienterne tilbydes i dag.

Medicinrådet vurderer, at pralsetinib og selpercatinib foreløbigt kan betragtes som ligestillede, og at omkostningerne til behandlingerne er sammenlignelige. Medicinrådet anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger.



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet pralsetinib til behandling af patienter med *rearranged during transfection* (RET)-fusionspositiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (*Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC)).

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Roche.

Medicinrådet har vurderet pralsetinib som:

- Førstelinjebehandling, hvor pralsetinib sammenlignes med pembrolizumab monoterapi (PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$ , PICO-spørgsmål 1) eller pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi (PD-L1-ekspression  $< 50\%$ , PICO-spørgsmål 2)
- andenlinjebehandling efter svigt af platinbaseret kemoterapi, hvor pralsetinib sammenlignes med selpercatinib (PICO-spørgsmål 3).

## Uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)

I Danmark blev der i 2020 givet livsforlængende onkologisk behandling til ca. 1.100 patienter med uhelbredelig NSCLC med histologytypen adenokarcinom. Det er langt overvejende i denne lungekræftpatientgruppe, at RET-fusion forekommer. Femårsoverlevelsen for den samlede danske patientgruppe med uhelbredelig NSCLC er ca. 2-5% [1]. RET-fusioner er sjældne, og Medicinrådet estimerer, at der årligt diagnosticeres ca. 20-30 patienter med uhelbredelig NSCLC og RET-fusion i Danmark.

## Pralsetinib

Pralsetinib er en selektiv RET-tyrosinkinasehæmmer. Pralsetinib reducerer derved tyrosinkinaseaktiviteten i væv, der udtrykker RET-proteinet, hvilket forårsager en hæmning af cellevækst. Pralsetinib er en peroral behandling. Den anbefalede startdosis er 400 mg én gang dagligt (4 tabletter af 100 mg).

Behandlingen gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

## Nuværende behandling i Danmark

I første linje behandles danske patienter med uhelbredelig NSCLC og RET-fusion aktuelt efter samme algoritme som tilsvarende patienter uden en mutation, der tillader målrettet behandling. Langt størstedelen af patienterne tilbydes immunterapi alene eller pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi (pembrolizumab + kemoterapi). I anden linje kan patienter med RET-fusion, som har haft progression efter tidligere behandling med platinbaseret kemoterapi (evt. kombineret med pembrolizumab), tilbydes selpercatinib, der ligesom pralsetinib er en selektiv RET tyrosinkinasehæmmer.



### Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed af pralsetinib er undersøgt i et ukontrolleret fase I/II-studie (ARROW). Ansøgningen og Medicinrådets vurderingsrapport beror på naive (ujusterede og indirekte) sammenligninger. Det indirekte datagrundlag giver ophav til væsentlig usikkerhed.

For anvendelse som førstelinjebehandling sammenlignes data for pralsetinib fra ARROW naivt med data for pembrolizumab monoterapi og pembrolizumab + kemoterapi, fra hhv. KEYNOTE-24/42 og KEYNOTE-189 (hhv. PICO-spørgsmål 1 og 2). Desuden præsenteres naive sammenligninger mellem ARROW og seks forskellige registerstudier, der undersøger effekten af immunterapi (evt. kombineret med platinbaseret kemoterapi) hos patienter med NSCLC og RET-fusion.

I Medicinrådets vurdering af pralsetinib som mulig andenlinjebehandling sammenlignes data for pralsetinib fra ARROW naivt med data for selpercatinib fra LIBRETTO-001, der ligesom ARROW er et ukontrolleret fase I/II-studie. Sammenligningen foretages specifikt mellem subgrupperne af patienter, der tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi. Patientpopulationerne i ARROW og LIBRETTO-001 er overordnet sammenlignelige, men det indirekte datagrundlag giver ophav til usikkerhed.

### Effekt og sikkerhed af pralsetinib som førstelinjebehandling

I Tabel 1 præsenteres centrale effekt- og sikkerhedsmål fra ARROW over for tilsvarende estimater fra KEYNOTE-24, -42 og -189 samt over for data fra de anvendte registerstudier.

**Tabel 1. Estimater for effekt og sikkerhed for PICO-spørgsmål 1 og 2**

	ARROW – ITT- population	ARROW – behandlings- naive patienter	KEYNOTE-24 og -42 <sup>1</sup> (patienter med PD-L1 ≥ 50 %)	KEYNOTE 189 (patienter med PD-L1 < 50 %)	Registerstudier <sup>1</sup> – se Tabel 9
	Pralsetinib (N = 281)	Pralsetinib (N = 116)	Pembrolizumab (N = 154/299)	Pembrolizumab + kemoterapi (N = 410)	Immunterapi evt. + kemoterapi (N = 9 til 17)
RET-status	Patienter med RET-fusion		Patienter med ukendt RET-status <sup>2</sup>		Patienter med RET-fusion
Median OS, mdr.	44,3 [31,9; IN]	IN [31,9; IN]	20,0 [15,9; 24,2] - 26,3 [18,3; 40,4]	22,0 [19,5; 24,5]	19,1 [6,9; IN] - IN [26,8; IN]
Median PFS, mdr.	13,2 [11,4; 16,8]	12,6 [9,2; 16,6]	6,5 [5,9; 8,6] - 7,7 [6,1; 10,2]	9,0 [8,1; 10,4]	2,1 [1,3; 4,7] - 7,6 [2,3; IN]
Uønskede hændelser grad ≥ 3, %		82,2 <sup>3</sup>	51,3 til 53,2	72,1	IR

IN = Ikke nået, IR = Ikke rapporteret. [ ] angiver 95 % konfidensinterval. <sup>1</sup> Intervallet (højeste og laveste estimat) på tværs af studierne angives. <sup>2</sup> Baseret på studier af forekomsten af RET-fusion hos patienter med NSCLC formodes det, at 95-99 % af patienterne i KEYNOTE-studierne var RET-fusionsnegative. <sup>3</sup> NSCLC-sikkerhedspopulation. I tabellen angives estimater med længst mulig opfølgningstid. Angivelsen af antal patienter (N) gælder for de studier/data *cut-offs*, som informerer estimater vedr. overlevelse.



Der er stor usikkerhed forbundet med naivt at sammenholde effektestimater fra ARROW- og KEYNOTE-studierne. De naive sammenligninger svækkes af, at der er væsentlige forskelle på patientpopulationerne på tværs af studierne, herunder at langt størstedelen (95-99 %) af patienterne i KEYNOTE-studierne formodes *ikke* at have RET-fusion, mens alle patienterne i ARROW-studiet har RET-fusion. Der var også væsentlige forskelle på studiepopulationerne på parametre såsom køn, rygehistorik og histologi. RET-fusion og/eller de patientkarakteristika, der hyppigt observeres hos patienter med RET-fusion, ser ud til at være associeret med en favorabel prognose, set i forhold til patienter uden RET-fusion [2]. Registerstudierne er små, afrapporterer kun i varierende grad baselinekarakteristika specifikt for gruppen af patienter med RET-fusion, og i mange tilfælde afrapporteres der ikke resultater, som kan sammenholdes med ARROW-studiet. Der er stor variation i de effektestimater, som ses på tværs af de inkluderede registerstudier.

Usikkerhederne i datagrundlaget betyder, at Medicinrådet ikke kan vurdere, om pralsetinib er mere effektivt eller mere sikkert end pembrolizumab og pembrolizumab + kemoterapi, som førstelinjebehandling til patienter med NSCLC og RET-fusion. Medicinrådet bemærker dog, at estimaterne for OS og PFS er numerisk højere i ARROW-studiet af pralsetinib end i nogen af de studier, der benyttes som sammenligningsgrundlag. Pralsetinib fremstår ved naiv sammenligning som værende en mindst lige så bivirkningstung behandling som pembrolizumab + kemoterapi og måske mere bivirkningstung end pembrolizumab monoterapi. Der er dog store forskelle på de typer af bivirkninger, der ses ved behandling med hhv. pralsetinib, pembrolizumab og pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi. Livskvalitetsdata indgår ikke i vurderingen af effekt og sikkerhed, da virksomheden ikke har indsendt data fra ARROW.

### Effekt og sikkerhed af pralsetinib som andenlinjebehandling

I Tabel 2 præsenteres centrale effekt- og sikkerhedsmål fra ARROW over for tilsvarende estimater fra LIBRETTO-001. Både ARROW og LIBRETTO-001 er fase I/II-forsøg, som inkluderer patienter med NSCLC og RET-fusion, hvoraf flertallet modtager hhv. pralsetinib og selpercatinib efter svigt af som minimum tidligere platinbaseret kemoterapi.

**Tabel 2. Estimater for effekt og sikkerhed for PICO-spørgsmål 3**

	ARROW – ITT-population	ARROW – efter behandling med platinbaseret kemoterapi	LIBRETTO-001 – efter behandling med platinbaseret kemoterapi
	<b>Pralsetinib (N = 281)</b>	<b>Pralsetinib (N = 141)</b>	<b>Selpercatinib (N = 247)</b>
Median OS, mdr.	44,3 [31,9; IN]	44,3 [26,9; 44,3 <sup>2</sup> ]	IN [33,5; IN]
Median PFS, mdr.	13,2 [11,4; 16,8]	16,4 [11,4; 22,3]	24,9 [19,3; IN]



	ARROW – ITT-population	ARROW – efter behandling med platinbaseret kemoterapi	LIBRETTO-001 – efter behandling med platinbaseret kemoterapi
Objektiv responsrate (ORR), %	65,8 [60,0; 71,4]	59,6 [51,0; 67,7]	61 [55; 67]
Uønskede hændelser grad ≥ 3, %		82,2 <sup>1</sup>	73,9 <sup>1</sup>

IN = Ikke nået. [ ] angiver 95 % konfidensinterval. <sup>1</sup> For både ARROW og LIBRETTO-001 er disse estimater fra sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter med NSCLC. <sup>2</sup> Virksomheden henviser til [3] (konferenceabstract med data fra ARROW med længere opfølgning) og angiver, at konfidensintervallet er beregnet efter standardmetodik. Antal patienter (N) gælder for OS, PFS og ORR.

Selvom studiepopulationerne i ARROW og LIBRETTO-001 overordnet er sammenlignelige, er der visse væsentlige afvigelser. Der er således flere patienter i ARROW med hjernemetastaser, i performance status ≥ 1, og som ikke tidligere har fået immunterapi. Da resultaterne fra ARROW og LIBRETTO-001 sammenlignes naivt, kan det betyde, at effekten af pralsetinib underestimeres relativt til selpercatinib.

Medicinerådet kan på baggrund af det nuværende datagrundlag ikke vurdere, om pralsetinib er mere eller mindre effektivt eller sikkert end selpercatinib som behandling af patienter med RET-fusion efter svigt af platinbaseret kemoterapi.

### Omkostningseffektivitet

Medicinerådet vurderer, at der ikke er tilstrækkelig evidens til at udføre troværdige sundhedsøkonomiske analyser, der belyser omkostningseffektiviteten af pralsetinib relativt til pembrolizumab-regimerne til patienter med NSCLC, som er RET-fusionspositive. Det skyldes primært, at patientpopulationerne er for forskellige i ARROW- og KEYNOTE-studierne, hvilket sandsynligvis medfører, at den relative effektforskel overestimeres til fordel for pralsetinib. Vurderingen består derfor kun af en klinisk vurdering af datagrundlaget for pralsetinib som førstelinjebehandling (PICO-spørgsmål 1 og 2).

I PICO-spørgsmål 3 sammenlignes pralsetinib med selpercatinib som andenlinjebehandling. Det nuværende datagrundlag tyder på, at der ikke er væsentlige effekt- eller sikkerhedsforskelle mellem pralsetinib og selpercatinib. Den sundhedsøkonomiske analyse er af denne grund en omkostningsminimeringsanalyse. Kun lægemiddelomkostningerne forventes at adskille sig mellem behandlingerne, og Medicinerådet har derfor udført en simpel analyse, der sammenligner de årlige lægemiddelomkostninger. Analysen viser, at det årligt koster ca. [REDACTED] DKK mere at behandle en patient med pralsetinib i stedet for selpercatinib. Resultaterne er præsenteret i Tabel 3.



**Table 3. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse for PICO-spørgsmål 3**

	<b>Pralsetinib</b>	<b>Selpercatinib</b>	<b>Forskel</b>
Årlige lægemiddelomkostninger (AIP)	660.797	923.594	-262.796
Årlige lægemiddelomkostninger (SAIP)	■	■	■

#### **Budgetkonsekvenser**

Medicinrådet præsenterer ikke budgetkonsekvensanalyser for PICO-spørgsmål 1, 2 og 3 i denne sag. Det skyldes, at der ikke udføres sundhedsøkonomiske analyser for PICO-spørgsmål 1 og 2, og Medicinrådet for PICO-spørgsmål 3 kun har sammenlignet de årlige lægemiddelomkostninger for behandlingerne.





# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>13</b>
1.1	Om vurderingen .....	13
1.2	Uhelbredelig NSCLC med RET-fusion .....	13
1.3	Pralsetinib .....	14
1.4	Nuværende behandling .....	14
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>15</b>
2.1	Litteratursøgning.....	15
2.2	Sammenligningsgrundlag i ansøgningen.....	16
2.3	Interventionelle kliniske forsøg.....	21
2.3.1	Patienter med NSCLC og RET-fusion, som behandles med pralsetinib.....	22
2.3.1.1	ARROW (PICO-spørgsmål 1, 2 og 3).....	22
2.3.2	Patienter med NSCLC og ukendt RET-status, som behandles med pembrolizumab, evt. kombineret med platinbaseret kemoterapi .....	23
2.3.2.1	KEYNOTE-24 (PICO-spørgsmål 1) .....	23
2.3.2.2	KEYNOTE-42 (PICO-spørgsmål 1) .....	24
2.3.2.3	KEYNOTE-189 (PICO-spørgsmål 2) .....	24
2.4	Registerstudier .....	26
2.4.1	Patienter med NSCLC og RET-fusion, som behandles med immunterapi, evt. kombineret med platinbaseret kemoterapi.....	27
2.4.1.1	Bhandari et al. 2021 [17] (PICO-spørgsmål 1 og 2).....	27
2.4.1.2	Mazieres et al. 2019 [18] (PICO-spørgsmål 1 og 2).....	27
2.4.1.3	Guisier et al. 2020 [19] (PICO-spørgsmål 1 og 2) .....	27
2.4.1.4	Hegde et al. 2020 [20] (PICO-spørgsmål 1 og 2) .....	28
2.4.1.5	Hess et al. 2021 [2] (PICO-spørgsmål 1 og 2).....	28
2.4.1.6	Rozenblum et al. 2017 [21] (PICO-spørgsmål 1 og 2) .....	29
2.4.2	Patienter med NSCLC og RET-fusion, som behandles med selpercatinib (andenlinjebehandling) .....	29
2.4.2.1	LIBRETTO-001 (PICO-spørgsmål 3).....	29
2.5	PICO-spørgsmål 1 og 2 (førstelindebehandling) .....	30
2.5.1	Population, intervention, komparator og effektmål.....	30
2.5.1.1	Population.....	31
2.5.1.2	Intervention .....	36
2.5.1.3	Komparator.....	37
2.5.1.4	Effektmål.....	37
2.5.2	Sammenligning af effekt .....	37
2.5.2.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	37
2.5.2.2	Overlevelse .....	38
2.5.2.3	Progressionfri overlevelse .....	41
2.5.2.4	Objektiv responsrate .....	43
2.5.2.5	Livskvalitet .....	44



2.5.3	Sammenligning af sikkerhed .....	45
2.5.3.1	Samlede estimater for sikkerhed.....	45
2.5.3.2	Fordeling af hændelsestyper .....	46
2.5.4	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	52
2.6	PICO-spørgsmål 3 (andenlinjebehandling).....	52
2.6.1	Population, intervention, komparator og effektmål.....	53
2.6.1.1	Population.....	54
2.6.1.2	Intervention .....	56
2.6.1.3	Komparator.....	56
2.6.1.4	Effektmål.....	56
2.6.2	Sammenligning af effekt .....	56
2.6.2.1	Overlevelse .....	57
2.6.2.2	Progressionsfri overlevelse.....	57
2.6.2.3	Objektiv responsrate .....	58
2.6.2.4	Helbredsrelateret livskvalitet .....	59
2.6.3	Sammenligning af sikkerhed .....	59
2.6.3.1	Samlede estimater for sikkerhed.....	59
2.6.3.2	Fordeling af hændelsestyper .....	60
2.6.4	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	62
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse.....</b>	<b>63</b>
3.1	Lægemedielomkostninger .....	64
3.2	Resultater.....	64
3.2.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	64
3.2.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	64
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>65</b>
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	65
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>65</b>
5.1	Pralsetinib som førstelinjebehandling (PICO-spørgsmål 1 og 2).....	65
5.2	Pralsetinib som andenlinjebehandling (PICO-spørgsmål 3).....	66
<b>6.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>67</b>
<b>7.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg.....</b>	<b>71</b>
<b>8.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>72</b>



### Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk).

Se fagudvalgets sammensætning på side 71.



# Begreber og forkortelser

<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>ALAT:</b>	Alanin aminotransferase
<b>ALK:</b>	<i>Anaplastic lymphoma kinase</i>
<b>ASAT:</b>	Aspartat aminotransferase
<b>ATC:</b>	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>
<b>CI:</b>	Konfidensinterval ( <i>confidence interval</i> )
<b>CR:</b>	Komplet respons
<b>CTCAE:</b>	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute)</i>
<b>DoR:</b>	Varighed af respons ( <i>Duration of Respons</i> )
<b>EGFR:</b>	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ECOG:</b>	European Cooperative Oncology Group
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EORTC:</b>	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>IR:</b>	Ikke rapporteret
<b>IPD:</b>	Individuelle patientdata
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>IQR:</b>	Interval mellem kvartiler ( <i>Interquartile range</i> )
<b>MedDRA:</b>	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
<b>NSCLC:</b>	Ikke-småcellet lungekræft ( <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> )
<b>OS:</b>	Samlet overlevelse ( <i>Overall Survival</i> )
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )



<b>PD-1/-L1:</b>	<i>Programmed death receptor 1/ligand 1</i>
<b>PFS:</b>	<i>Progressionsfri overlevelse (Progression Free Survival)</i>
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>PR:</b>	<i>Partielt respons</i>
<b>RCT:</b>	<i>Randomiseret kontrolleret studie (Randomised Controlled Trial)</i>
<b>RET:</b>	<i>Rearranged During Transfection</i>
<b>ROS1:</b>	<i>ROS proto-oncogene 1</i>
<b>RR:</b>	<i>Relativ risiko</i>
<b>SAIP:</b>	<i>Sygehusapotekernes indkøbspris</i>
<b>SD:</b>	<i>Standardafvigelse (standard deviation)</i>



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet pralsetinib til behandling af patienter med RET-fusionspositiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Roche.

Roche fik betinget markedsføringstilladelse (*conditional approval*) til indikationen i Europa den 18. november 2021. Tilladelsen er givet på betingelse af, at virksomheden senest den 31. december 2026 indsender resultater fra det igangværende fase III-studie (AcceleRET – [NCT04222972](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04222972)).

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende tværgående kræftlægemidler og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

## 1.2 Uhelbredelig NSCLC med RET-fusion

På tværs af sygdomsstadier og histologityper diagnosticeres ca. 4.800 danskere årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [1]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC, og af disse betragtes omtrent 2.200 patienter som havende uhelbredelig sygdom (lokalavanceret eller metastatisk sygdomsstadie) [1]. Hertil kommer en gruppe patienter, som udvikler uhelbredelig NSCLC fra lavere stadier af sygdommen.

Symptomer på lungekræft kan være hoste, åndenød og smerter i brystkassen. Hvis kræften spreder sig til andre organer (fx andre strukturer i brystkassen, knogler eller hjerne), kan patienterne få symptomer fra disse i form af kvalme, opkast, smerter og kognitive problemer.

Behandlingsmålet for uhelbredelig NSCLC er symptomlindring og levetidsforlængelse. Femårsoverlevelsen for den samlede patientgruppe med uhelbredelig NSCLC er 2-3 % (patienter udredt i 2015) [1,4]. Patienter med uhelbredelig NSCLC kan få forskellige typer behandling afhængigt af tumorkarakteristika. Hvis tumoren har mutationer, som en behandling kan målrettes mod, er en såkaldt targeteret behandling førstevalg. I dansk praksis drejer det sig om ALK- og ROS1-translokation samt EGFR-mutation ved førstelinjebehandling og RET-fusion i andenlinjebehandling [5,6]. Ellers vælges behandlingen ud fra, om tumor er planocellulær eller ikke-planocellulær samt mængden af overfladeproteinet *Programmed-Death-Ligand 1* (kaldet PD-L1-ekspression).

I Danmark blev der i 2020 givet livsforlængende behandling til ca. 1.100 patienter med uhelbredelig NSCLC med histologitypen adenokarcinom [1]. Hertil kommer en gruppe patienter, der udvikler uhelbredelig NSCLC fra lavere stadier af sygdommen. Det er langt



overvejende i patientgruppen med adenokarcinom, at RET-fusion forekommer. Medicinrådet estimerer, at ca. 20-30 af de patienter, der årligt behandles for uhelbredelig NSCLC af histologitypen adenokarcinom, har en RET-fusion. Disse patienter er kandidater til behandling med pralsetinib. Ved ibrugtagning af pralsetinib i anden linje vurderes det, at antallet af kandidater maksimalt vil være ca. 12-20 patienter grundet frafald mellem første og anden behandlingslinje.

RET-fusion har en incidens på ca. 1-5 % i NSCLC [7–9], og data fra Århus Universitetshospital indikerer, at incidensen af RET-fusion i NSCLC i Danmark ligger i den nedre ende af dette interval [10]. Både EGFR- og ALK-forandringer kan forekomme sammen med RET-fusion i NSCLC, dog begge med meget lav sandsynlighed (1-3 % af RET-forandrede) [7]. Derfor vil hovedparten af patienter med diagnosticeret RET-fusion ikke samtidig have targeterbare EGFR- eller ALK-forandringer. RET-fusion hos patienter med NSCLC er – i sammenligning med patienter uden RET-fusion – associeret med favorable prognostiske faktorer såsom lavere alder, lavere frekvens af rygere, bedre almen tilstand og hyppigere ikke-planocellulær histologi [2,11,12]. Den prognostiske betydning af RET-fusion ved NSCLC er ikke veldokumenteret. Data fra et registerstudie viste dog, at patienter med RET-fusion samlet set havde en signifikant bedre overlevelse end RET-fusionsnegative patienter med NSCLC (HR: 1,91 [1,22; 3,0]), men at denne forskel blev statistisk insignifikant (HR: 1,52 [0,95; 2,43]) efter justering for forskelle i baselinekarakteristika mellem populationerne [2].

### 1.3 Pralsetinib

Pralsetinib er et nyt lægemiddel med handelsnavnet Gavreto. Aktuelt har lægemidlet kun indikationen til fremskreden NSCLC med RET-fusion.

Den godkendte EMA-indikation er: *Gavreto er indiceret som enkeltstofbehandling til voksne patienter med rearranged during transfection (RET)-fusionspositiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som ikke tidligere er behandlet med en RET-hæmmer.*

Pralsetinib har ATC-koden L01EX23.

Den anbefalede dosis er 400 mg peroralt én gang dagligt (4 stk. tabletter af 100 mg) på samme tidspunkt hver dag. Behandlingen gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Dosisreduktion i intervaller af 100 mg anbefales ved bivirkninger. Behandling med pralsetinib bør ophøre, hvis patienten ikke tåler mindst 100 mg én gang dagligt.

### 1.4 Nuværende behandling

Patienter med uhelbredelig NSCLC og RET-fusion tilbydes aktuelt førstelinjebehandling efter samme algoritme som tilsvarende patienter uden en mutation, der tillader målrettet behandling. Da RET-fusion langt overvejende ses i adenokarcinomer, tages der afsæt i, hvordan denne subgruppe af patienter med NSCLC aktuelt behandles.



I første linje tilbydes patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$  monoterapi med en checkpoint-hæmmer (atezolizumab, cemiplimab og pembrolizumab er ligestillede i Medicinrådets lægemiddelrekommandation for uhelbredelig NSCLC [6]). Patienter med PD-L1-ekspression  $< 50\%$  tilbydes pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og pemetrexed [13]. Da ansøgningen fra Roche vedrørende pralsetinib undersøger effekten ved behandling i første linje, er de to ovennævnte behandlinger anvendt som komparatorer (PICO-spørgsmål 1 og 2).

I anden linje kan patienter med NSCLC og RET-fusion behandles med selpercatinib, som aktuelt har indikation til brug efter platinbaseret kemoterapi og/eller immunterapi. Medicinrådet har den 23. marts 2022 anbefalet selpercatinib som mulig standardbehandling hos patienter, som har haft progression efter tidligere platinbaseret kemoterapi, dvs. typisk de patienter, som *ikke* har fået monoterapi med checkpoint-hæmmer i første linje. Ansøgningen fra Roche indeholder også en sammenligning af effekt og sikkerhed af pralsetinib vs. selpercatinib ved behandling i anden linje (PICO-spørgsmål 3).

EMAs *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) gav en positiv udtalelse den 22. april 2022 vedr. indikationsudvidelse for selpercatinib, så den i lighed med pralsetinibs indikation også giver mulighed for anvendelse i første linje. Denne indikationsudvidelse er endnu ikke vurderet i Medicinrådet (virksomheden indsendte en anmodning om vurdering af indikationsudvidelsen for selpercatinib den 13. januar 2022, men har endnu ikke fremsendt en ansøgning).

Medicinrådet har udarbejdet en behandlingsvejledning og en lægemiddelrekommandation vedrørende førstelinjebehandling af uhelbredelig lungekræft [6]. Der findes desuden nationale kliniske retningslinjer, som også inkluderer andenlinjebehandling [13]. Ingen af disse vejledninger indeholder anbefalinger, der specifikt vedrører patienter med RET-fusion, da der indtil for nyligt ikke har været målrettede behandlinger til denne patientgruppe.

## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Som led i udviklingsprogrammet for pralsetinib er der gennemført et single-arm-studie (ARROW) [3,14]. Ansøger har udført to systematiske søgninger med henblik på at identificere studier, der tillader en sammenligning mellem førstelinjebehandling med pralsetinib og immunterapi med/uden platinbaseret kemoterapi hos patienter med uhelbredelig NSCLC. Ansøger har desuden foretaget en søgning med henblik på at sammenligne pralsetinib med selpercatinib, som er nuværende dansk standardbehandling i anden linje hos flertallet af patienter med NSCLC med RET-fusion.





### Patienter med RET-fusion – førstelinjebehandling

Ansøger har søgt efter interventionsstudier såvel som observationelle studier, der undersøger effekten af immunterapi med/uden platinbaseret kemoterapi og pemetrexed hos patienter med uhelbredelig NSCLC med RET-fusion. I alt inkluderer ansøger syv artikler fra denne søgning. Disse afrapporterer syv studier, hvoraf et er ARROW-studiet, og seks er registerstudier (se afsnit 2.4).

### Patienter med ukendt RET-status - førstelinjebehandling

Ansøger har søgt efter randomiserede studier, der undersøger effekten af immunterapi med/uden platinbaseret kemoterapi hos patienter med uhelbredelig NSCLC, som har ukendt RET-status, dvs. studier, der belyser nuværende førstelinjebehandling i Danmark. I alt inkluderer ansøger 13 artikler, der afrapporterer tre studier (KEYNOTE-24, KEYNOTE-42 og KEYNOTE-189), fra denne søgning. Herudover har ansøger manuelt fremsøgt tre abstracts, som afrapporterer data fra de tre ovennævnte studier, men med længere opfølgningstid end i de identificerede artikler. Ansøger har tilmed manuelt fremsøgt et registerstudie fra Danmark (Mouritzen et al., 2021 [15]), som undersøger overlevelsen hos danske patienter med NSCLC med ukendt RET-status før og efter ibrugtagning af immunterapi.

### Patienter med RET-fusion – andenlinjebehandling

For at sammenligne pralsetinib med selpercatinib, som er nuværende dansk standardbehandling i anden linje hos flertallet af patienter med NSCLC med RET-fusion, har ansøger søgt efter studier, der undersøger effekt og sikkerhed af selpercatinib. I denne søgning identificerer ansøger syv kilder, der afrapporterer data fra to studier (LIBRETTO-001 og SIREN). Af disse inkluderer ansøger de to kilder, som indeholder resultater med den længste opfølgningstid.

Medicinerådet finder ansøgers litteratursøgninger tilfredsstillende.

## 2.2 Sammenligningsgrundlag i ansøgningen

Da indikationen for pralsetinib både muliggør anvendelse i første linje (hvor der aktuelt anvendes to forskellige komparatorer afhængigt af PD-L1-status) og behandling i senere linjer, har ansøger opstillet i alt tre PICO-spørgsmål i ansøgningen, som fremgår af Tabel 4.

Tabel 4. PICO-spørgsmål i ansøgning og i Medicinerådets vurderingsrapport

	PICO-spørgsmål 1	PICO-spørgsmål 2	PICO-spørgsmål 3
	Førstelinjebehandling	Førstelinjebehandling	Andenlinjebehandling
<b>Population</b>	Behandlingsnaive patienter med NSCLC med RET-fusion og <b>PD-L1-ekspression <math>\geq</math> 50 %</b>	Behandlingsnaive patienter med NSCLC med RET-fusion og <b>PD-L1-ekspression <math>&lt;</math> 50 %</b>	Patienter med NSCLC med RET-fusion, som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi



	PICO-spørgsmål 1	PICO-spørgsmål 2	PICO-spørgsmål 3
	Førstelinjebehandling	Førstelinjebehandling	Andenlinjebehandling
<b>Intervention</b>	Pralsetinib	Pralsetinib	Pralsetinib
<b>Komparator</b>	Pembrolizumab (monoterapi)	Pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi	Selpercatinib
<b>Effekt mål <sup>1</sup></b>	OS, PFS, ORR og sikkerhed	OS, PFS, ORR og sikkerhed	OS, PFS, ORR og sikkerhed

<sup>1</sup> Der er i ansøgningen ikke præsenteret data for helbredsrelateret livskvalitet ved behandling med pralsetinib fra ARROW.

På baggrund af litteratursøgningerne og et udtræk fra den amerikanske *Flatiron Health-Foundation Medicine Clinico-Genomic*-database har ansøger præsenteret sammenligningerne vist i Tabel 5 i gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed for hvert af de to PICO-spørgsmål vedr. førstelinjebehandling, se afsnit 2.5. For gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed ved andenlinjebehandling anvender ansøger de to sammenligningsgrundlag præsenteret i Tabel 6, se afsnit 2.6.

**Tabel 5. Sammenligningsgrundlag anvendt i ansøgningen vedrørende pralsetinib som førstelinjebehandling**

RET-status	Sammenligningsgrundlag for komparator <sup>1</sup>	Analyse	Effekt mål	Anvendelse i Medicinrådets vurdering
Patienter med RET-fusion	<b>Nr. 1:</b> Seks retrospektive studier af patienter med RET-fusion, som behandles med en checkpoint-hæmmer evt. kombineret med kemoterapi uanset linje	Naiv sammenligning	OS, PFS og ORR	Supplerende analyse
Patienter med ukendt RET-fusion status	<b>Nr. 2:</b> Tre RCTs (KEYNOTE-24, -42 og -189) af patienter, som behandles i første linje med enten pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi  PICO-spørgsmål 1: Patienter med PD-L1 ≥ 50 %  PICO-spørgsmål 2: Patienter med PD-L1 < 50 %	Naiv sammenligning med beregning af HR	OS, PFS, ORR og sikkerhed	Hovedanalyse for førstelinjebehandling
	<b>Nr. 3:</b> Data fra den amerikanske Flatiron-database for patienter, som behandles i første linje med enten pembrolizumab monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi	Naiv sammenligning med beregning af HR	OS og PFS	Supplerende analyse



RET-status	Sammenligningsgrundlag for komparator <sup>1</sup>	Analyse	Effekt mål	Anvendelse i Medicinrådets vurdering
------------	--	---------	------------	--------------------------------------

	Nr. 4. Dansk registerstudie (Mouritzen et al. 2021) af bl.a. patienter, som behandles i første linje med en checkpoint-hæmmer som monoterapi (> 95 % af patienterne havde PD-L1 ≥ 50 %)	Naiv sammenligning	OS og PFS	Supplerende analyse
--	---	--------------------	-----------	---------------------

<sup>1</sup> Sammenligningsgrundlaget for interventionen er i alle tilfælde data for pralsetinib fra ARROW.

**Tabel 6. Sammenligningsgrundlag anvendt i ansøgningen vedrørende pralsetinib som andenlinjebehandling**

RET-status	Sammenligningsgrundlag for komparator <sup>1</sup>	Analyse	Effekt mål	Anvendelse
------------	--	---------	------------	------------

Patienter med RET-fusion	Single-arm-studie (LIBRETTO-001) af effekt og sikkerhed af behandling med selpercatinib hos patienter, som behandles i første og senere linjer <sup>2</sup>	Naiv sammenligning	OS, PFS, ORR og sikkerhed	Hovedanalyse for andenlinjebehandling
	Retrospektivt studie af effekt og sikkerhed af selpercatinib (SIREN) i real-world setting	Naiv sammenligning	OS, PFS, ORR og sikkerhed	Supplerende analyse

<sup>1</sup> Sammenligningsgrundlaget for interventionen er i alle tilfælde data for pralsetinib fra ARROW-studiet.

<sup>2</sup> I Medicinrådets vurdering indgår der kun effektdata for subgruppen af patienter, der tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi, da selpercatinib kun er anbefalet af Medicinrådet til den population.

### Medicinrådets vurdering af de anvendte sammenligningsgrundlag

Der findes ikke direkte sammenlignende data, da pralsetinib alene er undersøgt i et single-arm-studie (ARROW [14]). Nedenfor gennemgås de sammenligningsgrundlag som er anvendt i ansøgningen, og der redegøres for hvilke af disse Medicinrådet har benyttet i vurderingsrapporten.

### Sammenligningsgrundlag for vurdering af pralsetinib som behandling i første linje

Den primære styrke ved sammenligningsgrundlag nr. 1 i Tabel 5 er, at patienterne har dokumenteret RET-fusion svarende til populationen i ARROW. Til gengæld er studierne små, observationelle, i visse tilfælde enkeltcenterstudier, og de afspejler effekten af immunterapi i klinisk praksis. Sidstnævnte kan give ophav til bias, når effektestimaterne sammenlignes med ARROW, hvor effekt af pralsetinib er undersøgt i et regulært klinisk forsøg hos selekterede patienter. Disse forhold kan muligvis medvirke til at overestimere effekten af pralsetinib relativt til komparatorerne. Hertil kommer, at de pågældende studier afrapporterer baselinekarakteristika og effektestimater meget forskelligt, særligt hvad angår den relevante subgruppe med RET-fusion, og generelt er afrapporteringen i studierne sparsom set ift. ARROW.



Den primære styrke ved sammenligningsgrundlag nr. 2 i Tabel 5 er, at der er tale om forholdsvis store randomiserede kliniske forsøg, som undersøger effekten af de interventioner, der aktuelt anvendes i dansk klinisk praksis, og den dertilhørende PD-L1-kategorisering. I sammenligning med ARROW er der dermed mindre risiko for selektionsbias end ved sammenligning med registerstudier. Derudover er der, relativt til registerstudierne, en mere fyldestgørende afrapportering af patientkarakteristika samt sikkerheds- og effektdata, herunder effektdata med lang opfølgningstid. Den primære svaghed ved denne sammenligning er, at patienter i KEYNOTE-24, -42 og -189 har ukendt RET-status og adskiller sig fra studiepopulationen i ARROW på en række andre prognostiske parametre (herunder histologi, rygehistorik og alder). Jf. den generelle hyppighed af RET-fusion må det antages, at patienterne i KEYNOTE-studierne langt overvejende (95-99 %) var RET-fusionsnegative. Dette er en væsentlig svaghed, da eksisterende evidens indikerer, at patienter med RET-fusion generelt har en favorabel prognose sammenlignet med RET-fusionsnegative patienter [2]. Dette kan muligvis skyldes, at patienter med RET-fusion har favorable baselinekarakteristika sammenlignet med den generelle population af patienter med uhelbredelig NSCLC. Ansøger har ikke forsøgt at justere for disse forhold, fx i en *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC)-analyse, med henvisning til at dette ville bortjustere for megen data samt patientkarakteristika, der forventes at afspejle den danske population med RET-fusionspositiv NSCLC. Samlet kan disse forhold muligvis forårsage, at den relative effekt af pralsetinib overvurderes.

Sammenligningsgrundlag nr. 3 og 4 i Tabel 5 svækkes samtidig af begge de usikkerheder, der gennemgås i de to ovenstående afsnit. For både sammenligningen med Flatiron-data og Mouritzen et al. 2021 gælder det, at der er tale om data opsamlet i klinisk praksis, som i sammenligning med ARROW repræsenterer behandling af mindre selekterede patienter. I begge tilfælde er der ydermere tale om patienter med ukendt RET-status. For sammenligningen med Flatiron-data gælder det desuden, at dele af datasættet allerede er anvendt i et af de registerstudier, som indgår i sammenligningsgrundlag nr. 1 (se afsnit 2.4.1).

Datagrundlaget er meget usikkert, uanset hvilke sammenligningsgrundlag der anvendes i vurderingen. Medicinrådet præsenterer ansøgers primære analyse (sammenligningsgrundlag nr. 2, Tabel 5) og anvender desuden sammenligningsgrundlag nr. 1 som supplerende evidens, da det er det eneste sammenligningsgrundlag baseret på patienter med RET-fusion.

De betydelige forskelle i patientpopulationerne i ARROW- og KEYNOTE-studierne medfører, at Medicinrådet vurderer, at det ikke er muligt at udarbejde troværdige sundhedsøkonomiske analyser, der belyser omkostningseffektiviteten af pralsetinib relativt til pembrolizumab-regimerne. Medicinrådet præsenterer derfor ikke sundhedsøkonomiske analyser af pralsetinib som førstelinjebehandling (PICO-spørgsmål 1 og 2), men udelukkende en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Forskellene mellem patientpopulationerne er uddybet i afsnit 2.5.1.1, og valgene i forbindelse med de sundhedsøkonomiske analyser er uddybet i afsnit 3.



### Sammenligningsgrundlag for vurdering af pralsetinib som behandling i anden linje efter svigt af platinbaseret kemoterapi

For sammenligningen af pralsetinib og selpercatinib i anden linje har ansøger identificeret to studier (LIBRETTO-001 og SIREN), som undersøger effekten af selpercatinib i patienter med NSCLC og RET-fusion, og foretager på den baggrund en naiv sammenligning med resultater fra ARROW. LIBRETTO-001 er som ARROW et single-arm fase I/II-forsøg, mens SIREN er et retrospektivt studie med patienter, som var uegnede til at indgå i igangværende kliniske studier med selpercatinib.

Datagrundlaget for vurdering af pralsetinib som andenlinjebehandling er meget usikkert. SIREN-studiet inkluderede kun 37 patienter, som havde modtaget tidligere systemisk behandling, og disse er mindre selekterede, end det er tilfældet for LIBRETTO-001 og ARROW, fx var 27 % af patienterne i SIREN i performance status 2 (mod blot 2,6 % i ARROW), og kun 81 % af patienterne i SIREN havde tidligere fået platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet vurderer derfor, at det giver et mere retvisende billede af effektforskelle mellem pralsetinib og selpercatinib i anden linje alene at anvende den naive sammenligning mellem LIBRETTO-001 og ARROW.



## 2.3 Interventionelle kliniske forsøg

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparatorer på studierne præsenteret i afsnit 2.3.1 til afsnit 2.4.2. Øvrige studier, som indgår i ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed, fremgår ikke af tabellerne (se afsnit 2.2).

**Tabel 7. Interventionelle forsøg anvendt til at sammenligne effekten af pralsetinib med hhv. pembrolizumab monoterapi og pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi**

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske hovedanalyse
<b>ARROW [NCT03037385]</b> PICO-spørgsmål 1, 2 og 3	Patienter med NSCLC og RET-fusion, som tidligere har modtaget platinbaseret kemoterapi, eller som ikke tidligere er behandlet for uhelbredelig sygdom <sup>1</sup>	Pralsetinib	- (single-arm)	ORR (primært), OS, PFS, helbredsrelateret livskvalitet <sup>3</sup> og sikkerhed	Ikke relevant, se afsnit 3
<b>KEYNOTE-24 [NCT02142738]</b> PICO-spørgsmål 1	Behandlingsnaive patienter med NSCLC med PD-L1 $\geq$ 50 %, uden EGFR-mutation og uden ALK-translokation	Pembrolizumab monoterapi	Platinbaseret kemoterapi <sup>2</sup>	PFS (primært), OS, ORR, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed	Ikke relevant, se afsnit 3
<b>KEYNOTE-42 [NCT02220894]</b> PICO-spørgsmål 1	Behandlingsnaive patienter med NSCLC med PD-L1 $\geq$ 1 %, uden EGFR-mutation og uden ALK-translokation	Pembrolizumab monoterapi	Platinbaseret kemoterapi	OS (primært), PFS, ORR, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed	Ikke relevant, se afsnit 3
<b>KEYNOTE-189 [NCT02578680]</b> PICO-spørgsmål 2	Behandlingsnaive patienter med ikke-planocellulær NSCLC, uden EGFR-mutation og uden ALK-translokation.	Pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi og pemetrexed	Platinbaseret kemoterapi	PFS, OS (begge primære), ORR og helbredsrelateret livskvalitet	Ikke relevant, se afsnit 3
<b>LIBRETTO-001</b> PICO-spørgsmål 3	Patienter med NSCLC med RET-fusion. Der indgik både behandlingsnaive patienter og patienter, som havde modtaget en eller flere tidligere behandlinger.	Selpercatinib	- (single-arm)	OS, PFS, ORR (primært), intrakranielt ORR, sikkerhed	Ikke relevant, se afsnit 3

Studiet inkluderede patienter med andre kræftformer, herunder medullær skjoldbruskkirtelkræft og andre solide tumorer. Der er ikke data for disse subgrupper i ansøgningen eller i nærværende vurdering.<sup>2</sup> Investigators valg af platinbaseret behandlingsregime.<sup>3</sup> Studiet opsamlede data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet, men de indgår ikke i ansøgningen, da de fortsat ikke er tilgængelige.



Der pågår et randomiseret, kontrolleret fase III-forsøg, hvori pralsetinib sammenlignes med standardbehandling i første linje hos patienter med NSCLC med RET-fusion (AcceleRET – [NCT04222972](#)). Studiet er påbegyndt i juli 2020. I ansøgningen estimeres det, at der vil foreligge data fra dette studie i 2026-2027. Jf. NCT-registret estimeres det, at der vil foreligge data fra AcceleRET i 2023/2024. EMAs godkendelse af pralsetinib er betinget af, at der senest den 31. december 2026 indsendes data fra AcceleRET.

### **2.3.1 Patienter med NSCLC og RET-fusion, som behandles med pralsetinib**

#### **2.3.1.1 ARROW (PICO-spørgsmål 1, 2 og 3)**

ARROW er et multicenter, fase I/II, non-randomiseret (single-arm) studie, der undersøger effekt og sikkerhed af pralsetinib i patienter med NSCLC med RET-fusion samt en række sjældnere solide tumor-typer med RET-forandringer. Studiet indeholdt en dosiseskaleringsfase og derefter en ekspansionsfase, hvori 400 mg pralsetinib blev administreret én gang dagligt. Der indgår i ansøgningen og i nærværende vurdering kun effektdata for patientgruppen med NSCLC og RET-fusion, som blev behandlet med pralsetinib 400 mg dagligt.

Det primære effektmål var objektiv responsrate (ORR). Sekundære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS) samt overlevelse (OS). PFS og ORR blev evalueret ved blændet uafhængigt centralt review (BICR). Der blev også opsamlet data for helbredsrelateret livskvalitet (EORTC QLQ-C30) og sikkerhed (MedRA-klassifikation og CTCAE-gradering).

Data for effekt og sikkerhed stammer fra to forskellige dataudtræk fra hhv. den 6. november 2020 og den 4. marts 2022. I ansøgningen og i Medicinrådets vurderingsrapport benyttes der resultater fra begge opfølgningstidspunkter, da ikke alle effektmål er afrapporteret i begge datasæt. Estimerer for effekt inkluderer hhv. 233 og 281 patienter i ITT-populationerne og præsenteres yderligere subgrupperet i patienter, som enten har modtaget tidligere behandling for uhelbredelig sygdom forud for behandling med pralsetinib (andenlinjebehandling), samt patienter, som er behandlingsnaive (førstelindebehandling). Sikkerhedspopulationen inkluderer samtlige patienter, som har modtaget mindst én dosis pralsetinib (n = 281). For estimerer vedrørende sikkerhed anvendes desuden det samlede sikkerhedsdatasæt fra ARROW-studiet, som også inkluderer patienter med andre kræftformer end NSCLC (N = 528). Et overblik over de anvendte datasæt fra ARROW er præsenteret i Tabel 8.

Data fra ARROW findes afrapporteret i artikelformat (Gainor et al. 2021 [14]). Ansøgningen og nærværende vurdering er baseret på to senere cut-offs fra hhv. den 6. november 2020 (som også optræder i EMAs EPAR [16]) samt fra den 4. marts 2022, der foreløbigt kun er publiceret som konferenceabstract [3].



**Tabel 8. Overblik over datasæt fra ARROW, der anvendes i Medicinrådets vurderingsrapport**

Opfølgningstidspunkt	Populationer fra ARROW, der anvendes i ansøgning	Median opfølgning, mdr. <sup>1</sup>	Antal forsøgsdeltagere, N
Den 22. maj 2020	NSCLC-sikkerhedspopulation	8,1 <sup>4</sup>	233
Den 6. november 2020 <sup>2</sup>	Samlet sikkerhedspopulation <sup>3</sup> [16]	9,46 <sup>4</sup>	528
	NSCLC ITT-population [16]	17,1	233
	NSCLC – ingen tidligere systemisk behandling ('behandlingsnaive') [16]	12,8	75
	NSCLC – tidligere platinbaseret kemoterapi [16]	20,1	136
Den 4. marts 2022	NSCLC – ITT-population [3]	26,8	281
	NSCLC – ingen tidligere systemisk behandling ('behandlingsnaive') [3]	22,1	116
	NSCLC – tidligere platinbaseret kemoterapi [3]	29,4	141

<sup>1</sup> Kolonnen viser median opfølgningstid for effektmålet OS. <sup>2</sup> Antal patienter for resultater vedr. effekt. For resultater vedr. sikkerhed anvendes der også data fra dette udtræk, men antallet af patienter, der indgår er N = 281. Det skyldes en minimumsopfølgningstid i effektpopulationen på 6 måneder, mens patienter i sikkerhedspopulationen blot skulle have modtaget mindst én administration af pralsetinib. <sup>3</sup> Inkl. patienter behandlet med pralsetinib, som har andre kræftformer end NSCLC. <sup>4</sup> NB: median behandlingsvarighed.

### 2.3.2 Patienter med NSCLC og ukendt RET-status, som behandles med pembrolizumab, evt. kombineret med platinbaseret kemoterapi

#### 2.3.2.1 KEYNOTE-24 (PICO-spørgsmål 1)

KEYNOTE-24 er et randomiseret, *open-label* fase III-studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med *standard of care* platinbaseret kemoterapi til behandling af patienter med uhelbredelig NSCLC uden forudgående systemisk behandling af deres metastatiske sygdom og uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Studiet inkluderede både patienter med planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. Alle patienter havde PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$  vurderet med Assay 22C3 (Agilent).

Patienterne blev randomiseret 1:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 154) hver 3. uge op til 35 serier eller platinbaseret kemoterapi (n = 151) hver 3. uge i 4 eller 6 serier. Overkrydsning fra kemoterapi-armen ved progression var tilladt. Randomiseringen var stratificeret efter performance status (ECOG PS 0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og geografi (Østasien vs. ikke-Østasien).





Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af intervention eller komparator. Studiets primære endepunkt var PFS, vurderet af en blindet uafhængig komité. Andre relevante effektmål var OS, livskvalitet og sikkerhed/bivirkninger.

Det er ikke afrapporteret, om eller hvor mange af patienter som havde en RET-fusion i KEYNOTE-24. Jf. den generelle hyppighed af RET-fusion i NSCLC må det antages, at patienterne langt overvejende (95-99 %) er RET-fusionsnegative.

### 2.3.2.2 KEYNOTE-42 (PICO-spørgsmål 1)

KEYNOTE-42 er et randomiseret, *open-label* fase III-studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med *standard of care* platinbaseret kemoterapi til behandling af patienter med uhelbredelig NSCLC uden forudgående systemisk behandling af deres metastatiske sygdom og uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Studiet inkluderede både patienter med planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. Alle patienter havde en ECOG-score 0-1,  $\geq 3$  måneder i forventet restlevetid og PD-L1-ekspression  $\geq 1$  %, vurderet med Assay 22C3 (Agilent).

Patienterne blev randomiseret 1:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 637) hver 3. uge op til 35 serier eller platinbaseret kemoterapi (n = 637) hver 3. uge i 4 eller 6 serier. Randomiseringen var stratificeret efter geografi (Østasien vs. resten af verden), performance status (ECOG PS 0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og PD-L1-ekspression ( $\geq 50$  % vs. 1 %-49 %). Modsat KEYNOTE-24 tillod studieprotokollen ikke overkrydsning efter progression.

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, og analyser af sikkerhed er baseret på data fra alle patienter, der modtog mindst én dosis af intervention eller komparator. Studiets primære endepunkt var OS i følgende subpopulationer: PD-L1-ekspression  $\geq 50$  %, PD-L1-ekspression  $\geq 20$  % og PD-L1-ekspression  $\geq 1$  %. Andre relevante effektmål var PFS i samme subpopulationer, vurderet af en blindet uafhængig komité og sikkerhed/bivirkninger.

I nærværende vurdering anvendes kun data fra pembrolizumab-armen i KEYNOTE-42 og kun effektestimater fra patientgruppen med PD-L1-ekspression  $\geq 50$  % (n = 299).

Det er i KEYNOTE-42 ikke afrapporteret, om eller hvor mange af patienter som havde en RET-fusion. Jf. den generelle hyppighed af RET-fusion i NSCLC må det antages, at patienterne i studiet langt overvejende (95-99 %) er RET-fusionsnegative.

### 2.3.2.3 KEYNOTE-189 (PICO-spørgsmål 2)

KEYNOTE-189-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Patienterne i studiet havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for uhelbredelig NSCLC.



Patienterne blev randomiseret 2:1 til pemetrexed og platinbaseret kemoterapi i kombination med enten 200 mg pembrolizumab (n = 410) eller placebo (n = 206) hver 3. uge i op til fire cykler efterfulgt af pembrolizumab eller placebo i op til i alt 35 cykler i kombination med pemetrexed som vedligeholdelsesbehandling hver 3. uge. Overkrydsning til pembrolizumab var tilladt for patienterne i placebokombinationen, som oplevede sygdomsprogression. Randomiseringen var stratificeret på PD-L1-ekspression ( $\geq 1\%$  vs.  $< 1\%$ ).

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 616), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen (n = 607).

Studiets relevante effektmål var OS, PFS, sikkerhed/bivirkninger og helbredsrelateret livskvalitet. Patienterne i studiet fordelte sig jævnt med ca. 1/3 i hver af de tre grupper af PD-L1-ekspression ( $< 1\%$ , 1-49 % og  $\geq 50\%$ ). Der foreligger analyser for hver af disse subgrupper samt for ITT-populationen.

I nærværende vurdering anvendes kun data fra pembrolizumab-armen i KEYNOTE-189. Det er ikke afrapporteret, om eller hvor mange af patienter som havde en RET-fusion. Jf. den generelle hyppighed af RET-fusion i NSCLC må det antages, at patienterne i studiet langt overvejende (95-99 %) er RET-fusionsnegative.

Ansøger har ikke fremsendt data for den relevante PD-L1-subgruppe ( $\leq 49\%$ ) med henvisning til, at disse data ikke er tilgængelige, men har i stedet præsenteret data for hele studiepopulationen (ITT), patienter med PD-L1 1-49 % og patienter med PD-L1  $< 1\%$ . I Medicinrådets vurderingsrapport anvendes der data for ITT-populationen.



## 2.4 Registerstudier

**Tabel 9. Registerstudier med patienter med NSCLC og RET-fusion, som behandles med immunterapi, evt. kombineret med platinbaseret kemoterapi.** Data fra registerstudierne præsenteres som supplerende evidens i gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed.

Studie	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske hovedanalyse
<b>Bhandari et al. 2021*</b> [17] <b>PICO-spørgsmål 1 og 2</b>	Patienter med NSCLC med RET-fusion, som behandles i første eller anden linje	Immunterapi som enkeltstofbehandling eller pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi	-	OS, PFS (for dele af studiepopulation) samt ORR og DoR	Ikke anvendt
<b>Mazieres et al. 2019</b> [18] <b>PICO-spørgsmål 1 og 2</b>	Patienter med NSCLC med RET-fusion	Immunterapi	-	OS, PFS og ORR	Ikke anvendt
<b>Guisier et al. 2020</b> [19] <b>PICO-spørgsmål 1 og 2</b>	Patienter med NSCLC med RET-translokation, som behandles i anden eller senere linje	Immunterapi	-	OS, PFS og ORR	Ikke anvendt
<b>Hegde et al. 2020</b> [20] <b>PICO-spørgsmål 1 og 2</b>	Patienter med RET-fusion eller RET-mutation	Immunterapi (16 ud af 29 patienter med NSCLC)	Anden behandling end immunterapi	Behandlingsvarighed	Ikke anvendt
<b>Hess et al. 2021</b> [2] <b>PICO-spørgsmål 1 og 2</b>	Patienter med NSCLC med RET-fusion	Immunterapi som enkeltstofbehandling eller pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi	Ingen (patienter +/- RET-fusion sammenlignes)	OS, PFS og ORR	Ikke anvendt
<b>Rozenblum et al. 2017*</b> [21] <b>PICO-spørgsmål 1 og 2</b>	Patienter med NSCLC med RET-fusion	Immunterapi	-	ORR og behandlingsvarighed	Ikke anvendt

\*Disse undersøgelser er baseret på udtræk fra samme database (Flatiron CGBD). Der må forventes et væsentligt overlap af inkluderede patienter.



#### **2.4.1 Patienter med NSCLC og RET-fusion, som behandles med immunterapi, evt. kombineret med platinbaseret kemoterapi**

##### **2.4.1.1 Bhandari et al. 2021 [17] (PICO-spørgsmål 1 og 2)**

Bhandari et al. 2021 er et registerstudie, som undersøger effekt af immunterapi, evt. kombineret med *standard of care* kemoterapi hos patienter med uhelbredelig NSCLC med RET-fusion. Studiet er baseret på registertræk fra to amerikanske databaser: *Flatiron Health-Foundation Medicine Clinico-Genomic database* ('Flatiron') og *Guardant Health database* (GHD).

Anonymiseret forløbsdata blev udtrukket for patienter med lokalavanceret eller metastatisk NSCLC og bekræftet RET-fusion. Patienterne skulle have modtaget behandling med en checkpoint-hæmmer i mindst en behandlingslinje. I alt indgik der forløbsdata fra 69 patienter (n = 29 fra Flatiron og n = 40 fra GHD). Af disse var det dog kun i alt 47, som blev behandlet med en checkpoint-hæmmer i første linje.

Der er afrapporteret data for OS, PFS og ORR, dog ikke PFS fra Flatiron-udtrækket og ikke ORR for GHD-udtrækket.

##### **2.4.1.2 Mazieres et al. 2019 [18] (PICO-spørgsmål 1 og 2)**

I Mazieres et al. 2019 præsenteres et registerstudie (IMMUNOTARGET), som undersøger effekt af monoterapi med en checkpoint-hæmmer hos patienter med uhelbredelig NSCLC og én af de følgende forandringer: KRAS (n = 271), EGFR (n = 125), BRAF (n = 43), MET (n = 36), HER2 (n = 29), ALK (n = 23), RET (n = 16) og ROS1 (n = 7). Udtræk blev foretaget lokalt af en række deltagende centre og konsolideret i et centralt datasæt.

Kun en meget lille del af patienterne (5,4 %) blev behandlet med immunterapi i første linje.

Der er afrapporteret data for OS, PFS og ORR for alle patienter samt subgrupperet i forhold til molekylær forandring. Effektdata er ikke yderligere subgrupperet jf. behandlingslinje eller PD-L1-ekspression.

Det er udelukkende data for de 16 patienter med RET-fusion, der er relevant for denne vurdering.

##### **2.4.1.3 Guisier et al. 2020 [19] (PICO-spørgsmål 1 og 2)**

I Guisier et al. 2020 præsenteres et fransk registerstudie (IMAD2), som undersøger effekt af monoterapi med en checkpoint-hæmmer hos patienter med uhelbredelig NSCLC samt involvering af én af de følgende forandringer: BRAF (n = 44), MET (n = 30), HER2 (n = 23), og RET (n = 9). Udtræk blev foretaget af centre i *French Lung Cancer Group* (GFPC). Patienter, der var blevet behandlet med checkpoint-hæmmer som deltager i et klinisk forsøg, blev ekskluderet.



Kun en meget lille del af patienterne (7 %) blev behandlet med immunterapi i første linje, og der var ingen af de ni RET-fusionspositive patienter, som modtog behandling med immunterapi i første linje.

Der er afrapporteret data for OS, PFS og ORR, herunder for alle patienter samt subgrupperet i forhold til molekyllær forandring. Effektdata er ikke yderligere subgrupperet jf. behandlingslinje, men for den samlede population er der effektestimater for: ukendt PD-L1-status (n = 62), PD-L1 < 1 % (n = 11), PD-L1 > 1 % (n = 34) og PD-L1 ≥ 50 % (n = 25).

Det er udelukkende data for de ni patienter med RET-fusion, der er relevant for denne vurdering.

#### **2.4.1.4 Hegde et al. 2020 [20] (PICO-spørgsmål 1 og 2)**

Hedge et al. 2020 er et registerstudie, som undersøger effekt af immunterapi vs. non-immunterapi hos patienter med uhelbredelig NSCLC og en række andre kræftformer med RET-forandringer. Registerudtræk blev foretaget hos Fase I-enheden ved *University of Texas MD Anderson Cancer Center*.

Der indgik i alt 70 patienter med RET-forandringer, hvor n = 20 blev behandlet med en checkpoint-hæmmer. Ud af disse havde 29 NSCLC, og 16 heraf fik immunterapi. Resterende patienter havde skjoldbruskkirtelkræft. Det fremgår, at patienterne mediant havde modtaget én tidligere behandling før immunterapi (interval for antal tidligere behandlinger: 0-6).

Der er afrapporteret data for TTD for patienter grupperet efter, om de behandles med immunterapi eller non-immunterapi, og subgrupperet i forhold til, om de har NSCLC eller skjoldbruskkirtelkræft. Der er ikke oplyst baselinekarakteristika for gruppen af patienter med NSCLC, der behandles med immunterapi.

Det er udelukkende data for de 16 patienter med NSCLC samt RET-forandring, og som blev behandlet med immunterapi, der er relevant for denne vurdering.

#### **2.4.1.5 Hess et al. 2021 [2] (PICO-spørgsmål 1 og 2)**

Hess et al. 2021 er et registerstudie, som undersøger effekt af en række forskellige standardbehandlinger hos patienter med uhelbredelig NSCLC med RET-fusion. Studiet er baseret på registertræk fra den amerikanske *Flatiron Health-Foundation Medicine Clinico-Genomic database* ('Flatiron').

Der indgik i alt data fra 46 patienter med uhelbredelig NSCLC og RET-fusion. Dette data sammenholdes med data fra 5.761 patienter med uhelbredelig NSCLC uden RET-fusion. Der er kun data for behandling med immunterapi (KEYNOTE-189-regime: pembrolizumab kombineret med carboplatin) i første linje for ni patienter. Afrapporteringen af resultater for andenlinjebehandling skelner ikke imellem forskellige interventioner.

Der er afrapporteret data for ORR, PFS og OS. Dog afrapporteres OS og PFS-estimer kun som relativ effektforskel sammenholdt med patientgruppen uden RET-fusion. Der er



således ikke OS og PFS-estimer for subgruppen af patienter med RET-fusion, der behandles med immunterapi, hverken i første eller anden linje.

Der må formodes at være et væsentlig overlap i datamaterialet for Hess et al. 2021 og Bhandari et al. 2021, da begge beror på udtræk fra samme database.

#### **2.4.1.6 Rozenblum et al. 2017 [21] (PICO-spørgsmål 1 og 2)**

Rozenblum et al. 2017 er et registerstudie, som undersøger effekt af en række interventioner hos patienter med NSCLC og en eller flere targeterbare mutationer (ALK, EGFR, RET, ROS1 mv.). Registerstudiet er baseret på patienter ved *Davidoff Cancer Center* i Israel. I alt blev ni patienter med RET-fusion inkluderet, hvoraf fire modtog immunterapi. Det er uklart, i hvilken linje denne behandling blev givet, men for den samlede population fremgik det, at 48,5 % af patienterne havde oplevet svigt af tidligere behandling.

Der afrapporteres ORR og median behandlingsvarighed for patienter, som blev behandlet med immunterapi, subgrupperet jf. molekylærforandring, herunder RET-fusion.

#### **2.4.2 Patienter med NSCLC og RET-fusion, som behandles med selpercatinib (andenlinjebehandling)**

##### **2.4.2.1 LIBRETTO-001 (PICO-spørgsmål 3)**

LIBRETTO-001 er et open-label, multicenter, single-arm fase I/II-studie, som evaluerer farmakokinetik, effekt og sikkerhed af selpercatinib i patienter med fremskreden kræft med RET-forandringer, herunder patienter med NSCLC med RET-fusion [22]. Studiet blev gennemført på 85 centre i 16 lande.

Studiets primære endepunkt var ORR i henhold til RECIST 1.1-kriterier. Sekundære endepunkter inkluderede DoR, PFS, OS og sikkerhed. PFS og ORR blev evalueret ved blindet uafhængigt centralt review (BICR). Uønskede hændelser blev graderet med CTCAE version 4.

Langt hovedparten af patienterne i LIBRETTO-001 – og alle i fase II-delen – modtog selpercatinib som 160 mg to gange dagligt, svarende til den anbefalede dosis for patienter  $\geq$  50 kg. Behandlingen blev givet indtil progression, død, intolerable bivirkninger eller tilbagetrækning af samtykke. Dosisreduktion (og efterfølgende eskalation) var tilladt ved bivirkninger.

I ansøgningen og i Medicinrådets vurderingsrapport inddrages der udelukkende effektdata for gruppen af patienter i LIBRETTO-001, som har NSCLC med RET-fusion, og som tidligere har modtaget behandling med platinbaseret kemoterapi (N = 247). Der inddrages desuden sikkerhedsdata for den samlede sikkerhedspopulation (N = 796) og for alle patienter med NSCLC behandlet med selpercatinib (N = 356), dvs. inkl. patienter, der modtog behandling i første linje [23].



I det data med den længste opfølgningstid, som ansøger har identificeret, var den mediane opfølgningstid for overlevelse 26,4 måneder [22].

## 2.5 PICO-spørgsmål 1 og 2 (førstelinjebehandling)

### 2.5.1 Population, intervention, komparator og effektmål

I de nedenstående afsnit (2.5.1.1 til og med 2.5.1.4) samt i Tabel 10 tages der afsæt i ansøgningens sammenligning med data fra ARROW-studiet og KEYNOTE-24 og -42 (patienter med PD-L1  $\geq$  50 % - PICO-spørgsmål 1) samt KEYNOTE-189 (patienter med PD-L1  $\leq$  49 % - PICO-spørgsmål 2).

For flere af registerstudierne gennemgået i afsnit 2.4.1 findes der ikke baselinekarakteristika specifikt for subgruppen af patienter med RET-fusion, der er afrapporteret forskellige effektmål på tværs af studierne, der afrapporteres ikke sikkerhedsdata, og der anvendes tilmed forskellige checkpoint-hæmmere (i fire af studierne er det ikke angivet, hvilke(n) checkpoint-hæmmer der anvendes).

**Tabel 10. Oversigt over PICO-spørgsmål 1 og 2 i ansøgningens hovedanalyse og Medicinrådets vurdering af disse**

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Population</b>	Patienter med NSCLC med RET-fusion, som ikke har modtaget tidligere systemisk behandling og har:  1. PD-L1 $\geq$ 50 %  2. PD-L1 $\leq$ 49 %	Patienterne i KEYNOTE-24, -42 og -189 har ukendt RET-status, men formodes overvejende at være RET-negative (modsat ARROW, hvor alle patienter har RET-fusion). Der er særligt flere kvinder, flere patienter med adenokarcinom samt flere patienter uden rygehistorik i ARROW end i KEYNOTE-studierne. I ARROW var patienternes PD-L1-status ukendt.	Der er ikke lavet sundhedsøkonomiske analyser for PICO-spørgsmål 1 og 2, se begrundelse i afsnit 3.
<b>Intervention</b>	Pralsetinib (400 mg peroralt, én gang dagligt)	Dosering svarer til produktresuméet og den forventede anvendelse i dansk klinisk praksis.	Der er ikke lavet sundhedsøkonomiske analyser for PICO-spørgsmål 1 og 2, se begrundelse i afsnit 3.
<b>Komparator</b>	1. Pembrolizumab monoterapi <sup>1</sup>	1. Regimet svarer overordnet til dansk praksis (atezolizumab, cemiplimab og pembrolizumab betragtes som ligeværdige). Der anvendes dog vægtbaseret frem for fast dosis og ofte administration hver 6. uge.	Der er ikke lavet sundhedsøkonomiske analyser for PICO-spørgsmål 1 og 2, se begrundelse i afsnit 3.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	2. Pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi <sup>2</sup>	2. Regimet svarer overordnet til dansk praksis, hvor dosering dog er vægtbaseret.	
<b>Effektmål<sup>3</sup></b>	OS, PFS, ORR og sikkerhed	Medicinrådet inkluderer OS, PFS, ORR og mål for sikkerhed. Fra ARROW inddrages der både data for subgruppe, der behandles i første linje (OS, PFS og ORR), og ITT-populationen (sikkerhed).	Der er ikke lavet sundhedsøkonomiske analyser for PICO-spørgsmål 1 og 2, se begrundelse i afsnit 3.

Tal i rækkerne 'population' og 'komparator' indikerer parametre for hhv. klinisk spørgsmål 1 og 2.

<sup>1</sup> KEYNOTE-24 og -42 regime: 200 mg pembrolizumab i.v, hver 3. uge i op til 35 cykler.

<sup>2</sup> KEYNOTE-189 regime: 200 mg pembrolizumab i op til 35 cykler samt pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) og enten cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) eller carboplatin (AUC 5 mg/mL x min). Alle i.v hver 3. uge.

<sup>3</sup> Ansøger har – for så vidt angår gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed – ikke indsendt data vedr. helbredsrelateret livskvalitet ved behandling med pralsetinib.

### 2.5.1.1 Population

Tabel 11 opsummerer patientkarakteristika fra ARROW samt for pembrolizumab-armene i hhv. KEYNOTE-24, KEYNOTE-42 og KEYNOTE-189. Patientpopulationen i ARROW adskiller sig på flere væsentlige parametre fra patientpopulationerne i KEYNOTE-studierne. Samtlige patienter i ARROW havde RET-fusion, mens RET-status var ukendt for patienterne inkluderet i KEYNOTE-studierne (det formodes, at en meget lille andel – 1-5 % – af patienterne havde RET-fusion).

Patienterne i KEYNOTE-24 og -42 havde PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$ <sup>1</sup>, mens patienterne i KEYNOTE-189 inkluderede patienter uanset PD-L1-status (stratificeret i grupper af patienter med ekspression:  $< 1\%$ , 1-49 % og  $\geq 50\%$ ). Ansøgningen for pralsetinib indeholder ikke informationer om PD-L1-ekspression hos patienterne i ARROW-studiet.

Hertil kommer væsentlige dokumenterede forskelle mellem ARROW- og KEYNOTE-studierne, hvad angår baselinekarakteristika såsom:

- Køn: En større andel i ARROW var kvinder.
- Rygehistorik: En større andel i ARROW havde aldrig røget.
- Hjernemetastaser: En større andel i ARROW havde hjernemetastaser.
- Histologi: En større andel i ARROW havde adenokarcinom.
- Alder: Patienterne i ARROW (særligt i ITT-populationen) var gennemsnitligt yngre.

<sup>1</sup> I KEYNOTE-42 indgik der patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$ . Effektestimater for subgruppen af patienter med PD-L1  $\geq 50\%$  anvendes i ansøgningen og i Medicinrådets vurderingsrapport. For estimater vedr. sikkerhed indgår der data for hele sikkerhedspopulationen.





For performance status var studiepopulationerne nogenlunde sammenlignelige på tværs af de fire studier.

Samtlige patienter i KEYNOTE-studierne modtog behandlingen i første linje, mens størstedelen af patienterne i ARROW havde modtaget mindst én tidligere systemisk behandling (se Tabel 5). I Tabel 11 og i efterfølgende afsnit vedrørende klinisk effekt og sikkerhed præsenteres der data for både ITT-populationen i ARROW samt for subgruppen af patienter, som var behandlingsnaive.



**Tabel 11. Patientkarakteristika i ARROW samt KEYNOTE-24, -42 og -189**

	ARROW	KEYNOTE-24	KEYNOTE-42	KEYNOTE-189	
<b>Subgruppe/relevant studiearm</b>	<b>ITT-population (n = 233)</b>	<b>Behandlingsnaive patienter (n = 75)</b>	<b>Patienter behandlet med pembrolizumab (n = 154 [PD-L1 ≥ 50 %])</b>	<b>Patienter behandlet med pembrolizumab (n = 299 [PD-L1 ≥ 50 %])</b>	<b>Patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi (n = 410 [ITT])</b>
Median alder, år (interval)	60 (26-87)	63 (30-87)	64,6 (33-90)	63 (56-68)	65,0 (34,0-84,0)
Mænd, n (%)	111 (47,6)	39 (52,0)	92 (59,7)	205 (69)	254 (62,0)
<b>Etnicitet<sup>1</sup></b>					
Kaukasisk, n (%)	121 (51,9)	52 (69,3)	-	-	-
Asiatisk, n (%)	92 (39,5)	17 (22,7)	-	-	-
<b>Region, hvorfra patienter er rekrutteret</b>					
Europa, n (%)	-	-	-	71 (24)	243 (59,3)
Nordamerika, n (%)	-	-	-	-	111 (27,1)
Sydamerika, n (%)	-	-	-	53 (18)	-
Østasien, n (%)	-	-	21 (13,6)	92 (31)	4 (1,0)
Ikke-Østasien, n (%)	-	-	133 (86,4)	-	-



		ARROW	KEYNOTE-24	KEYNOTE-42	KEYNOTE-189
Andet, n (%)	-	-	-	83 (28)	52 (12,7)
ECOG-performance status					
PS 0, n (%)	78 (33,5)	31 (41,3)	54 (35,1)	96 (32)	186 (45,4)
PS 1, n (%)	149 (63,9)	43 (57,3)	99 (64,3)	203 (68)	221 (53,9)
PS 2, n (%)	6 (2,6)	1 (1,3)	-	-	1 (0,2)
Rygehistorik					
Aldrig, n (%)	145 (62,2)	41 (54,7)	5 (3,2)	64 (21)	8 (11,7)
Tidligere, n (%)	78 (33,5)	28 (37,3)	115 (74,7)	178 (60)	-
Nuværende, n (%)	6 (2,6)	4 (5,3)	34 (22,1)	57 (19)	-
Tidligere/nuværende, n (%)	-	-	-	-	362 (88,3)
Ukendt rygehistorik, n (%)	4 (1,7)	2 (2,7)	-	-	-
Histologi <sup>2</sup>					
Andel med adenokarcinom, n (%)	224 (96,1)	74 (98,7)	125 (81,2)	192 (64)	394 (96,1)
Andel med planocellulært karcinom, n (%)	3 (1,3)	1 (1,3)	29 (18,8)	107 (36)	-



	ARROW	KEYNOTE-24	KEYNOTE-42	KEYNOTE-189	
Metastaser					
Andel med CNS/hjernemetastaser	87 (37,3)	25 (33,3)	18 (11,7)	19 (6)	73 (17,8)
PD-L1-ekspression					
< 1 %, n (%)	-	-	-	-	127 (31,0)
1-49 %, n (%)	-	-	-	-	128 (31,2)
≥ 50 %, n (%)	-	-	154 (100)	299 (100)	132 (32,2)
Ikke evaluerbar	-	-	-	-	23 (5,6)

Baselinekarakteristika er for ARROW baseret på udtrækket fra den 6. november 2020, idet en række parametre ikke afrapporteres for de nyere dataudtræk. Der ses meget begrænsede afvigelser for de parametre, som findes i begge. <sup>1</sup> Øvrige patienter har anden etnicitet end kaukasisk eller asiatisk eller har ukendt etnicitet. <sup>2</sup> For ARROW var de resterende tumorer (< 3 %) af anden histologi.



### **Medicinrådets vurdering af population**

Der er flere væsentlige forskelle på patienterne i ARROW sammenlignet med patienterne i KEYNOTE-studierne. Først og fremmest har patienterne i ARROW alle RET-fusion, mens flertallet af patienter i KEYNOTE-studierne må formodes at være RET-fusionsnegative. Der var desuden forskelle for parametre såsom køn (flere patienter i ARROW var kvinder), rygehistorik (flere patienter i ARROW havde aldrig røget), hjernemetastaser (flere patienter i ARROW havde hjernemetastaser), histologi (flere patienter i ARROW havde adenokarcinom) og alder (patienterne i ARROW var mediant lidt yngre). Registerstudier af patienter med RET-fusion indikerer, at flere af disse forskelle reflekterer de demografiske og kliniske karakteristika, der ses hos patienter med RET-fusion [2]. Det vanskeliggør selvsagt de naive sammenligninger mellem ARROW- og KEYNOTE-studierne, at der molekylærbiologisk er tale om forskellige patientgrupper, som tilmed er forskellige, hvad angår en række øvrige patientkarakteristika af prognostisk relevans.

Ved samlet betragtning vurderer Medicinrådet, at forskellene i patientkarakteristika mest sandsynligt vil bidrage til at overestimere effekten af pralsetinib relativt til pembrolizumab og pembrolizumab kombineret med kemoterapi.

Medicinrådet har ikke kendskab til danske data, der belyser karakteristika specifikt for patienter med NSCLC og RET-fusion. Medicinrådet vurderer, at det er usandsynligt, at den danske patientpopulation adskiller sig markant fra patienterne i ARROW, dog fraset etnicitet, hvor studiet har en væsentlig større andel af asiater. Medicinrådet vurderer, at eventuelle afvigelser mellem patienterne i ARROW og de danske patienter med RET-fusion sandsynligvis er af begrænset betydning relativt til usikkerheden forbundet med en naiv sammenligning af ARROW- og KEYNOTE-studierne.

Ansøger har ikke fremsendt data fra KEYNOTE-189 for den relevante PD-L1-subgruppe (< 50 %) svarende til de patienter, der ville få tilbudt pembrolizumab + kemoterapi i dansk praksis. Ansøger henviser til, at disse data ikke er tilgængelige, og har i stedet præsenteret data for hele studiepopulationen (ITT), patienter med PD-L1 1-49 % og patienter med PD-L1 < 1 %. I Medicinrådets vurderingsrapport anvendes der data for ITT-populationen. Medicinrådet vurderer, at denne afvigelse – set i forhold til de øvrige markante forskelle på ARROW- og KEYNOTE-studierne – er af begrænset betydning.

De forskelle, der ses mellem patientpopulationerne i ARROW- og KEYNOTE-studierne, er så markante – og vurderes at afføde så stor usikkerhed om effekten af pralsetinib relativt til pembrolizumab-regimerne – at Medicinrådet har valgt ikke at foretage en sundhedsøkonomisk analyse for PICO-spørgsmål 1 og 2.

### **2.5.1.2 Intervention**

I ARROW gives pralsetinib som 400 mg oralt, én gang dagligt. Der er meget begrænset erfaring med anvendelse af pralsetinib i dansk klinisk praksis.

### **Medicinrådets vurdering af intervention**

Dosering i ARROW svarer til produktresuméet og den forventede anvendelse i dansk klinisk praksis.



### 2.5.1.3 Komparator

I KEYNOTE-24 og -42 administreres pembrolizumab som 200 mg i.v. hver 3. uge i op til 35 cykler. I KEYNOTE-189 administreres pembrolizumab som 200 mg samt pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) i op til 35 cykler og enten cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) eller carboplatin (AUC 5 mg/mL x min.). Platinbaseret kemoterapi gives i 4-6 serier. Alle i.v. gives hver 3. uge.

I dansk klinisk praksis anvendes vægtbaseret dosering af pembrolizumab. Medicinrådet har tidligere fundet, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab til behandling af NSCLC.

#### Medicinrådets vurdering af komparator

Komparatorerne er i overensstemmelse med danske nationale kliniske retningslinjer samt Medicinrådets anbefalinger af immunterapi til NSCLC [6,13]. Pembrolizumab som monoterapi til NSCLC er ligestillet med atezolizumab og cemiplimab i Medicinrådets lægemiddelrekommandation til metastatisk NSCLC [6]. Det bemærkes, at pembrolizumab i dansk klinisk praksis gives vægtbaseret frem for en fast dosering.

### 2.5.1.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for følgende effektmål: OS, PFS, ORR og helbredsrelateret livskvalitet (dog ingen resultater for livskvalitet fra ARROW). Ansøgningen indeholder desuden estimerede vedrørende sikkerhed, heriblandt antal uønskede hændelser grad  $\geq 3$  og antal uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør. Der er også indsendt data for hændelsernes type og alvorlighed.

#### Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet relevante effektmål for livsforlængende onkologisk behandling. Medicinrådet medtager i sin vurdering data for OS, PFS, ORR samt data vedrørende sikkerhed. Data for ORR medtages, da resultater vedrørende overlevelse både fra ARROW og flere af registerstudierne fortsat er forholdsvist umodne. I fravær af resultater vedr. helbredsrelateret livskvalitet for pralsetinib-behandling præsenteres der ikke data for dette effektmål.

## 2.5.2 Sammenligning af effekt

### 2.5.2.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

I mangel af direkte sammenlignende studier har ansøger foretaget naive sammenligninger mellem ARROW, der er en enkeltarmet undersøgelse af pralsetinib, og tre RCTs (KEYNOTE-24, -42 og -189), som undersøger effekten af pembrolizumab eller pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi. Patientpopulationerne i disse RCTs afviger væsentligt fra patientpopulationen i ARROW på en række væsentlige parametre (se afsnit 2.5.1.1). Ansøger har fravalgt at foretage *en matching-adjusted indirect comparison* (MAIC)-analyse med det argument, at patientkarakteristika afviger væsentligt mellem de sammenlignede studier. Ansøger henviser til, at en MAIC-analyse ville resultere i en meget lille effektiv stikprøvestørrelse og vil bortjustere relevante prognostiske karakteristika for patienter med RET-fusion. Desuden ville det under alle



omstændigheder ikke være muligt at justere for RET-fusion, idet den parameter ikke er oplyst for patienterne i KEYNOTE-studierne. Ud over de naive sammenligninger har ansøger re-digitaliseret Kaplan-Meier-data fra KEYNOTE-24, -42 og -189 ved anvendelse af en publiceret algoritme [24]. Dette resulterer i rekonstruerede individuelle patientdata (pseudo-IPD). De udledte pseudo-IPD anvendes til at beregne ikke-justerede hazard ratioer (HR) for overlevelse mellem ARROW og hhv. KEYNOTE-24, -42 og -189. Disse HR anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse som estimater for effektforskelle mellem pralsetinib og pembrolizumab samt pembrolizumab + kemoterapi.

Ansøger har ydermere foretaget naive sammenligninger af resultater for pralsetinib fra ARROW sammenholdt med resultater fra en række registerstudier (Tabel 5 samt afsnit 2.4). Patienterne i disse registerstudier har RET-fusion og behandles overvejende med immunterapi alene, men ikke i alle tilfælde med samme præparater, regimer eller i overensstemmelse med den PD-L1-inddeling, der anvendes i Danmark. Flere af registerstudierne afrapporterer ikke baselinekarakteristika eller de(n) specifikke checkpoint-hæmmere, som undersøges.

I ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed præsenteres der både effektestimater fra ARROW for den del af populationen, der behandles med pralsetinib i første linje, og for ITT-populationen, dvs. inkl. patienter, som får pralsetinib i anden eller senere linjer.

#### **Medicinrådets vurdering af analysemetode**

I fravær af direkte sammenlignende studier anvender Medicinrådet den naive sammenligning mellem resultater fra ARROW-studiet og resultater fra KEYNOTE-studierne (KEYNOTE-24 og -42 for pembrolizumab monoterapi som komparator og KEYNOTE-189 for pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi som komparator). Denne indirekte sammenligning – og særligt det forhold, at patienterne i KEYNOTE-studierne ikke er RET-fusionspositive (95-99 % af patienterne må formodes at være RET-fusionsnegative) og på flere andre parametre afviger fra patientpopulationen i ARROW – gør vurderingen meget usikker.

Medicinrådet inddrager, for effektmålene OS, PFS og ORR, ydermere resultater fra registerstudierne af effekten af immunterapi hos patienter med bekræftet RET-fusion. Disse beskriver dog ganske små patientgrupper, anvender forskellige checkpoint-hæmmere, som ikke altid angives, og afrapporterer sparsomme eller ingen patientkarakteristika for den specifikke subgruppe af patienter, som er relevant for denne vurdering. Resultaterne fra disse studier er derfor meget vanskelige at sammenholde med resultaterne fra ARROW-studiet og anvendes kun supplerende for de effektmål, hvor der er afrapporteret sammenlignelige effektestimater.

#### **2.5.2.2 Overlevelse**

Der findes estimater for den samlede overlevelse fra ARROW-studiet, fra KEYNOTE-24, -42 og -189 samt fra tre af de seks registerstudier. Disse præsenteres i Tabel 12 nedenfor.



**Tabel 12. Overlevelsesestimater fra ARROW, KEYNOTE-24, -42 og -189 samt fra registerstudier af patienter med RET-fusion, som modtager behandling med immunterapi**

Studie	Intervention	Median opflg., mdr.	N	Median OS, mdr. [95 % CI]	12 mdrs. OS % [95 % CI]	24 mdrs. OS % [95 % CI]
<b>Data fra ARROW – patienter med RET-fusion, som behandles med pralsetinib</b>						
ARROW (ITT) – 6. november 2020 [14,16]	Pralsetinib	17,1	233	IN	76,0 [69,9; 82,0]	66,0 [57,9; 74,1]
ARROW (behandlingsnaive) – 6. november 2020 [14,16]	Pralsetinib	12,8	75	IN	82,3 [71,9; 92,8]	74,0 [59,3; 88,6]
ARROW (ITT) – 4. marts 2022 [3]	Pralsetinib	26,8	281	44,3 [31,9; IN]	IR	IR
ARROW (behandlingsnaive) – 4. marts 2022 [3]	Pralsetinib	22,1	116	IN [31,9; IN]	IR	IR
<b>Data fra KEYNOTE-24, -42 og -189 – patienter med NSCLC og ukendt RET-status (overvejende RET-fusionsnegative), som behandles med pembrolizumab monoterapi eller pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi</b>						
KEYNOTE-24 [PD-L1 ≥ 50 %] Reck et al. 2021 [25]	Pembrolizumab	60	154	26,3 [18,3; 40,4]		
KEYNOTE-24 [PD-L1 ≥ 50 %] Reck et al. 2019 [26]	Pembrolizumab	25,2	154	30,0 [18,3; NR]	70,3 [62,3; 76,9]	51,5 [43,0; 59,3]
KEYNOTE-42 [PD-L1 ≥ 50 %] Cho et al. 2021 [27]	Pembrolizumab	46,9	299	20,0 [15,9; 24,2]		
KEYNOTE-42 [PD-L1 ≥ 50 %] Mok et al. 2019 [28]	Pembrolizumab	12,8	299	20,0 [15,4; 24,9]		45 [IR; IR]
KEYNOTE-189 (ITT) [uanset PD-L1-ekspression] Rodríguez-Abreu et al. 2021 [29,30]	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi	31	410	22,0 [19,5; 24,5]	69,8 [IR; IR]	45,7 [IR; IR]





Studie	Intervention	Median opflg., mdr.	N	Median OS, mdr. [95 % CI]	12 mdrs. OS % [95 % CI]	24 mdrs. OS % [95 % CI]
<b>Data fra registerstudier<sup>2</sup>, der undersøger effekten af immunterapi<sup>3</sup> hos patienter med NSCLC og RET-fusion</b>						
Bhandari et al. (CGDB subgruppe) [17]	Immunterapi	IR	17	19,1 [6,9; IN]	IR	IR
Mazieres et al. 2019 [18]	Immunterapi	16,1	16	21,3 [3,8; 28,0]	IR	IR
Guisier et al. 2020 [19]	Immunterapi	9,2	9	IN [26,8; IN]	88,9 [70,6; 100]	IR

IN = Ikke nået, IR = Ikke rapporteret. <sup>1</sup> KEYNOTE-189 inkluderer og stratificerer patienter i følgende PD-L1-grupper: < 1 %, 1-49 % og ≥ 50 %. Der afrapporteres ikke data specifikt for subgruppen med PD-L1 ≤ 49 %, som ville være den mest relevante population i nærværende sammenhæng. I stedet benyttes estimater fra ITT-populationen. <sup>2</sup> Kun tre af de seks registerstudier har afrapporteret estimater vedr. overlevelse.

<sup>3</sup> Checkpoint-hæmmer, evt. kombineret med platinbaseret kemoterapi.

#### Medicinrådets vurdering af overlevelse

På baggrund af den foreliggende evidens er det ikke muligt at vurdere, om pralsetinib forbedrer overlevelsen ved behandling i første linje af patienter med PD-L1 ≥ 50 % (PICO-spørgsmål 1) eller PD-L1 < 50 % (PICO-spørgsmål 2) i sammenligning med hhv. pembrolizumab monoterapi og pembrolizumab + kemoterapi. Sammenligningen med KEYNOTE-studierne svækkes af, at ganske få af patienterne i disse studier formodes at have RET-fusion, mens sammenligning med registerstudierne svækkes af meget små stikprøvestørrelser, væsentlig heterogenitet, og at studierne kun sparsomt beskriver patienternes baselinekarakteristika.

Overordnet kan det konstateres, at det tilgængelige estimat for medianoverlevelse fra ITT-populationen i ARROW – og den nedre konfidensintervalsgrænse – for både ITT-populationen og den behandlingsnaive population, numerisk er ca. 10-25 måneder højere end alle tilsvarende estimater fra KEYNOTE- og registerstudierne. De naive sammenligninger tyder således på, at patienterne har gavn af pralsetinib. Dette skal dog ses i lyset af væsentlige forskelle på baselinekarakteristika ved sammenligning af studiepopulationerne i ARROW- og KEYNOTE-studierne, som jf. afsnit 2.5.1.1 kan bidrage til at overestimere effekten af pralsetinib relativt til både pembrolizumab monoterapi og pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi, herunder:

- forskelle i RET-status (patienter med RET-fusion har bedre prognose end RET-fusionsnegative patienter)
- at flere patienter i ARROW ikke tidligere havde røget (rygere har generelt dårligere prognose end ikke-rygere)
- at flere patienter havde ikke-planocellulær histologi (patienter med ikke-planocellulær histologi (adenokarcinom) har bedre prognose relativt til patienter med planocellulær histologi).



Forskelle i studiepopulationerne mellem ARROW- og KEYNOTE-studierne specifikt ift. rygestatus gør de naive sammenligninger vanskelige at fortolke. Rygning er i sig selv en negativ prognostisk faktor, men der er også evidens for, at behandling med checkpoint-hæmmere har større effekt hos patienter, der har røget [31]. Et registerstudie af Hess et al. 2021 sammenlignede prognosen for patienter med uhelbredelig NSCLC *med* RET-fusion (N = 46) vs. *uden* RET-fusion (N = 5761). Studiet fandt, at patienter *med* RET-fusion havde signifikant længere overlevelse (HR = 1,91 [1,22; 3,0]), hvilket understreger, at naive sammenligning af effektestimaterne i Tabel 12 er forbundet med stor usikkerhed og risiko for bias.

### 2.5.2.3 Progressionfri overlevelse

PFS defineres i de kliniske studier som tid til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v. 1.1 eller død uanset årsag.

Der findes brugbare estimater for den progressionsfri overlevelse fra ARROW-studiet, fra KEYNOTE-24, -42 og -189 samt fra fem af de seks retrospektive studier. Disse estimater præsenteres i Tabel 13 nedenfor.

**Tabel 13. Estimater for progressionsfri overlevelse fra ARROW, KEYNOTE-24, -42 og -189 samt fra registerstudier af patienter med RET-fusion, som modtager behandling med immunterapi**

Studie	Intervention	Median opflg., mdr.	N	Median PFS, mdr. [95 % CI]	12 mdrs. PFS % [95 % CI]	24 mdrs. PFS % [95 % CI]
<b>Data fra ARROW – patienter med RET-fusion, som behandles med pralsetinib</b>						
ARROW (ITT) – 6. november 2020 [14,16]	Pralsetinib	17,1	233	16,4 [11,0; 24,1]	56,0 [48,9; 63,1]	42,1 [33,2; 51,0]
ARROW (behandlingsnaive) – 6. november 2020 [14,16]	Pralsetinib	12,8	75	13,0 [9,1; IN]	52,6 [37,7; 67,5]	47,8 [31,6; 64,1]
ARROW (ITT) – 4. marts 2022 [3]	Pralsetinib	25,8	281	13,2 [11,4; 16,8]	IR	IR
ARROW (behandlingsnaive) – 4. marts 2022 [3]	Pralsetinib	22,1	116	12,6 [9,2; 16,6]	IR	IR
<b>Data fra KEYNOTE-24, -42 og -189 – patienter med NSCLC og ukendt RET-status (overvejende RET-fusionsnegative), som behandles med pembrolizumab monoterapi eller pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi</b>						
KEYNOTE-24 (ITT) [PD-L1 ≥ 50 %] Reck et al. 2021 [25]	Pembrolizumab	60	154	7,7 [6,1; 10,2]	IR	IR
KEYNOTE-42 (ITT) [PD-L1 ≥ 50 %] Cho et al. 2021 [27,28]	Pembrolizumab	46,9	299	6,5 [5,9; 8,6]	IR	IR



Studie	Intervention	Median opflg., mdr.	N	Median PFS, mdr. [95 % CI]	12 mdrs. PFS % [95 % CI]	24 mdrs. PFS % [95 % CI]
KEYNOTE-189 (ITT) [uanset PD-L1-ekspression]  Rodríguez-Abreu et al. 2021 [29,30] <sup>1</sup>	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi	31	410	9,0 [8,1; 10,4]	39,4 [IR; IR]	22,0 [IR; IR]
<b>Data fra registerstudier<sup>2</sup>, der undersøger effekten af immunterapi<sup>3</sup> hos patienter med NSCLC og RET-fusion</b>						
Bhandari et al. 2021 (CGDB subgruppe) [17]	Immunterapi	IR	17	4,2 [1,4; 8,4]	IR	IR
Mazieres et al. 2019 [18]	Immunterapi	16,1	16	2,1 [1,3; 4,7]	7 [0,4; 27,1]	IR
Guisier et al. 2020 [19]	Immunterapi	9,2	9	7,6 [2,3; IN]	26,7 [8,3; 85,8]	IR
Hegde et al. 2020 [20]	Immunterapi	IR	16 <sup>4</sup>	3,4 <sup>5</sup> [IR; IR]		
Hess et al. 2021 [2]	KEYNOTE-189-regime (pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi)	IR	9	6,6 [0,4; IN]	IR	IR

IN = Ikke nået, IR = Ikke rapporteret. <sup>1</sup> KEYNOTE-189 inkluderer og stratificerer patienter i følgende PD-L1-grupper: < 1 %, 1-49 % og ≥ 50 %. Der afrapporteres ikke data specifikt for subgruppen med PD-L1 ≤ 49 %, som ville være den mest relevante population i denne sammenhæng. I stedet benyttes estimater fra ITT-populationen. <sup>2</sup> Kun fire af de seks registerstudier afrapporterer estimater vedr. progressionfri overlevelse. <sup>3</sup> Checkpoint-hæmmer, evt. kombineret med platinbaseret kemoterapi. <sup>4</sup> Heraf 14 patienter med RET-fusion og to med RET-punktmutation. <sup>5</sup> OBS: Tid til behandlingsophør (ikke PFS).

### Medicinerådets vurdering af progressionfri overlevelse

Det ikke er muligt på det foreliggende evidensgrundlag at vurdere, om pralsetinib forlænger den progressionsfri overlevelse ved behandling i første linje af patienter med PD-L1 < 50 % (PICO-spørgsmål 2) eller PD-L1 ≥ 50 % (PICO-spørgsmål 1) i sammenligning med hhv. pembrolizumab + kemoterapi og pembrolizumab monoterapi.

Overordnet konstaterer Medicinerådet, at estimater for median PFS fra ARROW – herunder fra den behandlingsnaive population – numerisk er mellem ca. 4 og 14 måneder højere end de tilsvarende estimater fra KEYNOTE- og registerstudierne. PFS-raterne fra ARROW ved 12 og 24 måneder er også numerisk højere end de tilsvarende rater, som er afrapporteret for KEYNOTE-189 samt i Mazieres et al. 2019 [18] og Guisier et al. 2020 [19] (øvrige registerstudier afrapporterer ikke 12 og 24 måneders PFS-rater).

Sammenligningerne for PFS svækkes af de samme væsentlige usikkerheder som for effektmålet overlevelse (se side 40).



### 2.5.2.4 Objektiv responsrate

Objektiv responsrate anvendes til belysning af behandlingsrespons og afspejler interventionens umiddelbare antineoplastiske potentiale. Hos patienter med gener fra deres primære tumorer eller fra metastaser kan et komplet eller partielt respons være symptomlindrende. I nærværende vurdering er data for responsrater inkluderet, idet data for OS og PFS er baseret på relativt få hændelser. Responsrater er evalueret på baggrund af RECIST v. 1.1-kriterier.

Der findes estimater for den objektive responsrate fra ARROW-studiet, fra KEYNOTE-24, -42 og -189 samt fra fem af de seks registerstudier. Disse præsenteres i Tabel 14 nedenfor.

**Tabel 14. Estimater for objektiv responsrate fra ARROW, KEYNOTE-24, -42 og -189 samt fra registerstudier i patienter med RET-fusion, som modtager behandling med immunterapi**

Studie	Intervention	Median opflg., mdr.	N	Objektiv responsrate, % [95 % CI]	Komplet respons, % [95 % CI]	Partielt respons, % [95 % CI]
<b>Data fra ARROW – patienter med RET-fusion, som behandles med pralsetinib</b>						
ARROW (ITT) – 6. november 2020 [14,16]	Pralsetinib	17,1	233	64,4 [57,9; 70,5]	4,7 [IR; IR]	59,7 [IR; IR]
ARROW (behandlingsnaive) – 6. november 2020 [14,16]	Pralsetinib	12,8	75	72,0 [60,4; 81,8]	5,3 [IR; IR]	66,7 [IR; IR]
ARROW (ITT) – 4. marts 2022 [3]	Pralsetinib	IR	281	65,8 [60,0; 71,4]	6,4 [IR; IR]	59,4 [IR; IR]
<b>Data fra KEYNOTE-24, -42 og -189 – patienter med NSCLC og ukendt RET-status (overvejende RET-fusionsnegative), som behandles med pembrolizumab monoterapi eller pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi</b>						
KEYNOTE-24 Reck et al. 2021 [25]	Pembrolizumab	60	154	46,1 [38,1; 54,3]	4,5 [IR; IR]	41,6 [IR; IR]
KEYNOTE-42 Cho et al. 2021 [27]	Pembrolizumab	46,9	299	39,1 [33,6; 44,9]	IR	IR
KEYNOTE-189 (ITT) <sup>1</sup> Rodríguez-Abreu et al. 2021 [29,30]	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi	31	410	48,3 [43,4; 53,2]	1,2 [IR; IR]	47,1 [IR; IR]



Studie	Intervention	Median opflg., mdr.	N	Objektiv responsrate, % [95 % CI]	Komplet respons, % [95 % CI]	Partielt respons, % [95 % CI]
<b>Data fra registerstudier<sup>2</sup>, der undersøger effekten af immunterapi<sup>3</sup> hos patienter med NSCLC og RET-fusion</b>						
Bhandari et al. (CGDB subgruppe) [17]	Immunterapi	IR	13	53,8 [IR; IR]	7,7 [IR; IR]	46,2 [IR; IR]
Mazieres et al. 2019 [18]	Immunterapi	16,1	16	6,3 [IR; IR]	6,3 [IR; IR] <sup>4</sup>	
Guisier et al. 2020 [19]	Immunterapi	9,2	8	37,5 [IR; IR]	0	37,5 [IR; IR]
Hess et al. 2021 [2]	KEYNOTE-189-regime	IR	9	75 [IR; IR]	12,5 [IR; IR]	62,5 [IR; IR]
Rozenblum et al. 2017 [21]	Immunterapi	IR	4	0	0	0

IN = Ikke nået, IR = Ikke rapporteret. <sup>1</sup> KEYNOTE-189 inkluderer og stratificerer patienter i følgende PD-L1-grupper: < 1 %, 1-49 % og ≥ 50 %. Der afrapporteres ikke data specifikt for subgruppen med PD-L1 ≤ 49 %, som ville være den mest relevante i nærværende sammenhæng. I stedet benyttes estimater fra ITT-populationen. <sup>2</sup> Fem af de seks registerstudier afrapporterer estimater vedr. objektiv responsrate. <sup>3</sup> Checkpoint-hæmmer, evt. kombineret med platinbaseret kemoterapi. <sup>4</sup> Afrapporteres som 'CR/PR'.

### Medicinerådets vurdering af objektiv responsrate

Det er ikke muligt at vurdere, om pralsetinib øger responsraten ved behandling i første linje af patienter med PD-L1 ≤ 49 % (PICO-spørgsmål 2) eller PD-L1 ≥ 50 % (PICO-spørgsmål 1) i sammenligning med hhv. pembrolizumab + kemoterapi og pembrolizumab monoterapi.

Medicinerådet konstaterer, at de objektive responsrater i ARROW numerisk er 15-20 % højere end i KEYNOTE-studierne. Resultaterne for responsrater fra registerstudierne hos patienter med RET-fusion er så heterogene og baseret på så få patienter, at det ikke er meningsfuldt at sammenholde dem med resultaterne fra ARROW.

Sammenligningerne svækkes af de samme væsentlige usikkerheder som for effektmålet overlevelse (se side 40).

#### 2.5.2.5 Livskvalitet

I ARROW blev der indsamlet data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet vha. EORTC QLQ-C30. Ansøger angiver imidlertid, at dette data ikke er opgjort/analyseret, hverken for udtrækket den 6. november 2020 eller den 4. marts 2022. Der fremgår derfor ingen data for livskvalitet for patienter i ARROW i ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed.



Der findes data for helbredsrelateret livskvalitet fra KEYNOTE-24 og -189, men da dette ikke kan sammenholdes med resultater for pralsetinib fra ARROW, er det ikke præsenteret i Medicinrådets vurderingsrapport.

Ingen af de seks registerstudier afrapporterer data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet.

### Medicinrådets vurdering af data for helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet finder, at det er en væsentlig kilde til usikkerhed, at der ikke foreligger data, som sammenligner livskvaliteten ved pralsetinib-behandling med behandling med immunterapi.

### 2.5.3 Sammenligning af sikkerhed

I ARROW- og KEYNOTE-studierne er data for uønskede hændelser kategoriseret jf. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Graduering af hændelser blev foretaget jf. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Der er i ansøgningen indsendt resultater for bl.a. antal uønskede hændelser grad  $\geq 3$  samt antal uønskede hændelser, der medførte behandlingsophør. Der er desuden indsendt data for hændelsernes type og alvorlighed. Data er i ansøgningen præsenteret for sikkerhedspopulationerne, der indeholder de patienter, som – i ARROW, KEYNOTE-24, KEYNOTE-42 og KEYNOTE-189 – har modtaget mindst én administration af interventionen (respektivt pralsetinib, pembrolizumab monoterapi, pembrolizumab monoterapi og pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi). Da det totale antal patienter eksponeret til pralsetinib er forholdsvist lavt, er der også indsendt data for sikkerhed fra den samlede sikkerhedspopulation, dvs. inkl. patienter, der indgik i udviklingsprogrammet, som havde andre kræftformer end NSCLC. Der er ikke afrapporteret sikkerhedsdata fra registerstudierne af patienter med RET-fusion, som blev behandlet med immunterapi.

#### 2.5.3.1 Samlede estimater for sikkerhed

I Tabel 15 nedenfor ses et overblik over incidensen af behandlingsophør grundet uønskede hændelser samt uønskede hændelser  $\geq 3$  fra ARROW samt KEYNOTE-studierne.

**Tabel 15. Forekomst af uønskede hændelser uanset årsag grad  $\geq 3$  samt uønskede hændelser, der medførte behandlingsophør i ARROW samt KEYNOTE-24, -42 og -189**

Studie	N	Hændelser grad $\geq 3$ , %	Hændelser, der medførte behandlingsophør, %	Median behandlingsvarighed, mdr. [min., maks.]
<b>Data fra ARROW – patienter med RET-fusion, som behandles med pralsetinib</b>				
ARROW (samlet sikkerhedspopulation) – 6. november 2020	528	76,9	17,2	9,46 [0,1; 33,9]
ARROW (NSCLC-sikkerhedspopulation) – 6. november 2020	281	75,4	19,6	7,89 [0,3; 28,4]



Studie	N	Hændelser grad $\geq 3$ , %	Hændelser, der medførte behandlingsophør, %	Median behandlingsvarighed, mdr. [min., maks.]
ARROW (NSCLC-sikkerhedspopulation) – 4. marts 2022	281	82,2	1	15,0 [IR; IR]
<b>Data fra KEYNOTE-24, -42 og -189 – patienter med NSCLC og ukendt RET-status (overvejende RET-fusionsnegative), som behandles med pembrolizumab monoterapi (KEYNOTE-24 og -42) eller pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi (KEYNOTE-189)</b>				
KEYNOTE-24 (sikkerhedspopulation) [25,32]	154	53,2	9,1	7,03 [IR; IR]
KEYNOTE-42 (sikkerhedspopulation) [33]	636	51,3	20,4	5,55 [0,03; 27,3]
KEYNOTE-189 (sikkerhedspopulation) [30,34]	405	72,1	36,0	7,2 [IR; IR]

<sup>1</sup> Fra dette udtræk rapporteres kun ophør som følge af *behandlingsrelaterede* uønskede hændelser, modsat øvrige estimater, som gælder ophør af behandling grundet uønskede hændelser *uanset årsag*.

I ARROW havde 24,6 % af patienterne en alvorlig lægemiddeludløst uønsket hændelse (SAE). Ved behandling med pembrolizumab monoterapi havde 21,4 % og 13,8 % en alvorlig lægemiddeludløst uønsket hændelse i hhv. KEYNOTE-24 og -42. I KEYNOTE-189 havde 26,2 % af patienterne en alvorlig lægemiddeludløst hændelse [16,32–34].

I alle fire studier var der patienter, som døde grundet lægemiddelrelaterede uønskede hændelser. I ARROW var andelen 0,7 %, i KEYNOTE-24 var andelen 0,7 %, i KEYNOTE-42 var andelen 2,0 %, og i KEYNOTE-189 var andelen 2,2 % [16,32–34].

Alle interventionerne gav ophav til uønskede hændelser uanset grad i næsten samtlige patienter (ARROW: 99,3 %, KEYNOTE-24: 96,1 %, KEYNOTE-42: 95,6 % og KEYNOTE-189: 99,8 %). Ses der på lægemiddeludløste hændelser uanset grad var tallene, som følger: ARROW: 94,0 %, KEYNOTE-24: 73,4 %, KEYNOTE-42: 63,7 % og KEYNOTE-189: 91,9 % [16,32–34].

Det bemærkes, at den mediane behandlingsvarighed var lidt længere i ARROW end i KEYNOTE-studierne.

### 2.5.3.2 Fordeling af hændelsestyper

Ansøger har kun præsenteret korte narrative gennemgange af de hændelsestyper, der er forbundet med pralsetinib, pembrolizumab monoterapi og pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi. I Tabel 16 præsenteres de hyppigste hændelsestyper set i ARROW, KEYNOTE-42 og KEYNOTE-189, som de er opgjort i den første publikation af hvert studie [14,28,35]. For hændelsestyper ved behandling med pembrolizumab monoterapi præsenteres kun data fra KEYNOTE-42, som er et væsentligt større studie end KEYNOTE-24. Bemærk, at der er variationer mellem studierne i forhold til, præcist hvordan estimaterne er opgjort, herunder den tærskelværdi, der er anvendt (se tabelforklaring).



**Tabel 16. Hyppige uønskede hændelser ved behandling med pralsetinib (ARROW), pembrolizumab monoterapi (KEYNOTE-42) og pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi (KEYNOTE-189)**

Hændelsestype	ARROW, N = 233 (patienter med NSCLC og RET-fusion behandlet med pralsetinib)			KEYNOTE-42, N = 636 (patienter med NSCLC behandlet med pembrolizumab)		Keynote-189, N = 405 (patienter med NSCLC behandlet med pembrolizumab kombineret med kemoterapi)	
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Uanset grad	Grad ≥ 3	Uanset grad	Grad ≥ 3
Neutropeni*	48 (21 %)	34 (15%)	9 (4 %)	IR	IR	110 (27,2 %)	64 (15,8 %)
Øget ASAT	82 (35 %)	4 (2%)	2 (1 %)	41 (6 %)	4 (< 1 %)	IR	IR
Anæmi*	50 (21 %)	24 (10%)	0	35 (6 %)	4 (< 1 %)	187 (46,2 %)	66 (16,3 %)
Nedsat antal hvide blodlegemer*	50 (21 %)	14 (6 %)	0	IR	IR	IR	IR
Øget ALAT	56 (24 %)	4 (2 %)	1 (< 1 %)	45 (7 %)	9 (1 %)	IR	IR
Asteni*	49 (21 %)	4 (2 %)	0	IR	IR	83 (20,5 %)	25 (6,2 %)
Forstoppelse	51 (22 %)	2 (1 %)	0	IR	IR	141 (34,8 %)	4 (1,0 %)
Hypertension*	24 (10 %)	26 (11 %)	0	IR	IR	IR	IR
Dysgeusi	31 (13 %)	0	0	IR	IR	IR	IR
Øget kreatinin	30 (13 %)	0	0	IR	IR	IR	IR
Trombocytopeni*	23 (10 %)	5 (2 %)	1 (< 1 %)	IR	IR	73 (18,0 %)	32 (7,9 %)





Hændelsestype	ARROW, N = 233 (patienter med NSCLC og RET-fusion behandlet med pralsetinib)			KEYNOTE-42, N = 636 (patienter med NSCLC behandlet med pembrolizumab)		Keynote-189, N = 405 (patienter med NSCLC behandlet med pembrolizumab kombineret med kemoterapi)	
Diarré	28 (12 %)	1 (< 1 %)	0	34 (5 %)	5 (< 1 %)	125 (30,9 %)	21 (5,2 %)
Mundtørhed	29 (12 %)	0	0	IR	IR	IR	IR
Øget kreatinfosfokinase	19 (8 %)	8 (3 %)	0	IR	IR	IR	IR
Pneumonit*	22 (9 %)	3 (1 %)	1 (< 1 %)	43 (7 %)	20 (3 %)	18 (4,4 %)	11 (2,7 %)
Hyperfosfatæmi	25 (11 %)	0	0	IR	IR	IR	IR
Lymfopeni*	14 (6 %)	9 (4 %)	2 (1 %)	IR	IR	IR	IR
Ødem*	24 (10 %)	0	0	IR	IR	78 (19,3 %)	1 (0,2 %)
Pneumoni*	5 (2 %)	7 (3 %)	1 (< 1 %)	IR	IR	IR	IR
Hypofosfatæmi	6 (3 %)	5 (2 %)	1 (< 1 %)	IR	IR	IR	IR
Hyponatriæmi *	6 (3 %)	4 (2 %)	1 (< 1 %)	IR	IR	IR	IR
Stomatitis	6 (3 %)	4 (2 %)	0	IR	IR	IR	IR
Kvalme	IR	IR	IR	31 (5 %)	0	225 (55,6 %)	14 (3,5 %)
Udmattelse	IR	IR	IR	50 (8 %)	3 (< 1 %)	165 (40,7 %)	23 (5,7 %)



Hændelsestype	ARROW, N = 233 (patienter med NSCLC og RET-fusion behandlet med pralsetinib)			KEYNOTE-42, N = 636 (patienter med NSCLC behandlet med pembrolizumab)		Keynote-189, N = 405 (patienter med NSCLC behandlet med pembrolizumab kombineret med kemoterapi)	
Nedsat appetit	IR	IR	IR	40 (6 %)	5 (< 1 %)	114 (28,1 %)	5 (1,5 %)
Opkast	IR	IR	IR	IR	IR	98 (24,2 %)	15 (3,7 %)
Hoste	IR	IR	IR	IR	IR	87 (21,5 %)	0
Dyspnø	IR	IR	IR	IR	IR	86 (21,2 %)	15 (3,7 %)
Udslæt	IR	IR	IR	IR	IR	82 (20,2 %)	7 (1,7 %)
Feber	IR	IR	IR	IR	IR	79 (19,5 %)	1 (0,2 %)
Alvorlig hudreaktion	IR	IR	IR	IR	IR	8 (2,0 %)	8 (2,0 %)
Nefritis	IR	IR	IR	IR	IR	7 (1,7 %)	6 (1,5 %)
Hepatitis	IR	IR	IR	IR	IR	5 (1,2 %)	4 (1,0 %)
Hypothyroidisme	IR	IR	IR	69 (11 %)	1 (< 1 %)	IR	IR
Kløe	IR	IR	IR	46 (7 %)	3 (< 1 %)	IR	IR
Hyperthyroidisme	IR	IR	IR	37 (6 %)	1 (< 1 %)		



Hændelsestype	ARROW, N = 233 (patienter med NSCLC og RET-fusion behandlet med pralsetinib)	KEYNOTE-42, N = 636 (patienter med NSCLC behandlet med pembrolizumab)	Keynote-189, N = 405 (patienter med NSCLC behandlet med pembrolizumab kombineret med kemoterapi)
IR = ikke rapporteret (ikke forekommende eller under den tærskelværdi, opgørelserne benytter).	<p><b>Forklaring:</b> Behandlingsrelaterede uønskede hændelser rapporteret i ARROW i mindst 10 % af patienterne uanset grad eller mindst 2 % af patienterne grad 3-4.</p> <p>Hændelser markeret med * i første kolonne er i afrapportering fra ARROW grupperede termer (fx neutropeni + nedsat antal neutrofile leukocytter).</p> <p>Tallene stammer fra [14]. Den mediane behandlingsvarighed var 8,1 mdr.</p>	<p><b>Forklaring:</b> Behandlingsrelaterede uønskede hændelser rapporteret i KEYNOTE-42 i mindst 5 % af patienterne (uanset grad).</p> <p>Tallene stammer fra [28]. Den mediane behandlingsvarighed var 5,5 mdr.</p>	<p><b>Forklaring:</b> Hændelser uanset årsag, som forekom blandt <math>\geq 15\%</math> af patienterne uanset grad, samt immunrelaterede hændelser, der forekom hos <math>\geq 1\%</math> af patienterne grad <math>\geq 3</math> uanset årsag.</p> <p>Tallene stammer fra [35]. Den mediane behandlingsvarighed var 7,4 mdr.</p>



### Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Det indirekte datagrundlag gør det vanskeligt at vurdere, om pralsetinib er mere eller mindre toksisk end hhv. pembrolizumab monoterapi og pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi. Pralsetinib-behandling i ARROW gav ophav til ca. 22-31 % flere uønskede hændelser grad  $\geq 3$  end pembrolizumab monoterapi i KEYNOTE-24 og -42. Den tilsvarende numeriske difference var dog marginal ved sammenligning af pralsetinib med pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi baseret på data fra KEYNOTE-189. Estimerne for andelen af behandlingsophør grundet uønskede hændelser fremstår meget heterogene på tværs af studierne. I sammenligning med KEYNOTE-24 var der flere patienter i ARROW, som ophørte behandlingen grundet bivirkninger, mens der i sammenligning med KEYNOTE-42 og -189 var hhv. et tilsvarende antal og færre patienter, der ophørte behandlingen grundet bivirkninger i ARROW.

Det er ligeledes vanskeligt at vurdere, om der er markante forskelle i typen af hændelser, herunder fordi studierne afrapporterer uønskede hændelser på lidt forskellig vis.

I naiv sammenligning med pembrolizumab monoterapi ses der, uanset gradering, hyppigere knoglemarvstoksicitet ved behandling med pralsetinib (neutropeni, anæmi, trombocytopeni m.m.). Metaboliske (hypofosfatæmi og hyponatriæmi), vaskulære (hypertension) og leverrelaterede hændelser (øget ASAT og ALAT) var desuden hyppigere ved behandling med pralsetinib. Omvendt var alvorlig pneumonit, nedsat appetit, kløe samt hypo- og hyperthyroidisme hyppigere ved behandling med pembrolizumab monoterapi.

Ved naiv sammenligning med pralsetinib og pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi gav sidstnævnte, uanset gradering, bl.a. hyppigere anæmi, asteni, trombocytopeni, diarré, kvalme, udmattelse, nedsat appetit, opkast og dyspnø. I sammenligning med pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi gav behandling med pralsetinib hyppigere hypofosfatæmi, hyponatriæmi, hypertension samt øget ASAT og ALAT.

Medicinrådet konstaterer samlet, at der ikke er noget, der tyder på, at pralsetinib er en væsentligt mere skånsom behandling end pembrolizumab eller pembrolizumab kombineret med kemoterapi. Den naive sammenligning af estimer for sikkerhed indikerer, at pralsetinib kan være forbundet med flere grad  $\geq 3$  hændelser end pembrolizumab monoterapi. Medicinrådet bemærker dog, at en væsentlig andel af de hændelsestyper, der ses ved behandling med pralsetinib, udgøres af parakliniske fund eller målinger og vil ofte ikke være til stor gene for patienten. Øgede levertal eller hypertension vil ikke nødvendigvis have indvirkning på patientens livskvalitet og kan i mange tilfælde håndteres ved dosisreduktion. Modsat ses der særligt for pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi mange uønskede hændelser, der som regel påvirker patientens velbefindende markant (kvalme, opkast, udmattelse, feber, diarré m.m.). De immunmedierede bivirkninger, der særligt ses ved behandling med checkpoint-hæmmere, kan være langvarige eller kroniske.

Det kan konstateres, at bivirkningerne, der ses ved behandling med pralsetinib, er nogle andre end dem, som typisk ses ved immunterapi og platinbaseret kemoterapi.



Bivirkningerne ved pralsetinib forekommer ikke som værende vanskeligere at håndtere end de bivirkninger, der er forbundet med komparatorerne.

#### 2.5.4 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den største kilde til usikkerhed i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed er den indirekte sammenligning mellem ARROW- og KEYNOTE-studierne. Indirekthed i sig selv svækker tiltroen til effektestimaterne, og det skaber yderligere usikkerhed, at der er betydende forskelle mellem populationernes karakteristika. Dette drejer sig først og fremmest om RET-status, hvor samtlige patienter i ARROW havde RET-fusion, mens det må formodes, at langt størstedelen (95-99 %) af patienterne i KEYNOTE-24, -42 og -189 var RET-fusionsnegative.

Et registerstudie af Hess et al. 2021 sammenlignede prognosen for patienter med uheldelig NSCLC *med* RET-fusion (N = 46) vs. *uden* RET-fusion (N = 5.761). Studiet fandt, at patienter *med* RET-fusion havde signifikant længere overlevelse (HR = 1,91 [1,22; 3,0]), hvilket understreger, at naiv sammenligning af effektestimaterne i afsnit 2.5 er forbundet med stor usikkerhed og risiko for bias. Desuden var patienterne i ARROW yngre, oftere ikke-rygere, og flere patienter havde ikke-planocellulær histologi sammenlignet med patienterne i KEYNOTE-studierne. Disse er alle favorable prognostiske faktorer, og forskellene kan medvirke til at overestimere effekten af pralsetinib relativt til pembrolizumab og pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi.

Sammenligninger med registerstudierne af patienter med NSCLC og RET-fusion, som blev behandlet med immunterapi, svækkes af meget små stikprøvestørrelser, relativt korte opfølgningstider, og at studierne kun sparsomt beskriver patienternes baselinekarakteristika, de anvendte analysemetoder og de omstændigheder, hvorunder data er indsamlet. Desuden afspejler disse studier effekten af immunterapi i klinisk praksis, hvorfor det må formodes, at patienterne generelt er i ringere almen tilstand og har flere komorbiditeter, end det er tilfældet for patienterne inkluderet i ARROW.

Det bidrager til usikkerheden, at ansøger ikke har kunnet fremsende data vedrørende livskvalitet ved behandling med pralsetinib. Dette forhold har ydermere den afledte konsekvens, at den sundhedsøkonomiske analyse må bero på en ikke-underbygget antagelse om, at HRQoL vil være den samme ved behandling med pralsetinib og pembrolizumab samt pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi.

## 2.6 PICO-spørgsmål 3 (andenlinjebehandling)

I de nedenstående afsnit (2.6.1 til og med 2.6.4) tages der afsæt i ansøgningens sammenligning af data fra ARROW og LIBRETTO-001 for behandling af patienter med NSCLC og RET-fusion efter svigt af platinbaseret kemoterapi.



### 2.6.1 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 17. Oversigt over PICO-spørgsmål 3 i ansøgningens hovedanalyse og Medicinrådets vurdering heraf

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse (omkostningsminimeringsanalyse)
<b>Population</b>	Patienter med NSCLC med RET-fusion, som tidligere har modtaget behandling med platinbaseret kemoterapi	Medicinrådet inddrager både data fra ARROW for ITT-populationen og patienter, som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi. Der er mindre forskelle på patienterne i ARROW og LIBRETTO-001, bl.a. hvad angår andelen af patienter med hjernemetastaser og performance status 0.  Der findes ikke data, der beskriver karakteristika for danske patienter med NSCLC og RET-fusion.	Patienter med NSCLC med RET-fusion, som tidligere har modtaget behandling med platinbaseret kemoterapi
<b>Intervention</b>	Pralsetinib – 400 mg peroralt, én gang dagligt	Dosering svarer til produktresuméet og den forventede anvendelse i dansk klinisk praksis.	400 mg oralt én gang dagligt
<b>Komparator</b>	Selpercatinib – 160 mg to gange dagligt (120 mg to gange dagligt ved kropsvægt < 50 kg)	Dosering svarer til produktresuméet og anvendelse i dansk praksis.	160 mg oralt to gange dagligt
<b>Effektmål</b>	OS, PFS, ORR og sikkerhed	Medicinrådet inkluderer OS, PFS, ORR og mål for sikkerhed.	Ansøger har foretaget en omkostningsminimeringsanalyse. Effekt indgår ikke.



### 2.6.1.1 Population

Tabel 18. Patientkarakteristika i ARROW og LIBRETTO-001

	ARROW <sup>1</sup>		LIBRETTO-001
	ITT-population (n = 233)	Tidligere behandling med platinbaseret kemoterapi (n = 136)	Tidligere behandling med platinbaseret kemoterapi (n = 247)
Median alder, år (interval)	60 (26-87)	59,0 (26-85)	61,0 (23-81)
Mænd, n (%)	111 (47,6)	65 (47,8)	107 (43,3)
<b>ECOG-performance status</b>			
PS 0, n (%)	78 (33,5)	37 (27,2)	90 (36,4)
PS 1, n (%)	149 (63,9)	94 (69,1)	150 (60,7)
PS 2, n (%)	6 (2,6)	5 (3,7)	7 (2,8)
<b>Etnicitet</b>			
Kaukasier, n (%)	121 (51,9)	55 (40,4)	108 (43,7)
Asiat, n (%)	92 (39,5)	70 (51,5)	118 (47,8)
Andet/ukendt, n (%)	20 (8,7)	11 (8,1)	21 (8,5)
<b>Rygehistorik</b>			
Aldrig, n (%)	145 (62,2)	86 (63,2)	165 (66,8)
Tidligere, n (%)	78 (33,5)	47 (34,6)	78 (31,6)
Nuværende, n (%)	6 (2,6)	1 (< 1)	4 (1,6)
Ukendt rygehistorik, n (%)	4 (1,7)	2 (1,5)	-
<b>Histologi<sup>2</sup></b>			
Andel med adenokarcinom, n (%)	224 (96,1)	131 (96,3)	221 (89,5)
Andel med planocellulært karcinom, n (%)	3 (1,3)	1 (< 1)	1 (0,4)
NSCLC, ikke yderligere specificeret, n (%)	-	-	22 (8,9)



	ARROW <sup>1</sup>		LIBRETTO-001
<b>Metastaser</b>			
Andel med CNS/hjernemetastaser, n (%)	87 (37,3)	54 (39,7)	77 (31,2)
<b>RET-fusionspartner</b>			
KIF5B, n (%)	164 (70,4)	98 (72,1)	153 (61,9)
CCDC6, n (%)	41 (17,6)	24 (17,6)	53 (21,5)
NCOA4, n (%)	1 (< 1)	0	5 (2,0)
Andre, n (%)	27 (11,6)	14 (10,3)	38 (15,4)
<b>Tidligere systemisk behandling</b>			
Platinbaseret kemoterapi, n (%)	136 (58,4)	136 (100)	247 (100)
PD-1/-L1-hæmmer, n (%)	69 (29,6)	55 (40,4)	144 (58,3)

<sup>1</sup> For ARROW baseres baselinekarakteristika på dataudtrækket fra d. 6 november 2020, da en række parametre ikke er oplyst for udtrækket d. 4 marts 2022. <sup>2</sup> For ARROW var de resterende tumorer (< 3 %) af anden histologi.

### Medicinrådets vurdering af population

Patientpopulationerne i ARROW og LIBRETTO-001 fremstår overordnet sammenlignelige. Følgende forskelle bemærkes dog mellem subpopulationerne, der tidligere har modtaget platinbaseret kemoterapi:

- 9,2 %-point færre patienter i ARROW havde performance status 0 sammenlignet med LIBRETTO-001.
- 8,5 %-point flere patienter i ARROW havde hjernemetastaser ved baseline end i LIBRETTO-001.
- 17,9 %-point færre patienter i ARROW var tidligere blevet behandlet med immunterapi.

De ovennævnte forhold, særligt pkt. 1 og 2, kan muligvis resultere i, at effekten af pralsetinib underestimeres relativt til selpercatinib. Medicinrådet vurderer dog, at forskellene er af begrænset omfang, og at usikkerheden forbundet med selve det indirekte sammenligningsgrundlag er mere væsentlig.

Medicinrådet har ikke kendskab til danske data, der belyser karakteristika specifikt for patienter med NSCLC og RET-fusion. Medicinrådet vurderer, at det er usandsynligt, at den danske patientpopulation adskiller sig markant fra patienterne i ARROW og LIBRETTO-001, dog fraset etnicitet, hvor begge studier har en væsentlig større andel af asiater. For både ARROW og LIBRETTO-001 er langt hovedparten af de deltagende centre i USA, Vesteuropa eller Sydøstasien.





### 2.6.1.2 Intervention

I ARROW-studiet gives pralsetinib som 400 mg oralt én gang dagligt. Der er meget begrænset erfaring med anvendelse af pralsetinib i dansk klinisk praksis. Denne dosering anvendes også i den sundhedsøkonomiske analyse.

#### Medicinerådets vurdering af intervention

Dosering i ARROW svarer til produktresuméet og den forventede anvendelse i dansk klinisk praksis.

### 2.6.1.3 Komparator

Selpercatinib blev den 22. marts 2022 anbefalet af Medicinerådet som mulig standardbehandling til patienter med NSCLC med RET-fusion efter svigt af platinbaseret kemoterapi. I LIBRETTO-001 gives selpercatinib som 160 mg oralt to gange dagligt. Denne dosering er også anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse. Der er begrænset erfaring med anvendelse af selpercatinib i dansk klinisk praksis, da RET-fusioner er sjældne i NSCLC.

#### Medicinerådets vurdering af komparator

Komparator svarer til nuværende dansk standardbehandling i anden linje for flertallet af patienter med NSCLC med RET-fusion.

### 2.6.1.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for OS, PFS, ORR og intrakraniell ORR samt sikkerhed, herunder uønskede hændelser grad  $\geq 3$  samt uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør. Med undtagelse af intrakraniell ORR inddrager Medicinerådet data for de indsendte mål for effekt og sikkerhed og tilføjer desuden effektmålet responsvarighed (DoR), da der foreligger modne data fra både ARROW og LIBRETTO-001. For intrakraniell ORR har ansøger ikke indsendt data fra ARROW specifikt for patienter, der tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi ved det seneste opfølgningstidspunkt. Dette betyder, at estimatet for intrakraniell ORR fra ARROW er baseret på blot ni patienter. Effektmålet udelades derfor i Medicinerådets gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed.

### 2.6.2 Sammenligning af effekt

Ansøger har indsendt en naiv sammenligning af resultater fra ARROW for pralsetinib og LIBRETTO-001 for selpercatinib. Der er ikke foretaget nogen beregninger eller sammenlignende analyser.

#### Medicinerådets vurdering af analysemetode

I fravær af et stærkere komparativt datagrundlag accepterer Medicinerådet ansøgers naive sammenligning.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en omkostningsminimeringsanalyse, og effektmålene indgår derfor ikke i analysen, se afsnit 3 for en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse for PICO-spørgsmål 3.



### 2.6.2.1 Overlevelse

I Tabel 19 nedenfor angives estimater for median overlevelse samt overlevelseshrater ved 12 og 24 mdr. fra ARROW og LIBRETTO-001.

**Tabel 19. Estimater for overlevelse fra ARROW (pralsetinib) og LIBRETTO (selpercatinib)**

Studie	Intervention	Median opflg., mdr.	N	Median OS, mdr. [95 % CI]	12 mdrs. OS % [95 % CI]	24 mdrs. OS % [95 % CI]
ARROW (efter platinbaseret kemoterapi) – 6. november 2020 <sup>1</sup> [14,16]	Pralsetinib	20,1	136	IN	72,4 [64,3; 80,5]	61,9 [51,9; 71,9]
ARROW (ITT) – 4. marts 2022 [3]	Pralsetinib	26,8	281	44,3 [31,9; IN]	IR	IR
ARROW (efter platinbaseret kemoterapi) – 4. marts 2022 [3]	Pralsetinib	29,4	141	44,3 [26,9; 44,3 <sup>2</sup> ]	IR	IR
LIBRETTO-001 (efter platinbaseret kemoterapi) [22,23]	Selpercatinib	26,4	247	IN [33,5; IN]	87,9 [83,0; 91,4]	68,9 [62,2; 74,7]

IN = Ikke nået, IR = Ikke rapporteret. <sup>1</sup> Dette dataudtræk fra ARROW er præsenteret, da OS-rater ved 12 og 24 mdr. ikke er afreporteret i udtrækket med længere opfølgning fra d. 4 marts 2022. <sup>2</sup> Virksomheden henviser til [3] (konferenceabstract med data fra ARROW med længere opfølgning) og angiver, at konfidensintervallet er beregnet efter standardmetodik.

### Medicinerådets vurdering af overlevelse

Medicinerådet konstaterer, at det ikke er muligt at vurdere, om der er forskel på pralsetinib og selpercatinib, hvad angår effektmålet overlevelse, herunder fordi medianen endnu ikke er nået i LIBRETTO-001. OS-raterne ved 12 og 24 mdr. er dog numerisk højere ved behandling med selpercatinib. Sammenligningen af estimater fra ARROW og LIBRETTO-001 er meget usikker, bl.a. fordi flere patienter i ARROW end i LIBRETTO-001 var i performance status 1 og havde hjernemetastaser. Desuden var der flere patienter i LIBRETTO-001, som tidligere var blevet behandlet med immunterapi.

### 2.6.2.2 Progressionsfri overlevelse

I Tabel 20 nedenfor angives estimater for median progressionsfri overlevelse samt PFS-rater ved 12 og 24 mdr. fra ARROW og LIBRETTO-001.



**Tabel 20. Estimer for progressionsfri overlevelse fra ARROW (pralsetinib) og LIBRETTO-001 (selpercatinib)**

Studie	Intervention	Median opflg., mdr.	N	Median PFS, mdr. [95 % CI]	12 mdrs. PFS-rate % [95 % CI]	24 mdrs. PFS-rate % [95 % CI]
ARROW (efter platinbaseret kemoterapi) – 6. november 2020 <sup>1</sup> [14,16]	Pralsetinib	18,4	136	16,5 [10,5; 24,1]	56,7 [47,9; 65,6]	41,0 [30,3; 51,6]
ARROW (ITT) – 4. marts 2022 [3]	Pralsetinib	25,8	281	13,2 [11,4; 16,8]	IR	IR
ARROW (efter platinbaseret kemoterapi) – 4. marts 2022 [3]	Pralsetinib	28,1	141	16,4 [11,4; 22,3]	IR	IR
LIBRETTO-001 (efter platinbaseret kemoterapi) [22]	Selpercatinib	24,7	247	24,9 [19,3; IN]	70,5 [64,1; 76,0]	51,4 [44,3; 58,1]

IN = Ikke nået, IR = Ikke rapporteret. <sup>1</sup> Dette dataudtræk fra ARROW er præsenteret, da PFS-rater ved 12 og 24 mdr. ikke er afrapporteret i udtrækket med længere opfølgning fra d. 4 marts 2022.

### Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Det er vanskeligt at vurdere, om der er forskel på pralsetinib og selpercatinib, hvad angår effektmålet progressionsfri overlevelse. Numerisk er punkttestimatet for median progressionsfri overlevelse højere i LIBRETTO-001 end i ARROW, men med overlap af konfidensintervallerne. Sammenligningen af estimer fra ARROW og LIBRETTO-001 er dog meget usikker, herunder fordi flere patienter i ARROW end i LIBRETTO-001 var i performance status 1 og havde hjernemetastaser. Desuden var der flere patienter i LIBRETTO-001, som tidligere var blevet behandlet med immunterapi.

### 2.6.2.3 Objektiv responsrate

I Tabel 21 nedenfor angives estimer for objektiv responsrate fra ARROW og fra LIBRETTO-001.

**Tabel 21. Estimer for objektiv responsrate fra ARROW (pralsetinib) og LIBRETTO-001 (selpercatinib)**

Studie	Intervention	N	ORR, % [95 % CI]	CR, %	PR, %	Median DoR, mdr. [95 % CI]
ARROW (ITT) – 4. marts 2022 [14,16]	Pralsetinib	281	65,8 [60,0; 71,4]	6,4	59,4	19,1 [14,5; 27,3]
ARROW (efter platinbaseret kemoterapi) – 4. marts 2022 [3]	Pralsetinib	141	59,6 [51,0; 67,7]	7,1	52,5	23,4 [14,8; 39,4]



Studie	Intervention	N	ORR, % [95 % CI]	CR, %	PR, %	Median DoR, mdr. [95 % CI]
LIBRETTO-001 (efter platinbaseret kemoterapi) [22,23]	Selpercatinib	247	61,1 [54,7; 67,2]	7	54	28,6 [20,4; IN]

CR = komplet respons, DoR = duration of response, IN = ikke nået, PR = partielt respons.

### Medicinerådets vurdering af objektiv responsrate

Baseret på naiv sammenligning er der ikke noget, som tyder på, at der er forskelle mellem pralsetinib og selpercatinib, hvad angår effektmålet objektiv responsrate. Numerisk ses der en længere responsvarighed ved behandling med selpercatinib, men konfidensintervallet overlapper med estimerne for behandling med pralsetinib. Sammenligningen er behæftet med de samme usikkerheder, som er beskrevet under overlevelse og PFS.

#### 2.6.2.4 Helbredsrelateret livskvalitet

Der er i ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed ikke præsenteret data for livskvalitet, hverken fra ARROW eller LIBRETTO-001. Ansøger angiver, at helbredsrelateret livskvalitet blev indsamlet med EORTC-QLQ-C30 i ARROW, men at data forsat ikke er tilgængelige. Der findes publicerede data vedr. helbredsrelateret livskvalitet fra LIBRETTO-001, som også er baseret på EORTC-QLQ-C30 [36], men disse indgår ikke i ansøgningen.

### Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet konstaterer, at der findes data for helbredsrelateret livskvalitet fra LIBRETTO-001, men da disse data ikke kan sammenholdes med resultater for pralsetinib fra ARROW, er de ikke præsenteret i Medicinerådets vurderingsrapport.

#### 2.6.3 Sammenligning af sikkerhed

I ARROW og LIBRETTO-001 er data for uønskede hændelser kategoriseret jf. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Graduering af hændelser blev foretaget af investigator, jf. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Der er i ansøgningen indsendt resultater for bl.a. antal uønskede hændelser grad  $\geq 3$  og antal uønskede hændelser, der medførte behandlingsophør. Der er desuden indsendt data for hændelsernes type og alvorlighed.

##### 2.6.3.1 Samlede estimer for sikkerhed

I Tabel 22 nedenfor ses et overblik over incidensen af behandlingsophør grundet uønskede hændelser samt uønskede hændelser  $\geq 3$ .



**Tabel 22. Forekomst af uønskede hændelser uanset årsag grad  $\geq 3$  og uønskede hændelser, der medførte behandlingsophør i ARROW og LIBRETTO-001**

Studie	Intervention	N	Hændelser grad $\geq 3$ , %	Hændelser, der medførte behandlingsophør, %	Median behandlingsvarighed, mdr. [min., maks.]
ARROW (samlet sikkerhedspopulation) – 6. november 2020	Pralsetinib	528	76,9	17,2	9,46 [0,1; 33,9]
ARROW (NSCLC-sikkerhedspopulation) – 6. november 2020	Pralsetinib	281	75,4	19,6	7,89 [0,3; 28,4]
ARROW (NSCLC-sikkerhedspopulation) – 4. marts 2022	Pralsetinib	281	82,2	<sup>1</sup>	15,0 [IR; IR]
LIBRETTO-001 (samlet sikkerhedspopulation) [22]	Selpercatinib	796	71,9	8,0	36,1 [IR; IR]
LIBRETTO-001 (NSCLC-sikkerhedspopulation) [22,23]	Selpercatinib	356	73,9	9,0	19,1 [IR; IR]

<sup>1</sup> Fra dette udtræk rapporteres kun ophør som følge af *behandlingsrelaterede* uønskede hændelser modsat øvrige estimater, som gælder behandlingsophør grundet uønskede hændelser *uanset årsag*.

I ARROW havde 24,6 % af patienterne i den samlede sikkerhedspopulation en alvorlig lægemiddeludløst uønsket hændelse (SAE), hvorimod 11,3 % patienterne havde en alvorlig lægemiddeludløst uønsket hændelse i LIBRETTO-001 [16,37].

Både selpercatinib og pralsetinib gav ophav til uønskede hændelser uanset grad i næsten samtlige patienter (99,3 % i ARROW og 99,2 % i LIBRETTO-001). For lægemiddeludløste hændelser uanset grad sås der i ARROW hændelser hos 94,0 % af patienterne sammenlignet med 92,5 % i LIBRETTO-001 [16,37].

### 2.6.3.2 Fordeling af hændelsestyper

I ansøgningen er der ikke præsenteret et samlet overblik over hyppige hændelser ved behandling med hhv. pralsetinib og selpercatinib. I Tabel 23 præsenteres et overblik over uønskede hændelser uanset årsag, som forekom hos mindst 15 % af patienter uanset gradering.



**Tabel 23. Uønskede hændelser uanset årsag ved behandling med pralsetinib (ARROW) og selpercatinib (LIBRETTO-001)**

Hændelsestype	ARROW (N = 281) – Uønskede hændelser uanset årsag, n (%)		LIBRETTO-001 (N = 746 <sup>1</sup> ) – Uønskede hændelser uanset årsag, n (%)	
	Uanset grad	Grad ≥ 3	Uanset grad	Grad ≥ 3
Neutropeni	61 (21,7)	30 (10,7)		
Øget ASAT	126 (44,8)	15 (5,3)	243 (32,6)	62 (8,3)
Anæmi	129 (45,9)	46 (16,4)		
Nedsat antal neutrofile	81 (28,8)	36 (12,8)		
Nedsat antal hvide blodlegemer	72 (25,6)	15 (5,3)		
Øget ALAT	92 (32,7)	9 (3,2)	243 (32,6)	73 (9,8)
Forstoppelse	118 (42,0)		202 (27,1)	4 (0,5)
Hypertension	96 (34,2)	45 (16,0)	273 (36,6)	93 (19,2)
Øget kreatinin	62 (22,1)		154 (20,6)	1 (0,1)
Diarré	70 (24,9)	5 (1,8)	289 (38,7)	12 (3,5)
Mundtørhed	47 (16,7)		300 (40,2)	0 (0)
Øget kreatinfosfokinase	53 (18,9)	15 (5,3)		
Perifært ødem			192 (25,7)	2 (0,3)
Pneumoni	44 (15,7)	27 (9,6)		
Kvalme			175 (23,5)	5 (0,7)
Udmattelse	67 (23,8)	6 (2,1)	233 (31,2)	11 (1,5)
Opkast			121 (16,2)	7 (0,9)
Hoste	65 (23,1)		121 (16,2)	0 (0)
Dyspnø	47 (16,7)	8 (2,8)	115 (15,4)	19 (2,6)
Udslæt			140 (18,8)	3 (0,4)
Feber	72 (25,6)			
Hovedpine			176 (23,6)	11 (1,5)
Mavesmerter			148 (19,8)	14 (1,9)
Forlænget QT-interval			133 (17,8)	30 (4,0)

For både pralsetinib og selpercatinib vises uønskede hændelser uanset årsag, som forekom hos mindst 15 % af patienterne. Desuden vises frekvensen for de samme hændelsestyper af grad ≥ 3, dog kun for pralsetinib, hvis hændelsen forekom hos > 1 % af patienterne. Data stammer fra præparaternes EPAR, og den mediane opfølgningstid for det viste data var 7,5 og 10,5 mdr. for hhv. pralsetinib og selpercatinib [16,37]. <sup>1</sup>Data for fordelingen af hændelsestyper stammer fra et tidligere data-cut-off (marts 2020) end det aggregerede data for sikkerhedshændelser vist i Tabel 22 (juni 2021), derfor det lavere antal patienter.

Ved sammenligning af fordelingen af hændelsestyper ses der både visse forskelle og en række ligheder mellem sikkerhedsprofilerne for pralsetinib og selpercatinib. Pralsetinib gav mere hyppigt knoglemarvsrelateret toksicitet såsom anæmi og neutropeni samt infektioner såsom pneumoni og urinvejsinfektion. Desuden sås der ved pralsetinib-behandling hyppigere stofskifterelaterede hændelser, herunder hyperfosfatæmi, hypofosfatæmi og hyponatriæmi.



For begge præparater var gastrointestinale bivirkninger hyppige, men forekomst af diarré, kvalme, opkast og mavesmerter var hyppigst ved behandling med selpercatinib. Selpercatinib var også forbundet med en højere forekomst af forlænget QTc-interval, hypersensitivitetsreaktioner, hovedpine, hypertension og udslæt.

Både pralsetinib og selpercatinib gav hyppigt ophav til leverrelateret toksicitet (øget ALAT og ASAT), blødninger, dyspnø, udmattelse og feber.

#### **Medicinrådets vurdering af sikkerhed**

Den indirekte sammenligning af resultater vedrørende sikkerhed fra ARROW og LIBRETTO-001 gør det vanskeligt at vurdere, om pralsetinib er mere eller mindre sikkert end selpercatinib. Ved gennemgang af typerne af uønskede hændelser fremstår sikkerhedsprofilerne for de to præparater sammenlignelige. Der er dog visse bivirkningstyper, som overvejende ses ved enten pralsetinib eller selpercatinib.

De aggregerede estimater, dvs. antal behandlingsophør grundet uønskede hændelser og antal uønskede hændelser grad  $\geq 3$ , fremstår lidt højere for pralsetinib end for selpercatinib. Hertil kommer, at den mediane behandlingsvarighed for estimaterne anført i Tabel 22 og Tabel 23 var kortere i ARROW end i LIBRETTO-001. Der var dog flere patienter i ARROW, som havde hjernemetastaser ved baseline, og patienterne i ARROW havde samlet set ringere performance status. Begge disse forhold kan bidrage til, at antallet af uønskede hændelser overestimeres i ARROW relativt til LIBRETTO-001.

Samlet vurderer Medicinrådet, at man ud fra det nuværende evidensgrundlag ikke kan konkludere, at pralsetinib er mere eller mindre sikkert end selpercatinib.

#### **2.6.4 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed**

Der er væsentlig usikkerhed forbundet med at sammenholde estimater fra ARROW og LIBRETTO-001, som begge er single-arm fase I/II-studier. Til trods for, at studierne er sammenlignelige, og begge er udført i patienter med NSCLC med RET-fusion, er der en række mindre forskelle i både studie- og patientkarakteristika, som svækker tiltroen til de naive sammenligninger. Desuden kan der være forskelle mellem studierne, som ikke kan identificeres på baggrund af de tilgængelige oplysninger.

Studieprotokollerne er overordnet meget sammenlignelige, men der er en række mindre afvigelser. Fx blev CT-/MR-scanninger udført hver 2. måned under behandling i ARROW og herefter hver 3.-4. måned, mens scanninger i LIBRETTO-001 blev udført hver 2. måned det første år og herefter hver 3. måned. Der var også forskelle i de specifikke eksklusionskriterier vedr. fx kardiovaskulær risiko, hvor kun ARROW ekskluderede patienter med familiær historik for langt QT-syndrom (begge studier ekskluderede patienter med QTc-interval  $> 470$  ms). Desuden havde LIBRETTO-001 mere stringente krav til fravær af toksicitet fra tidligere behandling end ARROW, og omvendt havde ARROW symptomatisk interstitiel lungesygdom som eksklusionskriterium, mens dette ikke var tilfældet for LIBRETTO-001. Begge studier tillod fortsat behandling efter progression, hvis den enkelte investigator vurderede, at det var til gavn for patienten. I LIBRETTO-001 modtog 35 % af patienterne selpercatinib efter progression [22]. Roche har ikke kunnet oplyse andelen af patienter i ARROW, som modtog behandling efter progression.



Som enkeltstående forskelle er ovennævnte eksempler sandsynligvis af meget begrænset betydning, men samlet set kan forskellene påvirke sammenligneligheden af studierne resultater. Det er vanskeligt at vurdere, i hvilken retning og i hvilket omfang forskelle i studiedesign påvirker den naive sammenligning af resultater fra ARROW og LIBRETTO-001.

Hertil kommer forskelle i patientkarakteristika mellem ARROW og LIBRETTO-001. De væsentligste var, at færre patienter i ARROW havde performance status 0, og at flere patienter i ARROW havde hjernemetastaser ved baseline. Desuden havde færre patienter i ARROW tidligere modtaget immunterapi sammenlignet med LIBRETTO-001. Disse forskelle kan resultere i, at effekten af pralsetinib underestimeres relativt til selpercatinib, mens bivirkningsbyrden af pralsetinib overestimeres relativt til selpercatinib.

### 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Medicinerådet har ikke udført sundhedsøkonomiske analyser af pralsetinib sammenlignet med pembrolizumab monoterapi (PICO-spørgsmål 1) og pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi (PICO-spørgsmål 2) til førstelinjebehandling af NSCLC. Det vurderes ikke at være muligt at lave troværdige sundhedsøkonomiske analyser, da effekten af pralsetinib relativt til pembrolizumab-regimerne er utilstrækkeligt belyst. Det skyldes primært, at patientpopulationerne i ARROW- og KEYNOTE-studierne adskiller sig betydeligt fra hinanden på parametre, som vurderes at have væsentlig prognostisk betydning, og som overvejende vil være til fordel for pralsetinib. Vurderingen af sammenlignelighederne mellem patientpopulationerne er beskrevet i afsnit 2.5.1.1. I ansøgers analyser justeres der ikke for disse forskelle, og analyserne vurderes på den baggrund ikke at være troværdige.

Sammenligningen mellem pralsetinib og selpercatinib til andenlinjebehandling af NSCLC (PICO-spørgsmål 3) er baseret på en omkostningsminimeringsanalyse, da ansøger antager ens effekt (PFS og OS) og behandlingsvarighed for de to behandlinger. Medicinerådet vurderer, at der ud fra det tilgængelige data fra ARROW og LIBRETTO ikke er grundlag for at antage en effektforskel mellem behandlingerne, og ansøgers analysevalg vurderes derfor at være passende.

Pralsetinib og selpercatinib administreres begge oralt, og i dansk klinisk praksis forventes der ikke at være forskel på hverken monitoreringsomkostninger, patient- og transportomkostninger eller testomkostninger. Jf. afsnit 2.6.3 er det ikke muligt at konkludere, om pralsetinib er mere eller mindre sikkert end selpercatinib, og Medicinerådet antager derfor, at der ikke er forskel i bivirkningsomkostningerne mellem behandlingerne. Derfor vurderes den eneste økonomiske forskel mellem behandlingerne er være relateret til lægemiddelomkostningerne. Da behandlingsvarigheden antages at være ens, præsenterer Medicinerådet en analyse, der sammenligner de årlige lægemiddelomkostninger mellem pralsetinib og selpercatinib.





## 3.1 Lægemedielomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostningerne på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Medicinrådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 24.

Doseringen af pralsetinib er 400 mg oralt én gang dagligt, mens doseringen af selpercatinib er 160 mg oralt to gange dagligt. Der antages ingen dosisjustering eller spild i forbindelse med administrationerne. Omkostningerne beregnes for et års behandling.

**Tabel 24. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (februar, 2023)**

	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pralsetinib	100 mg	60 stk.	■	Amgro
Selpercatinib	80 mg	112 stk.	■	Amgro

## 3.2 Resultater

### 3.2.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de årlige forskelle i lægemiddelomkostninger ved ibrugtagning af pralsetinib til andenlinjebehandling af NSCLC er ca. ■ DKK, når behandlingen sammenlignes med selpercatinib (PICO-spørgsmål 3). De årlige lægemiddelomkostninger er præsenteret i Tabel 25.

**Tabel 25. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for PICO-spørgsmål 3**

	Pralsetinib	Selpercatinib	Forskel
Årlige lægemiddelomkostninger	■	■	■

### 3.2.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet finder ikke anledning til at præsentere følsomhedsanalyser, da der er tale om en meget simpel sundhedsøkonomisk model uden betydende usikkerheder.



## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Medicinerådet præsenterer ikke budgetkonsekvensanalyser for PICO-spørgsmål 1, 2 og 3 i denne sag. Det skyldes, at der ikke udføres sundhedsøkonomiske analyser for PICO-spørgsmål 1 og 2, og at Medicinerådet for PICO-spørgsmål 3 kun har sammenlignet de årlige lægemiddelomkostninger for behandlingerne.

## 5. Diskussion

### 5.1 Pralsetinib som førstelinjebehandling (PICO-spørgsmål 1 og 2)

Effekt og sikkerhed af pralsetinib er undersøgt i et ukontrolleret fase I/II-studie (ARROW), hvorfor Medicinerådets vurderingsrapport alene beror på naive sammenligninger mellem hhv. ARROW og KEYNOTE-24, -42 og -189 samt ARROW og seks registerstudier, der undersøger effekten af immunterapi hos patienter med NSCLC og RET-fusion.

De naive sammenligninger er meget usikre grundet væsentlige forskelle i de studier, der sammenholdes. Det må formodes, at langt størstedelen af patienterne i KEYNOTE-studierne var RET-fusionsnegative, mens alle patienterne i ARROW har RET-fusion, og der var også væsentlige forskelle på studiepopulationerne på parametre såsom køn, rygehistorik og histologi. Der eksisterer evidens, som indikerer, at RET-fusion i sig selv – og i særdeleshed i kombination med de kliniske og demografiske karakteristika, der ofte ses hos RET-fusionspositive patienter – er forbundet med en bedre prognose. De registerstudier, der sammenlignes med, og som beskriver effekten af immunterapi, evt. kombineret med kemoterapi hos patienter med NSCLC og RET-fusion, er forholdsvis små, heterogene og afreporter baselinekarakteristika samt effektdata på varierende vis. Derfor kan Medicinerådet ikke vurdere, om pralsetinib er en mere eller mindre effektiv og sikker behandlingsmulighed end pembrolizumab som monoterapi (PICO-spørgsmål 1) eller pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi (PICO-spørgsmål 2). I denne sammenhæng bemærker Medicinerådet, at den nuværende førstelinjebehandling (monoterapi med checkpoint-hæmmer eller pembrolizumab kombineret med kemoterapi) er velkendt og veldokumenteret vha. randomiserede kontrollerede fase III-studier.

På grund af ovenstående forskelle i patientpopulationerne i ARROW- og KEYNOTE-studierne vurderer Medicinerådet, at det ikke er muligt at lave troværdige sundhedsøkonomiske analyser, der belyser omkostningseffektiviteten af pralsetinib relativt til pembrolizumab-regimerne, og analyserne er derfor ikke udført.



## 5.2 Pralsetinib som andenlinjebehandling (PICO-spørgsmål 3)

Som behandling efter forudgående platinbaseret kemoterapi sammenlignes pralsetinib med selpercatinib. Selpercatinib er undersøgt i LIBRETTO-001, der ligesom ARROW er et fase I/II-forsøg, som inkluderede patienter med NSCLC og RET-fusion.

Ved naiv sammenligning var estimater for overlevelse og PFS numerisk lavere for pralsetinib end for selpercatinib, mens responsraterne i hhv. ARROW og LIBRETTO-001 var meget sammenlignelige. Den naive sammenligning vanskeliggøres af, at der endnu ikke er publiceret et estimat for medianoverlevelse i LIBRETTO-001. Hvad angår sikkerhed, tyder de naive sammenligninger på, at behandling med pralsetinib er forbundet med lige så mange eller lidt flere bivirkninger end selpercatinib. Selvom studiepopulationerne i ARROW og LIBRETTO-001 overordnet er sammenlignelige, er der visse afvigelser. Der er således flere patienter i ARROW med hjernemetastaser, i performance status  $\geq 1$ , og som ikke tidligere har fået immunterapi. Naive sammenligninger kan derfor muligvis underestimere effekten af pralsetinib relativt til selpercatinib og tilmed overestimere bivirkningsbyrden ved pralsetinib relativt til selpercatinib.

Medicinerådet kan ikke på baggrund af de naive sammenligninger konkludere, at pralsetinib er mere eller mindre effektivt eller sikkert end selpercatinib som behandling af patienter med RET-fusion efter svigt af platinbaseret kemoterapi. Det nuværende datagrundlag tyder på, at der ikke er væsentlige effekt- eller sikkerhedsforskelle mellem pralsetinib og selpercatinib. Den sundhedsøkonomiske analyse er af denne grund en omkostningsminimeringsanalyse. Kun lægemiddelomkostningerne forventes at adskille sig mellem behandlingerne, og Medicinerådet har derfor udført en simpel analyse, der sammenligner de årlige lægemiddelomkostninger. Analysen viser, at det årligt koster ca. ██████████ DKK mere at behandle en patient med pralsetinib i stedet for selpercatinib.



## 6. Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2019-2020 [internet]. Tilgængelig fra: [https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2021/10/Årsrapport-20192020\\_netudgave.pdf](https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2021/10/Årsrapport-20192020_netudgave.pdf)
2. 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.
3. Besse B, Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, Subbiah V, Baik CS, et al. 1170P Updated efficacy and safety data from the phase I/II ARROW study of pralsetinib in patients (pts) with advanced RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* [internet]. 2022;33:S1083–4. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753422031441>
4. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2021. 2021; Tilgængelig fra: <https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2022/09/Årsrapport-2021offentlig.pdf>
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Pallierende behandling af ikke- småcellet lungekræft [internet]. 2021. Tilgængelig fra: [https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2021/12/DLCG\\_pall\\_beh\\_ikke\\_smaacellet\\_lungekraeft\\_v3.0\\_Ad mGodk071221.pdf](https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2021/12/DLCG_pall_beh_ikke_smaacellet_lungekraeft_v3.0_Ad mGodk071221.pdf)
6. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger/ikke-smacellet-lungekraeft-1-linje>
7. 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.
8. 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* [internet]. 2014;110(6):1571–8. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.36>
9. 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.
10. Tønnesen E, Lade-Keller J, Stougaard M. Frequently used quantitative polymerase chain reaction–based methods overlook potential clinically relevant genetic alterations in epidermal growth factor receptor compared with next-generation sequencing: a retrospective clinical comparison of 1839 lung . *Hum Pathol* [internet]. 2021;115:67–75. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2021.06.001>
11. 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.
12. O’Leary C, Xu W, Pavlakis N, Richard D, O’Byrne K. Rearranged During Transfection Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* [internet]. 2019;11(5):2–7. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31058838>
  13. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe. Pallierende behandling af ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2021. Tilgængelig fra: [https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/lungecancer/dlcg\\_pall\\_beh\\_ikke\\_smacellet\\_lungekraft\\_v3.0\\_admgodk071221.pdf](https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/lungecancer/dlcg_pall_beh_ikke_smacellet_lungekraft_v3.0_admgodk071221.pdf)
  14. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, Lee DH, Besse B, Baik CS, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* [internet]. 2021;22(7):959–69. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00247-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00247-3)
  15. Mouritzen M, Carus A, Ladekarl M, Meldgaard P, Nielsen A, Livbjerg A, et al. Nationwide Survival Benefit after Implementation of First-Line Immunotherapy for Patients with Advanced NSCLC-Real World Efficacy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19).
  16. CHMP (EMA). EPAR - Pralsetinib (EMA/H/C/005413/0000) [internet]. 2021. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report_en.pdf)
  17. Bhandari NR, Hess LM, Han Y, Zhu YE, Sireci AN. Efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *Immunotherapy*. 2021;13(11):893–904.
  18. Mazieres J, Drlon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: Results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1321–8.
  19. Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F, Doubre H, Ricordel C, Ropert S, et al. Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC With BRAF, HER2, or MET Mutations or RET Translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol* [internet]. 2020;15(4):628–36. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.12.129>
  20. Hegde A, Andreev-Drakhlin AY, Roszik J, Huang L, Liu S, Hess K, et al. Responsiveness to immune checkpoint inhibitors versus other systemic therapies in RET-aberrant malignancies. *ESMO Open* [internet]. 2020;5(5):e000799. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000799>
  21. Rozenblum AB, Ilouze M, Dudnik E, Dvir A, Soussan-Gutman L, Geva S, et al. Clinical Impact of Hybrid Capture–Based Next-Generation Sequencing on Changes in Treatment Decisions in Lung Cancer. *J Thorac Oncol* [internet]. 2017;12(2):258–68. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.021>
  22. Drlon A, Subbiah V, Gautschi O, Tomasini P, de Braud F, Solomon BJ, et al. Selpercatinib in Patients With RET Fusion–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer:



- Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial . J Clin Oncol. 2022;
23. CHMP. Assesment report (EPAR) - Selpercatinib - EMEA/H/C/005375/II/0011. EMA. 2022.
  24. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: Reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Med Res Methodol. 2012;12.
  25. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50%. J Clin Oncol. 2021;39(21):2339–49.
  26. 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 [internet]. 2019;37(7):537–46. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00149>
  27. Cho BC, Wu Y, Lopes G, Kudaba I, Kowalski DM, Turna HZ, et al. FP13.04 KEYNOTE-042 3-Year Survival Update: 1L Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1+ Locally Advanced/Metastatic NSCLC. J Thorac Oncol [internet]. 2021;16(3):S225–6. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086421001854>
  28. Mok TSK, Wu Y, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet [internet]. 2019;393(10183):1819–30. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618324097>
  29. Gray J, Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, et al. FP13.02 Pembrolizumab + Pemetrexed-Platinum vs Pemetrexed-Platinum for Metastatic NSCLC: 4-Year Follow-up From KEYNOTE-189. J Thorac Oncol. 2021;
  30. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. Ann Oncol [internet]. 2021;32(7):881–95. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.008>
  31. Zhao W, Jiang W, Wang H, He J, Su C, Yu Q. Impact of Smoking History on Response to Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2021;11(August).
  32. CHMP (EMA). EPAR - Pembrolizumab (Report Variation - EMEA/H/C/003820/II/0011 - 'KEYNOTE-24'). 2016; Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0011-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
  33. CHMP (EMA). EPAR - Pembrolizumab (Report Variation - EMEA/H/C/003820/II/0057 - 'KEYNOTE-42'). 2020;



34. CHMP (EMA). EPAR - Pembrolizumab (Report Variation - EMEA/H/C/003820/II/0043 - 'KEYNOTE-189'). 2018;
35. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(22):2078–92. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801005>
36. Minchom A, Tan AC, Massarelli E, Subbiah V, Boni V, Robinson B, et al. Patient-Reported Outcomes with Selpercatinib Among Patients with RET Fusion–Positive Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase I/II LIBRETTO-001 Trial. *Oncologist*. 2021;
37. CHMP. EPAR - Selpercatinib (EMA/H/C/005375/0000). 2021.



## 7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende tværgående kræftlægemidler	
Formand	Indstillet af
Lars Henrik Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Morten Ladekarl <i>Professor, overlæge</i>	Region Nordjylland
Anni Ravnsbæk Jensen <i>Ledende overlæge</i>	Region Midtjylland
Pernille Wendtland Edslev <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Karin Holmskov Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Sine Lykkedegn* <i>Ledende overlæge</i>	Region Syddanmark
Lise Søndergaard* <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Martin Højgaard <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Rikke Eefsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Troels K. Bergmann <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Torben Steiniche <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Tina Klitmøller Agander <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Lisa Sengeløv <i>Ledende overlæge</i>	Region Hovedstaden
Charlotte Hammer <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Eckhard Schomerus <i>Overlæge (pædiatri)</i>	Region Syddanmark

\*Har ikke deltaget i arbejdet med denne rapport.





## 8. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. marts 2023	Godkendt af Medicinrådet.

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)