

Medicinrådets vurdering af
selpercatinib til
førstelinjehandling af
RET-fusionspositiv,
fremskreden ikke-småcellet
lungekræft

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 18. februar 2026

Ikrafttrædelsesdato 18. februar 2026

Dokumentnummer 236126

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Selpercatinib (Retsevmo)

Indikation Selpercatinib som monoterapi er indiceret til behandling af voksne med RET-fusionspositiv fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som ikke tidligere er behandlet med en RET-hæmmer

Lægemiddelfirma Lilly

ATC-kode L01EX22

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 3. september 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 3. februar 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 8. januar 2026

Rådets anbefaling 18. februar 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 19 uger og 4 dage (99 arbejdsdage)
Der har været clock-stop i sagen fra den 18. marts 2025 til den 11. september 2025, da ansøgningen ikke var fyldestgørende.
Der har været clock-stop fra den 29. september 2025 til den 24. oktober 2025, da virksomheden skulle indsende nye data til deres ansøgning.



Sagsbehandling	
	Der har desuden været clock-stop fra den 31. oktober 2025 til den 30. november 2025 grundet manglende informationer samt modeltilpasning.
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende lungekræft

© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 19. februar 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

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

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Eli Lilly.

Uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med RET-fusion

I Danmark blev der i 2024 givet livsforlængende onkologisk behandling til ca. 1.000 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. 6-11 % [1]. RET-fusioner er sjældne, og Medicinrådet estimerer, at der årligt diagnosticeres ca. 10-20 patienter med uhelbredelig NSCLC og RET-fusion i Danmark.

Selpercatinib

Selpercatinib er en RET-tyrosinkinasehæmmer. Selpercatinib reducerer tyrosinkinaseaktiviteten i celler, der udtrykker RET-proteinet, hvilket forårsager en hæmning af cellevækst. Selpercatinib er en oral behandling. Den anbefalede startdosis er 160 mg to gange dagligt for patienter med legemsvægt ≥ 50 kg og 120 mg to gange dagligt for patienter < 50 kg. Behandlingen gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medicinrådet har tidligere vurderet og anbefalet selpercatinib til patienter med uhelbredelig NSCLC og RET-fusion efter svigt af behandling med platinbaseret kemoterapi. Langt de fleste patienter får platinbaseret kemoterapi i første linje, eventuelt kombineret med immunterapi, og dermed anvendes selpercatinib allerede til patientgruppen i anden linje.

Nuværende behandling i Danmark

I første linje behandles danske patienter med uhelbredelig NSCLC og RET-fusion aktuelt med platinbaseret kemoterapi som i sjældne tilfælde kombineres med immunterapi. De regimer, som oftest anvendes, er carboplatin kombineret med enten pemetrexed eller vinorelbin efterfulgt af pemetrexed som vedligeholdelsesbehandling. Immunterapi som enkeltstofbehandling anvendes ikke som standard i denne patientgruppe. I anden eller senere linje kan patienter med RET-fusion, som har haft progression efter tidligere behandling med platinbaseret kemoterapi, tilbydes selpercatinib.

Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på et open-label fase III-studie (LIBRETTO-431) som sammenligner effekten af selpercatinib (N = 159) med platinbaseret kemoterapi $\pm$ pembrolizumab (N = 102) hos patienter med NSCLC med RET-fusion.

Resultaterne fra LIBRETTO-431 tyder på, at der ikke er forskel i overlevelse ved behandling med selpercatinib og kemoterapi $\pm$ pembrolizumab (HR for OS: 1,04 [95 % CI:



0,58; 1,88]). Median PFS var 24,8 mdr. [95 % CI: 17,3; IN] for selpercatinib og 11,2 mdr. [95 % CI: 8,8; 16,8] komparator. HR for PFS var 0,48 [95 % CI: 0,33; 0,70]).

Behandling med selpercatinib resulterede i en større andel af alvorlige uønskede hændelser, behandlingsophør udløst af uønskede hændelser, og hændelser grad ≥ 3 end ved behandling med kemoterapi. Der blev ikke påvist forskel for livskvalitet mellem de to arme, hvilket muligvis kan skyldes få besvarelser efter progression og/eller manglende besvarelser for patienter med uønskede hændelser.

Data for overlevelse fra LIBRETTO-431 er umodne ift. patienternes prognose (i alt var ca. 19 % døde ved seneste opfølgningstidspunkt). Fraværet af en forskel i overlevelse skal ses i lyset af de forholdsvist få hændelser samt at 75 % af patienterne i kontrolarmen skiftede til behandling med en RET-hæmmer ved progression (i alt 60 % skiftede til selpercatinib). Skift til selpercatinib i anden linje afspejler nuværende dansk klinisk praksis. Resultaterne for PFS viser en 13,6 måneders median PFS-gevinst ved behandling med selpercatinib overfor kemoterapi $\pm$ pembrolizumab. Data for PFS er forholdsvist modne og er ikke påvirket af behandlingsskift efter progression.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en *cost-utility*-analyse baseret på en *partitioned survival model* til at estimere omkostningseffektiviteten af selpercatinib til førstelinjebehandling af patienter med RET-fusionspositiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft.

Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i data fra LIBRETTO-431, herunder data på OS, PFS, TTD, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet. Helbredsrelateret livskvalitet er indsamlet vha. EQ-5D-5L, og i beregningen af nytteværdier er besvarelserne vægtet vha. danske præferencevægte. Nyttetald som følge af uønskede hændelser er baseret på ekstern litteratur.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Medicinrådets hovedanalyse estimerer en begrænset QALY-gevinst på ca. 0,093, mens de inkrementelle omkostninger af selpercatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi er ca. [REDACTED] DKK. På grund af den lille QALY-gevinst bliver den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultaterne af analysen er især behæftet med usikkerhed, som knytter sig til ekstrapolationen af overlevelse. De tilgængelige data fra LIBRETTO-431 viser ikke forskel i samlet overlevelse mellem behandlingsarmene, og derfor er overlevelse antaget ens og ekstrapoleret som en fælles kurve i den sundhedsøkonomiske analyse. Data for overlevelse er baseret på et data cut-off fra 1. maj 2023. Medicinrådet har efterspurgt opdaterede data fra ansøger, som har oplyst at de ikke forventer at der bliver foretaget yderligere analyser af overlevelse. Derudover er der usikkerhed om omfanget af dosisreduktionen for selpercatinib, som forventes at være underestimeret i hovedanalysen. Denne usikkerhed er adresseret i en følsomhedsanalyse. Medicinrådet vurderer, at der kun er mindre usikkerheder i øvrige antagelser.



Medicinrådet vælger ikke at gennemføre en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA), da ansøgers PSA ikke giver mulighed for at ændre de relevante input.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Selpercatinib	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger (DKK)	■	■	■
Totale leveår	5,684	5,684	0,000
Totale QALY	4,733	4,640	0,093
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: N/A		
	Beregnet med SAIP: N/A		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 11.293.638		
	DKK ■ Beregnet med SAIP: ■		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet har valgt ikke at gennemføre en budgetkonsekvensanalyse. Dette skyldes, at netto-budgetkonsekvenserne fremstår negative inden for de første 5 år, da omkostninger til efterfølgende behandling er modelleret som en engangsomkostning ved progressionstidspunktet. I kemoterapiarmen er denne engangsomkostning særligt høj på grund af den lange behandlingsvarighed med selpercatinib.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Uhelbredelig NSCLC med RET-fusion	11
1.3	Selpercatinib	12
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning	13
2.1.1	LIBRETTO-431.....	13
2.2	Population, intervention, komparator og effektmål.....	14
2.2.1	Population.....	15
2.2.2	Intervention	17
2.2.3	Komparator	17
2.2.4	Effektmål.....	18
2.3	Sammenligning af effekt	19
2.3.1	Analysemetode	19
2.3.2	Samlet overlevelse (OS)	20
2.3.3	Progressionsfri overlevelse (PFS)	22
2.3.4	CNS-progression.....	24
2.4	Sammenligning af sikkerhed	25
2.4.1	Samlede estimer for sikkerhed	25
2.4.2	Fordeling af hændelsestyper	26
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	27
3.	Helbredsrelateret livskvalitet.....	28
3.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	28
3.1.1	EQ-5D-5L	29
3.1.1.1	Instrument og studiedesign	29
3.1.1.2	Dataindsamling	29
3.1.1.3	Resultater	30
3.1.2	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet.....	30
3.2	Nytteværdier.....	31
3.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier.....	31
3.2.2	Beregning af nytteværdier	32
3.2.3	Resultater for nytteværdier	32
3.2.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier	33
4.	Sundhedsøkonomisk analyse	34
4.1	Grundantagelser	34
4.2	Model.....	34
4.2.1	Datagrundlag	34
4.2.2	Modeltype og modelstruktur.....	34



4.3	Omkostninger	36
4.3.1	Lægemiddelomkostninger	37
4.3.1.1	Omkostninger til screening.....	39
4.3.2	Administrationsomkostninger	39
4.3.3	Monitoreringsomkostninger	39
4.3.4	Bivirkningsomkostninger	41
4.3.5	Efterfølgende behandlinger	42
4.3.6	Patientomkostninger	43
4.3.7	Omkostninger til palliativ behandling	44
4.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	44
4.5	Resultater.....	46
4.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	46
4.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	47
4.6	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....	48
5.	Budgetkonsekvenser.....	49
6.	Referencer.....	50
7.	Sammensætning af fagudvalg	52
8.	Versionslog.....	53
9.	Bilag	54
9.1	OS-data fra LIBRETTO-001	54
9.2	PFS-data fra LIBRETTO-001	55
9.3	EQ-5D-5L besvarelsesandele i LIBRETTO-431	55
9.3.1	Data for selpercatinib	55
9.3.2	Data for kemoterapi ± pembrolizumab	57



Om Medicinrådets anbefalinger

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

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 52.



Begreber og forkortelser

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



PD-1/-L1:	<i>Programmed death receptor 1/ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression Free Survival</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RDI:	Relativ dosisintensitet
RET:	<i>Rearranged During Transfection</i>
ROS1:	<i>ROS proto-oncogene 1</i>
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SD:	Standardafvigelse (<i>standard deviation</i>)
TTD:	<i>Time-to-Treatment Discontinuation</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

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

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Eli Lilly.

Eli Lilly fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 21. juni 2022. Datoen markerer godkendelsen af en udvidelse af indikationen¹ så den omfatter alle patienter, som ikke tidligere er behandlet med en RET-hæmmer. Den nærværende vurdering vedrører udelukkende førstelinjebehandling, idet Medicinrådet tidligere har vurderet anvendelse af selpercatinib i senere linjer.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft 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 histologytyper diagnosticeres ca. 5.000 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) (2). 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 er symptomlindring og levetidsforlængelse. Femårsoverlevelsen for den samlede patientgruppe med uhelbredelig NSCLC er 6-11 % (patienter med hhv. stadie IVA og IVB samt diagnoseår 2017-2020). I Danmark blev der i 2024 givet livsforlængende behandling til ca. 1.000 patienter med uhelbredelig NSCLC med histologytypen adenokarcinom [1]. Hertil kommer en gruppe patienter, der udvikler uhelbredelig NSCLC fra lavere stadier af sygdommen. Det er stort set udelukkende i patientgruppen med adenokarcinom, at RET-fusion forekommer. Medicinrådet

¹ Den indikation EMA indledningsvist godkendte og som Medicinrådet tidligere har vurderet var: *voksne med avanceret RET-fusion-positiv ikke-småcellet lungekræft, som kræver systemisk behandling efter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinbaseret kemoterapi*



estimerer, at ca. 10-20 af de patienter, der årligt behandles for uhelbredelig NSCLC af histologitypen adenokarcinom, har en RET-fusion [3]. Disse patienter er kandidater til behandling med selpercatinib.

RET-fusion har en incidens på ca. 1-5 % i NSCLC [4–6] baseret på internationale studier, og data fra Århus Universitetshospital indikerer, at incidensen af RET-fusion i NSCLC i Danmark ligger i den nedre ende af dette interval, dvs. omkring 1 % [3]. Både EGFR- og ALK-forandringer kan forekomme sammen med RET-fusion i NSCLC, dog begge med meget lav sandsynlighed (1-3 % af RET-forandrede) [4]. Derfor vil hovedparten af patienter med diagnosticeret RET-fusion ikke samtidig have andre targeterbare 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 [7–9]. 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]). Denne forskel blev mindre og statistisk insignifikant (HR: 1,52 [0,95; 2,43]) efter justering for forskelle i baselinekarakteristika mellem populationerne [7].

1.3 Selpercatinib

Selpercatinib er en RET-tyrosinkinasehæmmer med handelsnavnet Retsevmo. Selpercatinib reducerer tyrosinkinaseaktiviteten i celler, der udtrykker RET-proteinet, hvilket forårsager en hæmning af cellevækst.

Selpercatinibs EMA-indikation som er relevant for denne vurdering er: *selpercatinib som monoterapi er indiceret til behandling af voksne med RET-fusionspositiv fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som ikke tidligere er behandlet med en RET-hæmmer*

Behandlingen er oral. Den anbefalede startdosis er 160 mg to gange dagligt for patienter med legemsvægt ≥ 50 kg og 120 mg to gange dagligt for patienter < 50 kg. Selpercatinib gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medicinerådet har tidligere vurderet og anbefalet selpercatinib til patienter med uhelbredelig NSCLC og RET-fusion efter svigt af behandling med platinbaseret kemoterapi [10]. Afhængigt af forudgående behandling anvendes selpercatinib derfor allerede til patientgruppen som andenlinjebehandling. Medicinerådets vurdering af selpercatinib til patienter med NSCLC med RET-fusion i anden linje er baseret på indirekte og ujusterede sammenligninger mellem LIBRETTO-001 (et single-arm-studie) og en række andre studier, herunder registerstudier af patienter med NSCLC med og uden RET-fusion. I sin anbefaling lagde Medicinerådet vægt på det usikre datagrundlag, men vurderede, at det var sandsynliggjort, at selpercatinib giver en overlevelsesevinst sammenlignet med docetaxel, som var den daværende standardbehandling i anden linje.

Selpercatinib har også indikation til RET-fusionspositive fremskredne solide tumorer (på tværs af kræftformer), når behandlingsmuligheder, der ikke er rettet mod RET, giver begrænset klinisk fordel eller er udtømt samt skjoldbruskkirtelkræft med RET-forandringer. Se henvises til det gældende [produktresumé](#).



1.4 Nuværende behandling

Patienter med uhelbredelig NSCLC og RET-fusion tilbydes som udgangspunkt førstelinjebehandling med platinbaseret kemoterapi som standardbehandling. De regimer, som oftest anvendes, er carboplatin kombineret med enten pemetrexed eller vinorelbin efterfulgt af pemetrexed som vedligeholdelsesbehandling. De gældende retningslinjer fra Dansk Lunge Cancer Gruppe anbefaler, at immunterapi som enkeltstofbehandling undgås hos patienter med RET-fusion grundet lav effekt [11].

I anden linje kan patienter med NSCLC og RET-fusion behandles med selpercatinib, forudsat at de ikke tidligere er blevet behandlet med en RET-hæmmer. Medicinrådet har i 2022 anbefalet selpercatinib som mulig standardbehandling hos patienter, som har haft progression på/efter tidligere platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet har ligeledes anbefalet pralsetinib - en anden RET-hæmmer - til samme anvendelse og har vurderet, at pralsetinib og selpercatinib kan betragtes som ligestillede. Pralsetinib har dog været udgået siden den 22. januar 2024.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk litteratursøgning og har identificeret fase III-studiet LIBRETTO-431 (selpercatinib versus platinbaseret kemoterapi $\pm$ pembrolizumab hos patienter med RET-fusion). Det er det eneste relevante RCT i populationen. Medicinrådet har lagt dette studie til grund for vurderingen.

Ansøger har også identificeret fase II-studiet LIBRETTO-001 (single-arm studie af selpercatinib hos patienter med RET-fusion) samt KEYNOTE-189 (undersøger effekten ved tillæg af pembrolizumab til platinbaseret kemoterapi hos patienter uden RET-fusion) og bruger disse studier i en *matching-adjusted indirect comparisons* (MAIC)-analyse. Medicinrådet anvender ikke denne analyse (se afsnit 2.3.1).

2.1.1 LIBRETTO-431

LIBRETTO-431 er et globalt, multicenter, *open-label*, randomiseret fase III-studie, der sammenlignede selpercatinib med platinbaseret kemoterapi $\pm$ pembrolizumab som førstelinjebehandling af avanceret eller metastatisk RET-fusion-positiv NSCLC [12]. Studiet inkluderede 261 voksne patienter med ubehandlet sygdom, som blev randomiseret til enten selpercatinib eller standardbehandling med platinbaseret kemoterapi $\pm$ pembrolizumab. Indledningsvist blev egnede patienter randomiseret 1:1 til enten selpercatinib eller komparator, men efter en protokolændring blev randomiseringen ændret til et 2:1-forhold. Derfor var det endelige randomiseringsforhold 1,6:1.



Patienter randomiseret til selpercatinib modtog 160 mg oralt to gange dagligt. Behandlingen blev givet kontinuert i 21-dages serier. Patienter randomiseret til standardbehandling fik pemetrexed 500 mg/m² på dag 1 hver 3. uge samt enten carboplatin [AUC 5, maks. 750 mg] eller cisplatin [75 mg/m²] dag 1 hver 3. uge i op til fire serier. Investigator valgte mellem carboplatin og cisplatin og kunne ydermere vælge at tillægge pembrolizumab til kontrolregimet (200 mg på dag 1 hver 3. uge i op til 35 serier). Alle behandlinger i kontrolarmen blev givet som intravenøs (i.v.) infusion. Selpercatinib kunne gives efter progression, hvis investigator vurderede at patienten fortsat havde gavn af behandlingen. Det var muligt for patienter i kontrolarmen at skifte til behandling med selpercatinib efter progression (i alt 75 % af patienterne i kontrolarmen havde skiftet til behandling med selpercatinib eller anden RET-hæmmer ved seneste opfølgning).

Vigtige inklusionskriterier i LIBRETTO-431 var: histologisk og/eller cytologisk bekræftet sygdom, stadie IIIB/C eller IV-sygdom, bekræftet RET-fusion og ECOG-performance status 0-2. Vigtige eksklusionskriterier var: andre validerede onkogene forandringer i kontekst af NSCLC, tidligere systemisk behandling for avanceret/metastatisk sygdom, symptomatiske CNS-metastaser og aktive autoimmune sygdomme.

Primære endepunkter var progressionsfri overlevelse (PFS) i intention-to-treat (ITT)-populationen og i subgruppen, der modtog pembrolizumab. Sekundære endepunkter omfattede blandt andet overlevelse (OS), PFS2 (tid til progression i næste behandlingslinje), objektiv responsrate (ORR) og varighed af respons (DoR).

2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 1. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med NSCLC med RET-fusion som ikke tidligere er behandlet for metastatisk sygdom	Der findes ikke opgørelser for danske patienter specifikt med RET-fusion. Studiepopulationen er dog overordnet sammenlignelig med NSCLC-subgrupper med andre forandringer, f.eks. ALK og EGFR.	Population baseret på LIBRETTO-431
Intervention	Selpercatinib, 160 mg oralt to gange dagligt	Svarer til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark (nuværende praksis i 2L)	Samme intervention som i studiet
Komparator	Platinbaseret kemoterapi ± pembrolizumab (se doser i 2.1.1)	Sammenligneligt med dansk praksis, hvor der generelt anvendes carboplatin fremfor cisplatin. I Danmark vil man kun sjældent	Samme komparator som dansk praksis (carboplatin + pemetrexed)



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
		tillægge pembrolizumab (ikke standardbehandling).	
Effekt mål	OS, PFS, CNS-PFS, ORR, DoR, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet	OS, PFS, CNS-PFS, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet	OS, PFS, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet

2.2.1 Population

Baselinekarakteristika LIBRETTO-431 fremgår af Tabel 2.

Tabel 2. Baselinekarakteristika for ITT-populationen i LIBRETTO-431.

Karakteristika	Selpercatinib (N=159)	Kontrol (N=102)
Median alder – år (interval)	61,0 (31–87)	62,5 (31–83)
Aldersfordeling – antal (%)		
< 65 år	100 (63)	57 (56)
≥ 65 år	59 (37)	45 (44)
Køn – antal (%)		
Kvinde	86 (54)	57 (56)
Rekrutteringsregion – antal (%)		
Østasien	91 (57)	51 (50)
Europa	42 (26)	42 (41)
Nordamerika	6 (4)	2 (2)
Andre	20 (13)	7 (7)
Rygestatus – antal (%)		
Aldrig røget	108 (68)	68 (67)
Tidligere ryger	45 (28)	32 (31)
Nuværende ryger	6 (4)	2 (2)
ECOG performance status – antal (%)		
0	58 (36)	40 (39)
1	97 (61)	58 (57)
2	4 (3)	4 (4)



Karakteristika	Selpercatinib (N=159)	Kontrol (N=102)
NSCLC histologi – antal (%)		
Adenokarcinom	158 (99)	99 (97)
Ikke nærmere specificeret	1 (1)	3 (3)
Sygdomsstadie – antal (%)		
IIIB eller IIIC	9 (6)	8 (8)
IVA	67 (42)	45 (44)
IVB	83 (52)	49 (48)
Metastaser ved baseline – antal (%)		
Hjernemetastaser – Ja	30 (19)	21 (21)
Levermetastaser – Ja	21 (13)	20 (20)
PD-L1-status – antal (%)		
Negativ	38 (24)	20 (20)
Postiv	66 (42)	47 (46)
< 1 %	8 (5)	9 (9)
1–49 %	29 (18)	21 (21)
≥ 50 %	29 (18)	17 (17)
Manglende data	55 (35)	35 (34)
RET-fusionsresultat – antal (%)		
Positiv ¹	69 (43)	39 (38)
KIF5B–RET	70 (44)	50 (49)
CCDC6–RET	16 (10)	9 (9)
Andre	4 (3)	4 (4)

* Procenter summerer muligvis ikke til 100 på grund af afrunding. Behandling i kontrolgruppen var investigators valg af platinbaseret kemoterapi med eller uden pembrolizumab (for den samlede intention-to-treat-population). NSCLC = ikke-småcellet lungekræft; PD-L1 = programmed death ligand 1.

¹ I denne kategori var RET-fusion påvist ved molekylær analyse, men fusionspartneren blev ikke identificeret.

Medicinerådet har ikke kendskab til publikationer eller opgørelser med data for danske patienter med RET-fusions-positiv NSCLC. Patientpopulationen i LIBRETTO-431 fremstår dog karakteristisk for patienter onkogen-dreven NSCLC generelt, dvs. en større andel af kvinder, yngre patienter og ikke-rygere sammenlignet med den overordnede NSCLC-patientpopulation. Desuden har alle i studiepopulationen adenokarcinom (dog mangler data for enkelte patienter). I populationen i LIBRETTO-431 er 60 % under 65 år. Dette er lavt sammenlignet med den generelle danske NSCLC-population med metastatisk sygdom, hvor medianalderen er 73 år. Det er ligeledes lavt relativt til NSCLC-subgruppen



med EGFR-mutation. Et dansk registerstudie af Ehrenstein et al. 2022 [13] fandt, at blot 43 % af patienterne i denne subgrupper er ≤ 70 år (og i dette studie havde patienterne mindre avanceret sygdom end i LIBRETTO-431). Et andet dansk registerstudie hos patienter med ALK+ NSCLC, som blev behandlet med alectinib i første linje, fandt en medianalder på 60 år, hvilket er helt på linje med LIBRETTO-431.

På tværs af forskellige histologityper og stadier har ca. 16 % af danske patienter med lungekræft performance status 2 [14]. I LIBRETTO-431 har kun 3 % af patienterne performance status 2, mens øvrige har performance status 0 eller 1.

Medicinrådets vurdering af population

Samlet set indikerer data, at patienterne i LIBRETTO-431 gennemsnitligt er lidt yngre og har bedre performance status score end den danske patientpopulation. Det kan betyde, at overlevelsen overestimeres relativt til dansk ibrugtagning til indikationen. Forventeligt vil overestimeringen dog gælde for begge arme i studiet og er derfor af begrænset betydning. På øvrige parametre skønnes det, at studiepopulationen er repræsentativ, men i fravær af danske opgørelser i den specifikke patientpopulation kan der ikke drages endelige konklusioner.

2.2.2 Intervention

Selpercatinib 160 mg oralt to gange dagligt som kontinuert behandling i serier af 21 dages varighed. Der kan foretages dosisreduktion i trin af 40 mg ned til og med 40 mg to gange dagligt. For patienter med en legemsvægt på < 50 kg er startdosis 120 mg to gange dagligt. Behandling gives til progression eller uacceptable bivirkninger.

Medicinrådets vurdering af intervention

Ved dansk ibrugtagning i første linje forventes dosering af selpercatinib at svare til doseringen i produktresuméet og i LIBRETTO-431, hvilket også afspejler nuværende brug i anden linje.

Det bemærkes, at selpercatinib er en tabletbehandling, som patienten kan tage derhjemme, mens komparator (kemoterapi) gives intravenøst på hospitalet. Når behandlingen med selpercatinib er opstartet kan patienten gå ca. 3 måneder mellem fremmøder på hospitalet (se afsnit 4.3.3). Modsat kræver f.eks. pemetrexed vedligeholdelsesbehandling fremmøde hver 3. uge. Evidens viser, at størstedelen af patienter med kræft foretrækker oral fremfor i.v. behandling [15].

2.2.3 Komparator

I dansk klinisk praksis får patienter platinbaseret kemoterapi - oftest carboplatin + pemetrexed (konkomitant og som vedligeholdelsesbehandling) - og i enkelte tilfælde i kombination med immunterapi. I anden linje er standardbehandlingen selpercatinib.

I LIBRETTO-431 fik patienter i komparatorgruppen pemetrexed (500 mg/m^2) kombineret med investigators valg af carboplatin [AUC 5, maks. 750 mg] eller cisplatin [75 mg/m^2] $\pm$ pembrolizumab (200 mg) dag 1 hver 3. uge i op til fire serier. Alle behandlinger blev givet som intravenøs infusion. Efter de fire indledende serier kunne patienter fortsætte med



pemetrexed som vedligeholdelsesbehandling ± pembrolizumab indtil progression eller uacceptable bivirkninger (dog maksimalt 35 serier for pembrolizumab). I alt 83 ud af 102 patienter i kontrolgruppen blev behandlet med pembrolizumab (ca. 81 %).

I alt 60 % af patienter i kontrolarmen skiftede til behandling med selpercatinib efter progression (indenfor protokol), mens yderligere 15 % fik en anden RET-hæmmer som efterfølgende behandlingen udenfor studie.

Andelen af patienter som fik cisplatin vs. carboplatin i kontrolarmen i LIBRETTO-431 er ikke oplyst. Da meta-analytisk evidens viser, at effekten af cisplatin ikke er signifikant forskellig fra carboplatin i NSCLC [16] er manglen på denne information ikke af væsentlig betydning.

Medicinrådets vurdering af komparator

De behandlingsregimer, der anvendes i kontrolarmen i LIBRETTO-431, svarer overordnet til standardbehandlingen i dansk klinisk praksis. I Danmark anvendes der sjældent immunterapi/pembrolizumab grundet lav effekt. Dette har ingen eller meget begrænset betydning for fortolkningen af effekt-resultaterne fra LIBRETTO-431, men det medfører, at der i kontrolgruppen ses immunterapirelaterede bivirkninger, som ikke er repræsentative for dansk praksis.

Det er repræsentativt for dansk klinisk praksis at ca. 75 % af patienterne i komparatorarmen blev behandlet med en RET-hæmmer efter progression.

2.2.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for OS, PFS, ORR, DOR, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. responsrater/-varighed (ORR og DOR) i denne vurdering, fordi PFS, OS og CNS-progression anses for dækkende for evalueringen af effekt. Data for CNS-progression indgår ikke i ansøgningen, men er inkluderet i resultatgennemgangen, da det er væsentligt for patientgruppen som ofte har hjernemetastaser. Alle data for effekt og sikkerhed er fra LIBRETTO-431.

Data vedrørende OS og PFS stammer fra et data-cut off 1. maj 2023, med ca. 21 mdrs. median opfølgning for OS. I ansøgningen er der præsenteret data både for den samlede ITT-population (N = 159 og 102 for hhv. selpercatinib og komparator) og fra subgruppen præselektet til pembrolizumab (N = 129 og 102 for hhv. selpercatinib og komparator). Der er ikke væsentlige forskelle på resultaterne i de to grupper og i nærværende rapport anvendes der derfor resultater for den større, samlede ITT-population.



2.3 Sammenligning af effekt

2.3.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har inkluderet resultater fra den direkte sammenligning i LIBRETTO-431. Analysen af PFS og OS er foretaget for alle randomiserede patienter (N = 261) i begge grupper, mens analyser af sikkerhedsmål kun inkluderer patienter, som har modtaget mindst én dosis af den behandling, de blev randomiseret til (N = 265).

Ansøger har indsendt en MAIC-analyse, der sammenligner data fra fase II-studiet LIBRETTO-001 - et single-arm studie, der undersøger effekt af selpercatinib i første og senere linjer - med data fra KEYNOTE-189, som er et fase III-studie, der undersøger effekten af pembrolizumab + kemoterapi over for kemoterapi alene. I MAIC-analysen justeres studiepopulationen i LIBRETTO-001 på effektmodificerende og prognostiske variable så populationen i højere grad er sammenlignelig med populationen i kontrolarmen i KEYNOTE-189. Den kritiske forskel på de to studier er, at KEYNOTE-189 inkluderede patienter *uden* hensyntagen til RET-fusion-status. Det er forventeligt ganske få (1-5 %) af patienterne i KEYNOTE-189 som har RET-fusion, og der kan ikke justeres for forskelle mellem studierne hvad angår RET-fusion. Vægtningen på andre variable resulterer i en væsentligt reduceret effektiv stikprøvestørrelse (fra N = 69 behandlingsnaive patienter i LIBRETTO-001 til N = 29 efter vægtning).

Medicinrådets vurdering af analysemetode

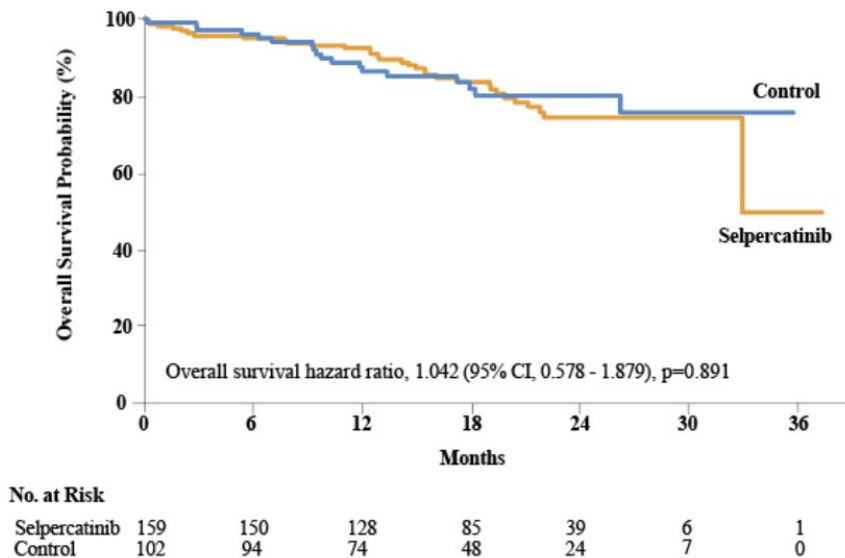
Den direkte sammenligning i LIBRETTO-431 kan, i mangel på bedre, ligge til grund for vurderingen.

Medicinrådet anvender ikke MAIC-analysen, der sammenligner data fra fase II-studiet LIBRETTO-001 med data fra KEYNOTE-189. Analysen kan ikke anvendes, da den ignorerer afgørende forskelle mellem studierne. Det drejer sig først og fremmest om andelen med RET-fusion som var 100 % i LIBRETTO-001 sammenlignet med forventeligt 1-5 % i KEYNOTE-189. Desuden vil der ofte være ikke-målte prognostiske variable, når to eller flere studier sammenlignes indirekte og uforankret, som ikke kan justeres for. MAIC-analysen ignorerer, at patienter i dansk praksis kan få selpercatinib i anden linje, hvilket overkrydsningen i LIBRETTO-431 imødekommer og data tyder på, at overlevelsesgevinsten jf. MAIC-analysen overestimeres drastisk sammenlignet med de komparative data i LIBRETTO-431. Derfor foretrækker Medicinrådet at bruge data fra det randomiserede fase III-studie LIBRETTO-431 til trods for, at data for overlevelse ikke er særligt modne.



2.3.2 Samlet overlevelse (OS)

Efter median opfølgning på ca. 21 mdr. var 50 dødsfald blevet registreret (32 [20,1 %] i interventionsarmen og 18 [17,6 %] komparatorarmen). OS-rater efter 6, 12 og 18 mdr. blandt patienter der fik selpercatinib, var på hhv. 94,9, 92,4 og 83,5 %. Tilsvarende OS-rater, blandt patienter der fik platinbaseret kemoterapi ± pembrolizumab, var hhv. 96, 87,4 og 81,5 %. Median OS var ikke nået for hverken selpercatinib eller komparator. HR for OS var: 1,04 [95 % CI: 0,58; 1,88]), se Figur 1.



Figur 1. KM-plot for overlevelse i LIBRETTO-431 (ITT-population). Figur er fra [12].

Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse

Data fra LIBRETTO-431 tyder på, at der ikke er forskel i samlet overlevelse ved behandling med selpercatinib og kemoterapi ± pembrolizumab. Fraværet af en forskel i overlevelse skal ses i lyset af at 75 % af patienterne i kontrolarmen skiftede til behandling med en RET-hæmmer ved progression - i alt 60 % skiftede til selpercatinib. Skift til behandling med en RET-hæmmer efter progression afspejler dog dansk klinisk praksis, hvor selpercatinib er standardbehandling i anden linje. Derudover er data for overlevelse fra LIBRETTO-431 forholdsvist umodent ift. patienternes prognose (i alt var ca. 19 % døde ved seneste opfølgningstidspunkt).

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede effekter og omkostninger forbundet med at behandle med selpercatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi ± pembrolizumab, er det nødvendigt at estimere OS-kurvernes forløb over hele modellens tidshorisont. Ansøgers tilgang er baseret på MAIC-analyse beskrevet i afsnit 2.3.1, og ansøgningen forholder sig dermed ikke til ekstrapolering af OS-data fra LIBRETTO-431.

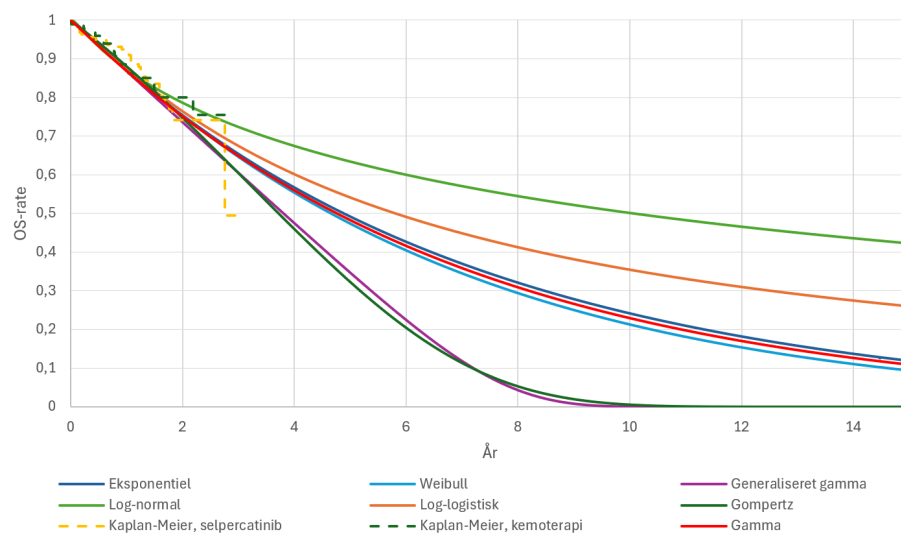


Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Da data fra LIBRETTO-431 for nuværende ikke tyder på en forskel i samlet overlevelse mellem selpercatinib og kemoterapi $\pm$ pembrolizumab, har Medicinerådet valgt at antage ens overlevelse for begge behandlinger. I praksis er overlevelsedata for patienter randomiseret til selpercatinib anvendt til at estimere overlevelse for begge behandlinger.

Da ansøger ikke har leveret data for statistisk fit, baseres valg af ekstrapolation for OS på eksterne overlevelsedata fra LIBRETTO-001 samt en visuel vurdering af fit. LIBRETTO-001 er et single-arm studie som undersøger effekten af selpercatinib i tidligere behandlede samt behandlingsnaive patienter med RET-fusion og studiet har væsentligt længere opfølgning end LIBRETTO-431 (ca. 21 mdr. mod 44,6 mdr.). I Bilag 9.1 ses OS-data fra LIBRETTO-001. Subgruppen af patienter i LIBRETTO-001, som er behandlingsnaive, er sammenlignelige med patienterne i interventionsarmen i LIBRETTO-431, men overlevelsen i denne subgruppe er ikke væsentligt forskellig fra gruppen af tidligere behandlede patienter.

Figur 2 viser de observerede KM-kurver for selpercatinib og kemoterapi $\pm$ pembrolizumab samt den samlede ekstrapolerede OS-kurve baseret på syv standardparametriske fordelinger.



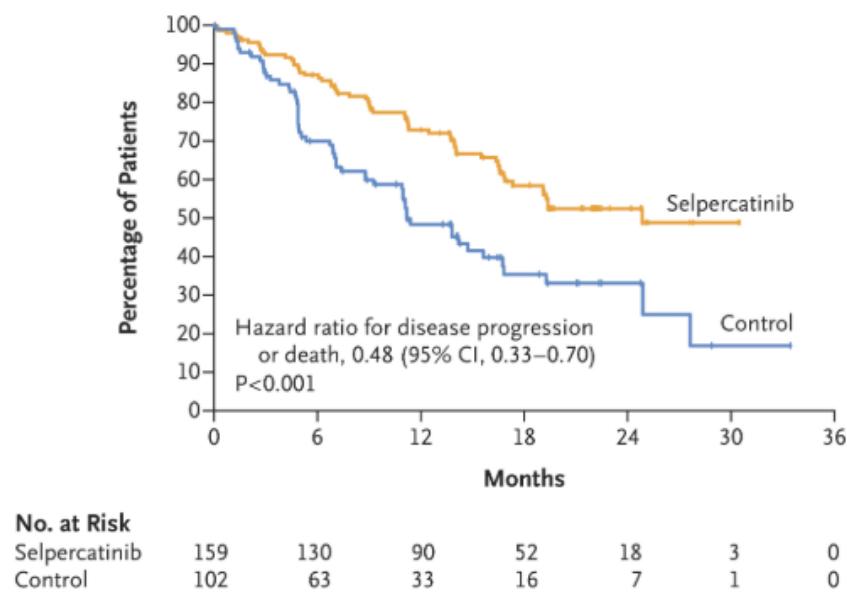
Figur 2. Ekstrapolation af OS for begge behandlingsarme. Fordelingerne er ikke justeret for baggrunds dødelighed.

Medicinerådet vælger at anvende en eksponentiel fordeling til at ekstrapolere OS, da denne fordeling resulterer i en fremskrivning, der ligger tættest på OS-raterne observeret i LIBRETTO-001.



2.3.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Efter median opfølgning på ca. 19 mdr. var 119 PFS-events blevet registreret (61 [38,4 %] i interventionsarmen og 57 [55,9 %] komparatorarmen). PFS-rater efter 6, 12 og 18 mdr. blandt patienter, der fik selpercatinib, var på hhv. 87,0, 72,7 og 58,2 %. Tilsvarende PFS-rater blandt patienter, der fik platinbaseret kemoterapi ± pembrolizumab, var hhv. 69,8, 48,1 og 34,9 %. Median PFS var 24,8 mdr. [95 % CI: 17,3; IN] for selpercatinib og 11,2 mdr. [95 % CI: 8,8; 16,8] komparator. HR for PFS var: 0,48 [95 % CI: 0,33; 0,70]), se Figur 3.



Figur 3. KM-plot for PFS i LIBRETTO-431 (ITT-population). Figur er fra [12].

Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Data fra LIBRETTO-431 viser, at patienter som får behandling med selpercatinib har længere progressionsfri overlevelse. Ved 18 måneders opfølgning var der 23,2 %-point flere patienter i selpercatinib-armen, som var progressionsfri. Modsat OS er data for PFS mere modne og påvirkes ikke af, at en stor andel af patienterne i kontrolarmen skiftede til behandling med en RET-hæmmer ved progression.

Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

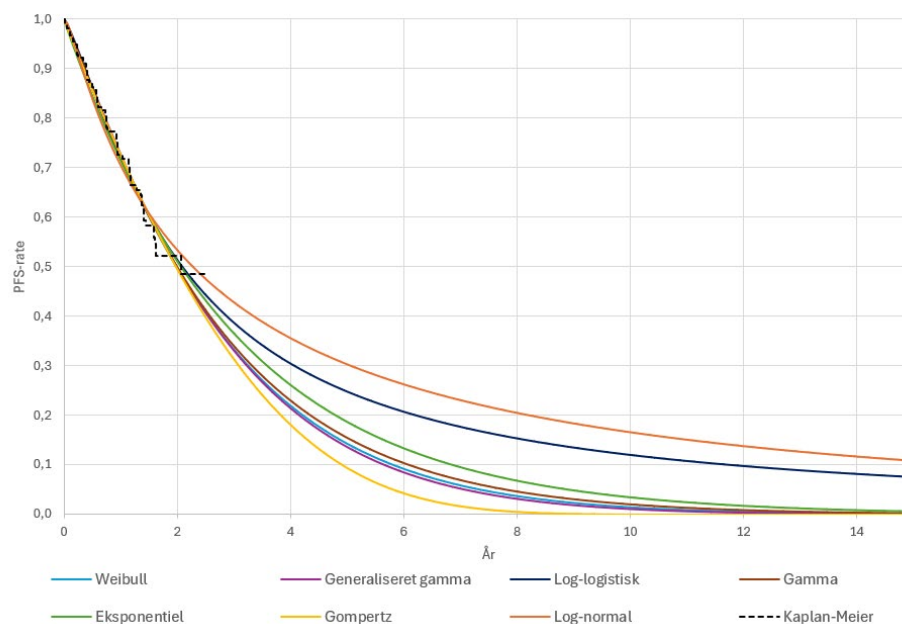
Som ved OS er det nødvendigt at estimere forløbet for PFS for begge behandlingsarme over hele modellens tidshorisont. Ansøger har ikke leveret tilstrækkelige oplysninger til at vurdere, om der er proportionale hazards mellem behandlingsarmen. Til at ekstrapolere PFS har ansøger anvendt data fra LIBRETTO-431 og testet 7 standardparametriske funktioner, som både er fittet til det samlede dataset med begge behandlingsarme og for hver behandlingsarm separat. Derudover har ansøger inkluderet en række spline-baserede modeller. Der henvises til ansøgers ansøgning for yderligere oplysninger. På baggrund af statistisk og visuelt fit har ansøger valgt at anvende en eksponentiel fordeling for både selpercatinib og platinbaseret kemoterapi ± pembrolizumab i hovedanalysen.



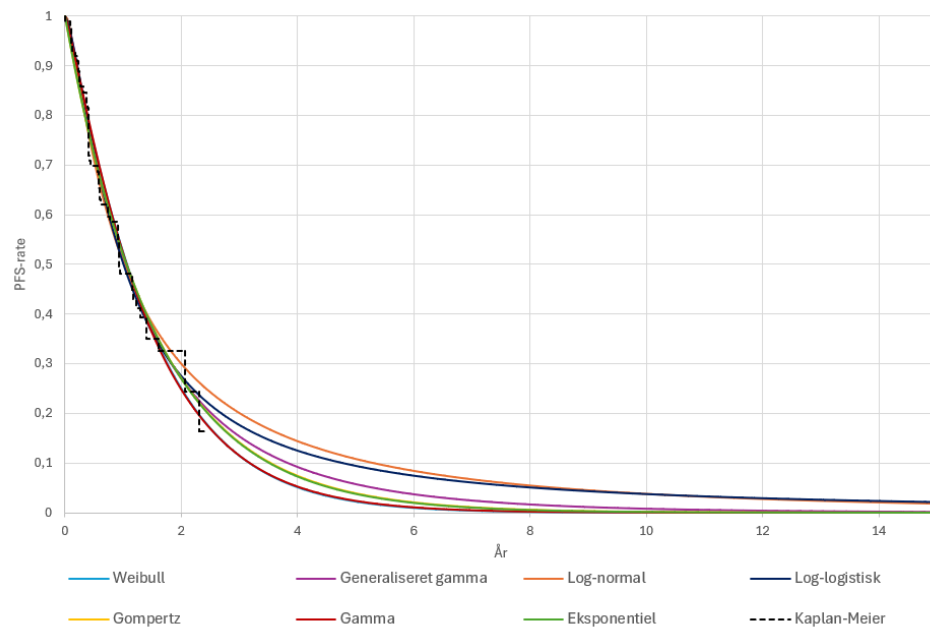
Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinrådet vælger at følge ansøgers tilgang til ekstrapolation af PFS for platinbaseret kemoterapi og anvender således en eksponentiel fordeling i hovedanalysen. I fraværet af dokumentation, der understøtter afhængig modellering af behandlingsarmene, benytter Medicinrådet som udgangspunkt separat fittede modeller. For den eksponentielle fordeling er separat fittede modeller og en samlet model dog ens. De syv standardparametriske fordelinger for selpercatinib ses i Figur 4 og for kemoterapi ses i Figur 5.

Ligesom for ekstrapolationen af OS baseres valg af ekstrapolation af PFS for selpercatinib på visuelt fit og en sammenligning af PFS-data fra LIBRETTO-001-data (se bilag 9.2). Medicinrådet vurderer, at en eksponentiel fordeling vil underestimere PFS for selpercatinib i forhold til LIBRETTO-001-data og anvender derfor en separat fittet log-normal fordeling i hovedanalysen, da den ligger tættest på de observerede PFS-data fra LIBRETTO-001. Det bemærkes, at anvendelse af en log-normal fordeling sandsynligvis vil overestimere PFS på lang sigt, og derfor gennemfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor PFS for selpercatinib ekstrapoleres med en eksponentiel fordeling.



Figur 4. Observeret (KM) og ekstrapoleret PFS for selpercatinib. Kun de syv separat fittede standardparametriske funktioner er illustreret i figuren. Fordelingerne er ikke justeret for baggrunds dødelighed.



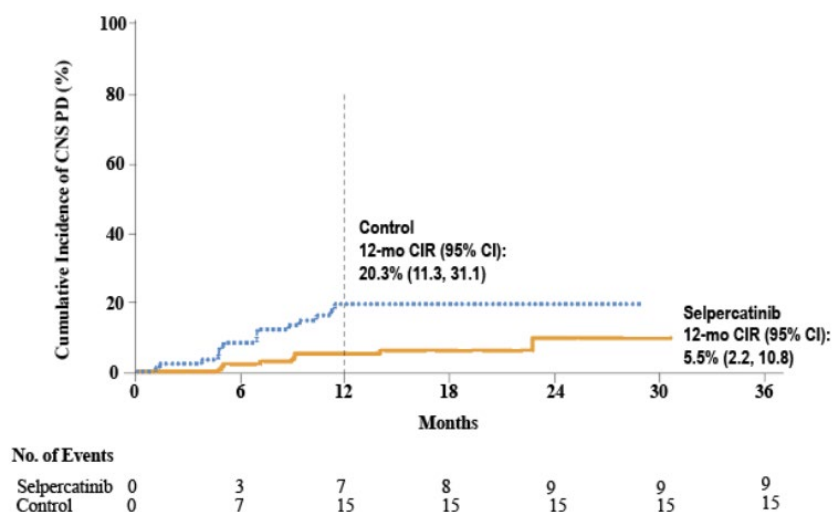
Figur 5. Observeret (KM) og ekstrapoleret PFS for platinbaseret kemoterapi. Kun de syv separat fittede standardparametriske funktioner er illustreret i figuren. Fordelingerne er ikke justeret for baggrunds dødelighed.

2.3.4 CNS-progression

CNS-progression defineres som tid fra randomisering til dokumenteret sygdomsprogression i centralnervesystemet, enten i form af vækst af metastaser, som var til stede ved baseline, eller ved tilkomst af nye metastaser. Død og progression udenfor CNS blev analyseret som konkurrerende hændelser til CNS-progression.

Data for CNS-progression er baseret på alle patienter med en baseline CNS-måling og mindst én yderligere senere måling (i starten var det kun patienter med CNS-metastaser ved baseline, som systematisk blev scannet for CNS-progression, men efter protokolændringer blev dette praksis for alle inkluderede patienter). Der er kun data tilgængelig for patienter, som var præselektet til kemoterapi + pembrolizumab. Resultaterne er derfor baseret på i alt 120 patienter randomiseret til selpercatinib og 72 patienter randomiseret til kemoterapi + pembrolizumab.

I Figur 6 fremgår den kumulative incidens af CNS-progression. Efter 12 måneder havde 20,3 % af patienterne i kontrolarmen haft CNS-progression sammenlignet med 5,5 % af patienterne behandlet med selpercatinib.



Figur 6. Kumulativ incidens for CNS-progression.

Blandt patienter med hjernemetastaser ved baseline opnåede i alt 82 % (95% CI: 57; 96) et respons iht. RECIST-kriterier ved behandling med selpercatinib sammenlignet med 55 % (95% CI: 28; 85) for kemoterapi ± pembrolizumab.

2.4 Sammenligning af sikkerhed

I LIBRETTO-431 er data for uønskede hændelser kategoriseret jf. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Gradering af hændelser blev foretaget af investigator, jf. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Uønskede hændelser blev indsamlet kontinuert gennem studiet så længe patienterne var i behandling og 30 dage efter endt behandling. Alle alvorlige uønskede hændelser i op til 90 dage efter endt behandling blev registreret. Derefter blev kun alvorlige hændelser relateret til studiebehandlingen indsamlet.

Ansøger har foretaget sammenligning af sikkerhed for patientpopulationen bestående af patienter, der har modtaget mindst én dosis af intervention eller komparator.

2.4.1 Samlede estimater for sikkerhed

Tabel 3 nedenfor viser forekomsten af uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, uønskede hændelser grad ≥ 3 og hændelser, der medførte behandlingsophør.



Tabel 3. Aggregerede estimater vedr. sikkerhed fra LIBRETTO-431

Kategori, uønskede hændelser uanset årsag	Selpercatinib (N = 158)	Kemoterapi ± pembrolizumab (N =98)	Forskel, %-point
Alle uønskede hændelser (AE), n (%)	████	████	████
Alvorlige AE (SAE), n (%) ¹	████	████	████
AE grad ≥ 3, n (%) ²	████	████	████
Dosisreduktion grundet AE, n (%)	████	████	████
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	████	████	████

2.4.2 Fordeling af hændelsestyper

I Tabel 4 nedenfor vises uønskede hændelser grad ≥ 3, som forekom hos ≥ 5 % af patienterne i enten selpercatinib- eller komparatorarmen.

Tabel 4. Uønskede hændelser grad ≥ 3 i LIBRETTO-431

Uønsket hændelse – grad ≥ 3	Selpercatinib (N=158)	Kemoterapi ± pembrolizumab (N=98)
Uønskede hændelser, n (%)	████	████
Hypertension	████	████
Forlænget QT-interval	████	████
Udmattelse	████	████
Øget ALAT	████	████
Øget ASAT	████	████
Trombocytopeni	████	████
Neutropeni	████	████
Anæmi	████	████
Leukopeni	████	████
Reduceret antal blodplader	████	████
Reduceret antal neutrofilocyter	████	████
Reduceret antal hvide blodlegemer	████	████

ALAT = alanin aminotransferase; ASAT = aspartat aminotransferase



De hyppigste alvorlige uønskede hændelser ved behandling med selpercatinib var pleuraeffusion (■■■■%), nedsat leverfunktion (■■■■%), ascites (■■■■%) og pneumoni (■■■■%). Af disse optrådte kun pneumoni (■■■■%) som alvorlig uønsket hændelser hos patienterne behandlet med kemoterapi ± pembrolizumab. De hyppigste alvorlige uønskede hændelser ved behandling med kemoterapi ± pembrolizumab var anæmi, tarmobstruktion, neutropeni, reduceret antal blodplader, feber, spinal kompression og pneumoni (alle optrådte med en frekvens på ■■■%). Tarmobstruktion, reduceret antal blodplader, feber samt pneumoni optrådte hos hhv. ■■■%, ■■■%, ■■■% og ■■■% af patienterne behandlet med selpercatinib (anæmi, neutropeni og spinal kompression sås ikke i denne gruppe).

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Behandling med selpercatinib resulterer i en numerisk større andel af alvorlige uønskede hændelser, uønskede hændelser der medfører behandlingsophør, og hændelser grad ≥ 3 end ved behandling kemoterapi. Det er primært uønskede hændelser som forlænget QT-interval, hypertension, påvirket leverfunktion og pleuraeffusion, der ses hyppigere ved behandling med selpercatinib. Mange af de hændelser, som er typiske for selpercatinib (fx hypertension, forlænget QT-interval og forhøjede levertal), er ofte asymptomatiske og håndteres - i tilfælde af grad ≥ 3 - først og fremmest med dosisreduktioner jf. produktresumé. Derfor resulterer den numerisk højere frekvens af grad ≥ 3 uønskede hændelser for selpercatinib vs. kemoterapi ikke nødvendigvis i en større samlet bivirkningsbyrde.

Ved progression efter kemoterapi i første linje tilbydes patienter i Danmark selpercatinib. Dette tilsvarende den efterfølgende behandling for patienter i kontrolarmen i LIBRETTO-431. Uønskede hændelser ved den efterfølgende behandling i senere linjer er sandsynligvis ikke fyldestgørende afspejlet i data i Tabel 3 og Tabel 4. Bivirkningsbyrden ved den samlede behandlingssekvens bestående af kemoterapi efterfulgt af selpercatinib (eller en anden RET-hæmmer) er sandsynligvis ikke væsentligt forskellig fra en behandlingssekvens bestående af selpercatinib i første linje efterfulgt af kemoterapi i anden linje.

Det er en usikkerhed hvad angår data vedrørende sikkerhed, at de fleste patienter i Danmark vil få platinbaseret kemoterapi uden tillæg af pembrolizumab (modsat LIBRETTO-431 hvor ca. 81 % fik kemoterapi + pembrolizumab). Dette betyder at andelen af uønskede hændelser i kontrolarmen kan være lidt overestimeret relativt til dansk klinisk praksis.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Patienterne i LIBRETTO-431 er gennemsnitligt lidt yngre og har bedre performance status score end den danske patientpopulation. Desuden blev patienter med symptomgivende hjernemetastaser ekskluderet i studiet. Det er derfor sandsynligt, at overlevelsen i begge arme i LIBRETTO-431 er lidt bedre end man vil forvente i dansk klinisk praksis



Data for overlevelse fra LIBRETTO-431 er forholdsvis umodne ift. patienternes prognose (i alt var ca. 19 % døde ved seneste opfølgningstidspunkt). Det medfører væsentlig usikkerhed om ekstrapolation af overlevelse i den sundhedsøkonomiske analyse. Der er på nuværende tidspunkt nærmest ingen forskel i overlevelse mellem selpercatinib og kemoterapi ± pembrolizumab, og der er derfor ikke lavet følsomhedsanalyser som belyser omkostningseffektiviteten under antagelse af en arbitrær overlevelsesevinst. De data for overlevelse, der findes i ansøgningen, stammer fra et data-cut off, som er fra maj 2023 (over 2,5 år gamle). Ansøger har angivet, at der ikke er planlagte opdateringer resultater på vej fra LIBRETTO-431. Betydningen af de umodne data for usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse er beskrevet yderligere i afsnit 4.6.

Symptombgivende CNS-metastaser og palliativ strålebehandling <1 uge inden start af studiebehandling var et eksklusionskriterium i LIBRETTO-431, men hjernemetastaser ses hyppigt i patientpopulationen og ca. 20 % af de inkluderede patienter havde asymptomatiske hjernemetastaser ved baseline. I klinisk praksis startes medicinsk behandling af patienter med hjernemetastaser ofte op sideløbende med enten stereotaktisk eller helhjernebestråling. Denne forskel mellem studiet og klinisk praksis kan betyde, at data fra LIBRETTO-431, især for kontrolarmen, underestimerer frekvensen af uønskede hændelser mens livskvaliteten overestimeres (strålebehandling af hjernemetastaser kan være forbundet med væsentlige bivirkninger, herunder risiko for kognitiv funktionsnedsættelse). Forskellen mellem praksis og LIBRETTO-431 er primært relevant ift. kemoterapi, som har ringere intrakranial effekt end selpercatinib og derfor hyppigere fordrer konkomitant strålebehandling.

3. Helbredsrelateret livskvalitet

3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har rapporteret HRQoL-data baseret på EQ-5D-5L spørgeskemaer indsamlet i LIBRETTO-431. Disse data ligger til grund for beregningen af nytteværdier til brug i den sundhedsøkonomiske analyse se afsnit 3.2. Der er i LIBRETTO-431 også indsamlet data med andre instrumenter, herunder EORTC-QLQ-C30, men disse resultater fremgår ikke af ansøgningen. Tabel 5 viser en oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af livskvalitet.

Tabel 5. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvi sning til beskrivelse
EQ-5D-5L	Ca. 21 mdr. for OS (data-cut maj 2023)	HRQoL og Beregning af nytteværdier	LIBRETTO-431	Afsnit 2.1.1



3.1.1 EQ-5D-5L

3.1.1.1 Instrument og studiedesign

Ansøger har ikke angivet indledende forventninger til ændringer i helbredsrelateret livskvalitet og den kliniske begrundelse for ændringerne i ansøgningen.

Instrumentet blev anvendt på den måde, det er valideret til.

LIBRETTO-431 var *open-label*, hvilket indebærer risiko for bias, især hvad angår subjektivt evaluerede effektmål så som helbredsrelateret livskvalitet. Det er mest sandsynligt at bias er til fordel for selpercatinib.

3.1.1.2 Dataindsamling

EQ-5D-5L-spørgeskemaet blev administreret på baseline og på dag 1 af hver tre-ugers serier (før administration af behandlingen i kontrolarm), samt ved to opfølgingsbesøg, hhv. 30 ± 7 dage og 90 ± 7 dage efter sidste administration af studiebehandling og derpå hver 3. måned indtil progression. Der er ingen specifik argumentation for, at indsamlingen udføres på disse tidspunkter, hverken i ansøgningen eller i studieprotokollen.

Besvarelsesandele på et givent tidspunkt blandt patienter, der fortsat er en del af studiet for klinisk effekt og sikkerhed, er sammenlignelige på tværs af intervention og komparator trods større frafald grundet progression i komparatorarmen.

Besvarelsesandelene ligger generelt mellem ca. 75 og 90 % for både selpercatinib og kemoterapi ± pembrolizumab (se bilag 9.3).

Ansøgningen indeholder ikke data på eventuelle forskelle i karakteristika mellem patienter, der besvarer og ikke besvarer på udvalgte tidspunkter eller registrerede årsager til manglende besvarelser.

En oversigt over antal besvarelser fordelt på helbredsstadier er præsenteret i Tabel 6.

Tabel 6. Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier

Helbredsstadie	Antal patienter med besvarelse i helbredsstadiet	
	Selpercatinib (N = 159)	Kemoterapi ± pembrolizumab (N = 102)
Før progression (efter baseline)	156	93
Efter progression	44	45

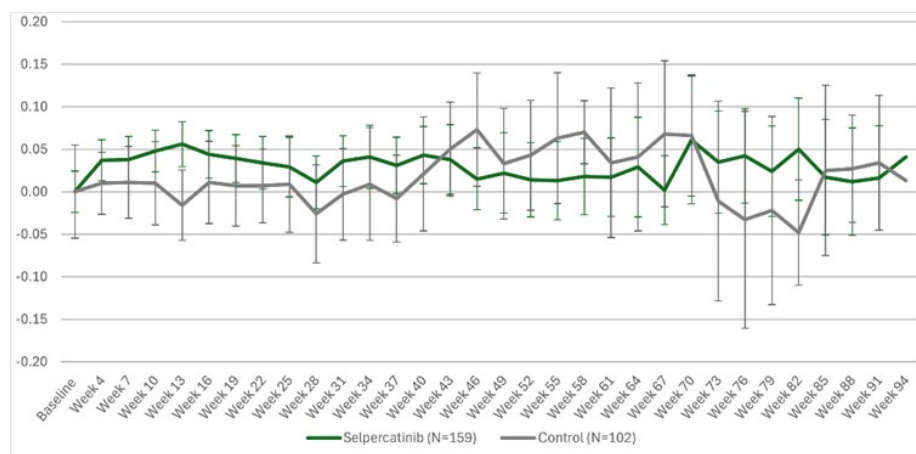
OBS: ansøger har ikke angivet antallet af besvarelser.



3.1.1.3 Resultater

I ansøgningen er der inkluderet resultater for udviklingen i HRQoL over tid baseret på den deskriptive del af EQ-5D-5L. Helbredsstadierne er konverteret til indekssværdier (0 til 1) baseret på danske præferencevægte. Udviklingen i HRQoL over tid opgjort på denne måde fremgår af Figur 7. En oversigt over resultater af EQ-5D-5L besvarelserne ved udvalgte tidspunkter er præsenteret i Tabel 7.

Der er ikke indsendt data for ujusterede/uvægtede HRQoL-scores over tid, fx EQ-VAS.



Figur 7. Ændring fra baseline i EQ-5D-5L indeksscore med danske vægte. Der vises gennemsnit og standardafvigelse.

Tabel 7. Resultater for EQ-5D-5L (indeksscore med danske vægte)

Tidspunkt	Selpercatinib (N = 159)		Komparator (N = 102)	
	N	Gennemsnit (SD)	N	Gennemsnit (SD)
Baseline (uge 1)	147	0,85 (0,16)	87	0,84 (0,16)
Uge 28	123	0,87 (0,18)	54	0,85 (0,22)
Uge 55	86	0,87 (0,17)	27	0,90 (0,11)
Uge 79	54	0,87 (0,17)	12	0,81 (0,31)

3.1.2 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Livskvalitet målt som EQ-5D-5L og transformeret til en indeksscore med danske vægte er stabil over tid og sammenlignelig mellem selpercatinib og kemoterapi ± pembrolizumab. Besvarelsesandelene er sammenlignelige mellem behandlingerne og falder ikke markant i løbet af opfølgningstiden. Baseret på data for sikkerhed er det plausibelt, at livskvaliteten er nogenlunde ens mellem behandlingerne.



Sygdomsudviklingen afspejles forventeligt ikke, fordi HRQoL kun er indsamlet frem til progression hvilket sandsynligvis er årsagen til, at der ikke ses et fald i løbet af studiet.

Ved behandling med kemoterapi er patienterne ofte især mærket af bivirkninger i dagene umiddelbart efter administration. Den eventuelle påvirkning heraf på livskvalitet opfanges muligvis ikke i LIBRETTO-431, fordi HRQoL indsamles hver 3. uge umiddelbart inden hver administration. Dette kan betyde, at studiet overestimerer livskvaliteten i kontrolgruppen ift. selpercatinib-gruppen, som får behandling hver dag oralt, og hvor bivirkningerne ikke er koncentreret i bestemte tidsintervaller.

Frafaldet af patienter før og efter start af behandling var overordnet symmetrisk i de to behandlingsarme. *Open label*-designet kan give anledning til bias særligt mht. de subjektivt evaluerede effektmål, herunder livskvalitet. For begge arme i studiet gælder det, at der er en risiko for, at de patienter, der har uønskede hændelser, og som generelt har den dårligste helbredsrelaterede livskvalitet, også er de patienter, der enten falder fra eller ikke besvarer spørgeskemaet. Dette kan betyde, at niveauet for helbredsrelateret livskvalitet overestimeres for begge behandlinger. Det medfører yderligere usikkerhed om resultaterne for livskvalitet, at der er et mindre fald i responsraterne for EQ-5D-5L-besvarelser fra baseline til senere opfølgningstidspunkter. Det kan introducere bias, fx hvis det overvejende er patienter med bivirkninger og/eller progressiv sygdom, der ikke har udfyldt spørgeskemaerne (overestimering af livskvaliteten).

3.2 Nytteværdier

3.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Nytteværdierne er estimeret på baggrund af HRQoL-data indsamlet via det generiske instrument EQ-5D-5L i LIBRETTO-431 og konverteret til danske præferencevægte [17]. Desuden har ansøger aldersjusteret de estimerede nytteværdier med nytteværdier for den generelle danske befolkning iht. Medicinrådets metodevejledning, således, at nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Nyttefald relateret til uønskede hændelser er estimeret på baggrund af ekstern litteratur, se afsnit 3.2.3.

Tabel 8. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK vægte	LIBRETTO-431	Fra samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed



3.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger har estimeret stadiespecifikke nytteværdier, dvs. nytteværdier forbundet med at befinde sig i hhv. det progressionsfrie og det progredierede stadie. De stadiespecifikke nytteværdier er beregnet som et gennemsnit på tværs af behandlingsarme for besvarelser fra hhv. progressionsfri og progredierede patienter. Baseline-målinger indgår ikke i beregningen af nytteværdier, hvorfor behandlingen kun afspejler livskvaliteten i behandlingsforløbet.

Ansøger har ikke forholdt sig til antagelser om eller håndtering af manglende data i beregningen af nytteværdier. Det fremgår heller ikke, om der er taget højde for gentagne målinger på samme individ i beregningen.

Nyttefald relateret til uønskede hændelser er estimeret på baggrund af ekstern litteratur. Der er inkluderet nyttefald for uønskede hændelser af grad ≥ 3 med mindst 2 % forskel i frekvens mellem behandlingsarmene i LIBRETTO-431. Nytefaldet som følge af uønskede hændelser er implementeret som et engangsfald i nytte for alle patienter i starten af første modelcyklus.

3.2.3 Resultater for nytteværdier

Tabel 9 viser de anvendte stadiespecifikke nytteværdier baseret på LIBRETTO-431 samt nyttefald som følge af uønskede hændelser baseret på ekstern litteratur, som er inkluderet i Medicinrådets hovedanalyse.

Tabel 9. Anvendte nytteværdier

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Stadiespecifikke nytteværdier			
Progressionsfri	0,861 [0,841; 0,880]	EQ-5D-5L, DK	LIBRETTO-431
Progredieret	0,826 [0,782; 0,870]	EQ-5D-5L, DK	LIBRETTO-431
Nyttefald relateret til uønskede hændelser			
Diarré	-0,047		Nafees et al. (2008) [18]



	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Nedsat appetit	-0,085		NICE (2017) [19]
Hjertesvigt	-0,069		Doyle et al. (2008) [20]
Anæmi	-0,073		Nafees et al. (2008) [18]
Febril neutropeni	-0,090		Nafees et al. (2008) [18]

3.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget for og tilgangen til beregning af nytteværdierne, herunder anvendelsen af studiedata med EQ-5D-5L og danske præferencevægte, er fyldestgørende. Ændringen i nytteværdierne fra progressionsfri sygdom til progredieret sygdom og antagelsen om identiske nytteværdier i de to arme anses som plausibel. På den baggrund anvender Medicinrådet ansøgers estimerede stadiespecifikke nytteværdier.

De relevante opmærksomhedspunkter vedr. anvendte nytteværdier svarer til dem, der gælder for helbredsrelateret livskvalitet, jf. afsnit 3.1.2. Disse indebærer en risiko for overestimering af nytteværdier, og derved QALY-gevinst, i begge behandlingsarme, som bl.a. kan skyldes open-label design i LIBRETTO-431 og tidspunktet for indsamling af spørgeskemabesvarelser. Derudover vurderes det, at der er usikkerhed forbundet med håndteringen af missing data, som kun er sparsomt beskrevet. Særligt er der en risiko for, at patienter med alvorlige bivirkninger er underrepræsenterede i besvarelserne. Det bemærkes også, at patienterne ikke fortsatte med at udfylde EQ-5D-5L > ca. 30 dage efter dokumenteret progression.

Størrelsesordenen af usikkerheden kan ikke vurderes, men Medicinrådet vurderer overordnet, at niveauet for nytteværdierne afspejler sygdommen og ligeledes afspejler sygdomsudviklingen mellem stadierne i nytteværdierne. Nyttværdierne både før og efter progression ligger på niveau med lignende vurderinger hos Medicinrådet af lægemidler til onkogen-dreven NSCLC [21,22]. Derfor foretages ingen ændringer i hovedanalysen. Medicinrådet foretager en følsomhedsanalyse, hvor de stadiespecifikke nytteværdier justeres ned med 5 % for at tage højde for risikoen for en mindre overestimering.

Medicinrådet anvender ansøgers estimering af fald i helbredsrelateret livskvalitet i forbindelse med uønskede hændelser, men vurderer, at der er stor usikkerhed om, hvorvidt denne tilgang er tilstrækkelig til at indfange størrelsesorden og forskellene i bivirkningsprofiler. Medicinrådet ændrer desuden nyttefald som følge af neutropeni, reduceret antal lymfocytter, leukopeni og reduceret antal hvide blodlegemer til 0, da disse tilstande antages at være asymptomatiske.



4. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger per kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med selpercatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi ± pembrolizumab som førstelinjebehandling for patienter med RET-fusionspositiv NSCLC. Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på data fra LIBRETTO-431.

4.1 Grundantagelser

Ansøger har anvendt et begrænset samfundsperspektiv og har diskonteret alle omkostninger og effekter med 3,5 % per år efter det første år, jf. Medicinrådets metodevejledning. I modellen indtræder patienterne med en gennemsnitsalder på 60 år. Ansøger har anvendt en tidshorisont på 25 år med den begrundelse, at dette burde være tilstrækkeligt at dække alle væsentlige forskelle i omkostninger og effekter. Modellen har en cykluslængde på 1 uge, og der anvendes ikke halvcykluskorrektioner.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analyseperspektiv, diskonteringsrente og tidshorisont.

4.2 Model

4.2.1 Datagrundlag

Analysen er baseret på LIBRETTO-431 og anvender således data for OS og PFS, jf. afsnit 2.3.2 og afsnit 2.3.3, samt data på sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet, som beskrevet i afsnit 2.4 og afsnit 3. Behandlingsvarigheden for behandling med selpercatinib er estimeret på baggrund af PFS og for komparator er der anvendt *Time-to-Treatment Discontinuation* (TTD)-data fra LIBRETTO-431, se afsnit 4.2.2.

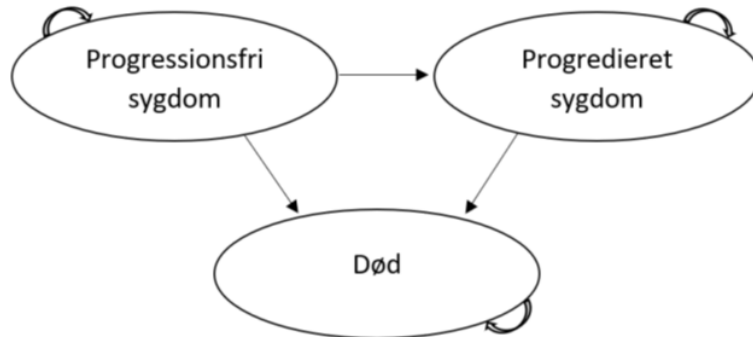
I henhold til afsnit 2.2.3 anvendes pembrolizumab kun sjældent i dansk klinisk praksis på grund af begrænset effekt. Det vurderes at have minimal indflydelse på effektestimaterne, men medtagelse af omkostninger relateret til behandling med pembrolizumab vil være misvisende. Disse omkostninger udelades derfor i den sundhedsøkonomiske analyse. Komparatoren i analysen er herefter angivet som kemoterapi.

4.2.2 Modeltype og modelstruktur

Ansøger benytter en *partitioned-survival* model til at estimere inkrementelle omkostninger og QALYs forbundet med behandling med selpercatinib sammenlignet med kemoterapi. Modellen består af tre helbredsstadier: Progressionsfri, progredieret sygdom og død. Modellen er illustreret i Figur 8. I modellen starter alle patienter i det



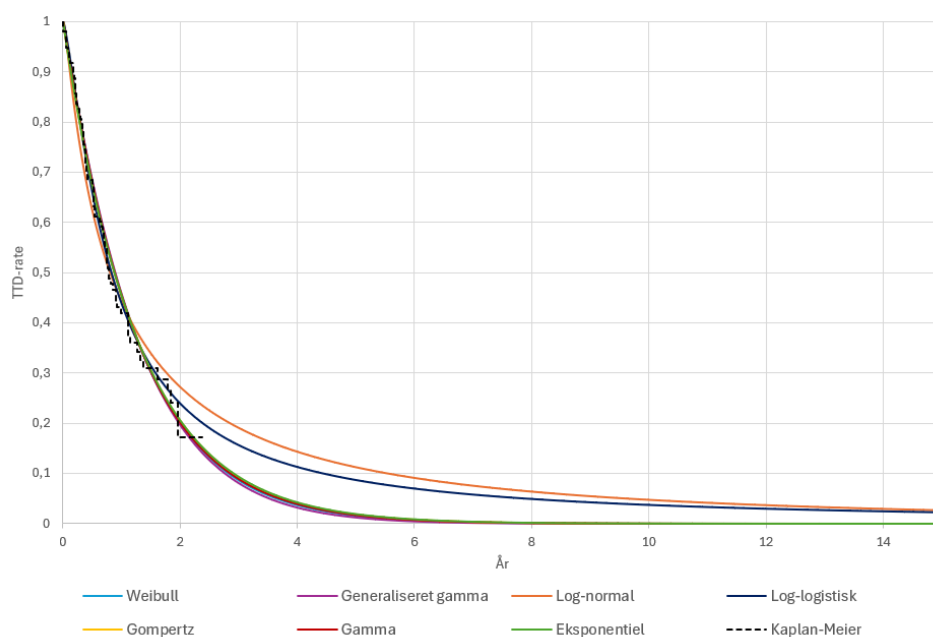
progressionsfri stadie, og deres bevægelse gennem modellen bestemmes herefter på baggrund af ekstrapoleret OS- og PFS-data.



Figur 8. Modelstrukturen i den sundhedsøkonomiske model.

For at estimere de inkrementelle omkostninger og QALYs er det nødvendigt at estimere, hvor længe patienterne befinder sig i hvert enkelt stadie samt behandlingsvarigheden. Ansøger har defineret behandlingsvarigheden for selpercatinib ved PFS-kurven (afsnit 2.3.3). Baggrunden er, at næsten alle patienter i LIBRETTO-431 fortsatte behandlingen indtil progression, hvilket betyder, at der kun er minimal forskel mellem PFS og TTD for selpercatinib. Derfor anvendes PFS-kurven som et pragmatisk og konservativt estimat for behandlingsvarigheden for selpercatinib i modellen.

Behandlingsvarigheden for kemoterapi er baseret på ekstrapoleret TTD-data for komparator i LIBRETTO-431. Til ekstrapolation har ansøger testet 7 standardparametriske funktioner, som både er fittet til det samlede datasæt med begge behandlingsarme og for kemoterapi separat. Derudover har ansøger inkluderet en række spline-baserede modeller. Der henvises til ansøgers ansøgning for yderligere oplysninger. På baggrund af statistisk og visuelt fit har ansøger valgt en eksponentiel fordeling til at fremskrive behandlingsvarigheden for kemoterapi, se Figur 9, hvor de syv separat fittede standardparametriske fordelinger er vist.



Figur 9. Ekstrapolation af behandlingsvarighed (TTD) for kemoterapi

Den modellerede gennemsnitlige behandlingsvarighed samt modelleret gennemsnitlig PFS og OS er præsenteret i Tabel 10.

Tabel 10. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed samt PFS og OS (udiskonteret)

Behandling	Behandlingsvarighed	PFS	OS
Selpercatinib	5,05 år	5,05 år	6,82 år
Kemoterapi	1,24 år	1,53 år	6,82 år

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

Medicinerådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinerådet anvender ansøgers modelstruktur og valg af ekstrapolationsmodel for PFS og behandlingsvarighed (TTD) for kemoterapi, men vælger at anvende en separat fittet log-normal fordeling til at ekstrapolering af PFS for selpercatinib i hovedanalysen (se afsnit 2.3.3). Til ekstrapolation af samlet OS for behandlingsarmene anvender Medicinerådet en eksponentiel fordeling (se afsnit 2.3.2).

4.3 Omkostninger

Medicinerådet inkluderer følgende omkostninger i den sundhedsøkonomiske analyse: lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til håndtering af uønskede hændelser, omkostninger til efterfølgende behandling samt patient- og transportomkostninger.



4.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP). Priserne er hentet fra Medicinpriser.dk.

Behandlingsvarigheden for behandling med selpercatinib er estimeret ved hjælp af PFS (afsnit 4.2.2), mens behandlingsvarigheden for kemoterapi er baseret på ekstrapoleret TTD-data fra LIBRETTO-431 (afsnit 4.2.2).

Ansøger har anvendt doser for selpercatinib og kemoterapi som beskrevet i hhv. afsnit 2.2.2 og afsnit 2.2.3.

For selpercatinib, der administreres oralt (se afsnit 4.3.2), antages det, at den billigste kombination af hele tabletter anvendes til at opnå den nødvendige dosis.

For kemoterapi, som administreres intravenøst (se afsnit 4.3.2), antager ansøger, at patienternes BSA (kropsfladeareal) følger en log-logistisk fordeling. Denne antagelse bruges til at beregne den billigste kombination af hætteglas, og den gennemsnitlige omkostning beregnes som et vægtet gennemsnit baseret på BSA-fordelingen.

Ansøger inkluderer lægemiddelspild forbundet med både selpercatinib og kemoterapi. Det vil sige, at ansøger ikke antager, at det vil være muligt at dele eventuelle rester af hætteglassene/tabletter pr. pakning mellem patienterne, og den fulde omkostning er derfor medregnet i analysen.

Ansøger antager, at selpercatinib bliver udleveret hver fjerde uge, men beskriver ikke, hvorfor denne frekvens er valgt. Hvis behandling stoppes inden for en behandlingsserie, regnes hele den udleverede mængde som forbrugt.

Ansøger antager, at 83,3 % af patienterne starter på fuld dosis (160 mg) og 16,7 % starter på 80 mg i første behandlingsserie. For de efterfølgende serier antager ansøger, at dosisreduktion sker efter en fordeling, som er baseret på data fra LIBRETTO-001. Her får 50 % fuld dosis, 19 % dosisreduceres til 120 mg, 27 % til 80 mg og 4 % dosisreduceres til 40 mg.

For kemoterapi antager ansøger, at patienter ikke dosisreduceres i første behandlingsserie, men at dosisreduktion forekommer i efterfølgende serier. Ansøger anvender den relative dosisintensitet (RDI) fra LIBRETTO-431-studiet og antager, at dosisintensitet alene er påvirket af dosisreduktion (og ikke pausering).

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende behandlingsvarighed, dosis og lægemiddelspild. Medicinrådet anvender en anden tilgang til dosisreduktion og ved beregning af omkostninger til kemoterapi anvendes en normalfordeling for BSA, da en log-logistisk fordeling giver urealistiske BSA-værdier.

I Medicinrådets hovedanalyse udleveres selpercatinib hver 3. uge de første tre serier, og derefter hver 3. måned. Det antages, at udlevering af selpercatinib sker samtidig med, at



patienterne er inde til konsultation hos en onkolog, se afsnit 4.3.3. Hvis en behandling afbrydes inden for perioden, regnes hele den udleverede mængde som forbrugt.

For patienter behandlet med selpercatinib antager Medicinrådet, ligesom ansøger, at 83,3 % af patienterne påbegynder behandling på fuld dosis (160 mg), men antager imidlertid at de resterende patienter starter på 120 mg (og ikke 80 mg) i henhold produktresuméet. Da der ikke foreligger data på dosisfordeling og dosisreduktion fra LIBRETTO-431 og da Medicinrådet ikke har oplysninger om omfang, hyppighed eller tidspunkt for dosisreduktioner i dansk klinisk praksis, anvender Medicinrådet den samme dosisfordeling i alle behandlingsserier. Det må dog forventes, at der forekommer løbende dosisreduktioner i klinisk praksis, og derfor forventes dosisreduktionen at være underestimeret i hovedanalysen. Af den grund foretages der en følsomhedsanalyse baseret på ansøgers antagelser om dosisreduktioner i løbet af behandlingsperioden.

For patienter behandlet med kemoterapi anvender Medicinrådet samme RDI som ansøger, og anvender denne i samtlige behandlingsserier.

Anvendte doser, frekvenser og RDI for de respektive lægemidler er præsenteret i Tabel 11.

Tabel 11. Lægemiddelloplysninger anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse

Lægemiddel	Dosis	Frekvens	RDI
Selpercatinib	160 mg (83,3 %) 120 mg (16,7 %)	To gange dagligt i 21 dages serier	-
Pemetrexed	500 mg/m ²	Én gang hver 3. uge	88,6 %
Carboplatin	400 mg/m ² #	Én gang hver 3. uge, i op til 4 serier	90,8 %

I dansk klinisk praksis typisk AUC5 og maks. 750 mg.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 12.

Tabel 12. Lægemiddelpriiser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (januar, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP	Kilde
Selpercatinib	40 mg	168 stk. *	████ DKK	Amgros
Selpercatinib	80 mg	112 stk. *	████ DKK	Amgros
Pemetrexed	25 mg/ml	20 ml	████ DKK	Amgros
Pemetrexed	25 mg/ml	4 ml	████ DKK	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	45 ml	████ DKK	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	15 ml	████ DKK	Amgros

* Da der er tale om blisterpakninger, antages det, at det udleverede antal tabletter ikke nødvendigvis stemmer overens med en fuld pakningsstørrelse.



4.3.1.1 Omkostninger til screening

I tillæg til lægemiddelomkostninger har ansøger estimeret omkostninger forbundet med screening for RET-fusion for selpercatinib-armen.

Medicinrådets vurdering af screening

Medicinrådet inkluderer ikke omkostninger til screening i analysen. Det er etableret praksis i Danmark at alle patienter med adenokarcinom screenes for RET-fusion.

4.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af selpercatinib og kemoterapi. Selpercatinib administreres oralt, mens kemoterapi administreres intravenøst.

For selpercatinib er administrationsomkostningen medtaget som engangsudgift i modellen, dvs. omkostningen er medtaget for den første behandlingsserie, og der er ikke anvendt omkostninger for de efterfølgende serier. For kemoterapi er omkostninger til i.v.-administration medtaget hver 3. uge. Ansøger skelner mellem simpel og kompleks i.v.-administration, men redegør ikke for forskellen.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet inkluderer ingen administrationsomkostninger til selpercatinib, da udlevering af tabletter finder sted ifm. opfølgning på hospitalet og derfor er inkluderet i monitoreringsomkostninger (se afsnit 4.3.3). Medicinrådet ændrer alle DRG-takster fra 2024 til 2025-takster og vælger én takst for IV-administration fremfor at skelne mellem simpel og kompleks IV-administration. Omkostninger til administration anvendt i Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 13.

Tabel 13. Omkostninger til lægemiddeladministration anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Administrationstype	Frekvens	Enhedsomkostning	DRG-kode	Kilde
IV-administration af platinbaseret kemoterapi	Hver 3. uge	1.330 DKK	04MA98	DRG 2025

4.3.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at behandlingsmonitorering omfatter onkologisk konsultation hver 13. uge samt syv EKG-undersøgelser inden for de første seks måneder for patienter behandlet med selpercatinib. Derudover antager ansøger, at patienter i begge behandlingsarme går til regelmæssig opfølgning hver 30. dag både i det progressionsfrie stadie og det progredierede stadie. Ansøger baserer sine antagelser vedr. frekvens for monitorering på udtalelser for ikke nærmere specificerede klinikere. Monitoreringen består af en ambulant kontakt, CT-scanning, blodprøve, leverfunktionstest og MR-scanning, og ansøger anvender DRG-takster og omkostningsestimater fra Rigshospitalets labportal til at estimere omkostningerne.



Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at monitorering er forskellig for selpercatinib og kemoterapi, og modellerer derfor monitorering separat for behandlingerne.

For selpercatinib antages monitorering at bestå af en blodprøve (foretaget ved ambulant besøg) forud for en konsultation hos en onkolog samt EKG ved baseline og hver 3. uge de første tre serier. Herefter antages monitorering bestående af blodprøve, konsultation og EKG at finde sted hver 12. uge. For kemoterapi antages blodprøve og konsultation at finde sted hver 3. uge. For begge behandlinger udføres CT-scanning hver 12. uge og MR-scanning skønsmæssigt én gang årligt. Omkostninger til blodprøve forventes at være inkluderet i de anvendte DRG-takster, og for at undgå dobbelttælling inkluderer Medicinrådet kun DRG-taksterne i hovedanalysen.

En oversigt over monitoreringsaktiviteter, frekvens og enhedsomkostninger for selpercatinib og kemoterapi anvendt i Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 14.

Tabel 14. Oversigt over monitoreringsaktiviteter, frekvens og anvendte enhedsomkostninger for hhv. selpercatinib og kemoterapi i Medicinrådets hovedanalyse

	Frekvens	Enhedsomkostning	Kilde
Selpercatinib			
Blodprøve ifm. ambulant besøg	Hver 3. uge de første tre serier, herefter hver 12. uge	1.330 DKK	DRG 2025, 04MA98
Konsultation hos onkolog	Hver 3. uge de første tre serier, herefter hver 12. uge	1.330 DKK	DRG 2025, 04MA98
EKG	Hver 3. uge de første tre serier, herefter hver 12. uge	2.111 DKK	DRG 2025, 05PR04
CT-scanning	Hver 12. uge	2.701 DKK	DRG 2025, 30PR06
MR-scanning	Årligt	2.603 DKK	DRG 2025, 30PR02
Kemoterapi			
Blodprøve ifm. ambulant besøg	Hver 3. uge	1.330 DKK	DRG 2025, 04MA98
Konsultation hos onkolog *	Hver 3. uge	1.330 DKK	DRG 2025, 04MA98
CT-scanning	Hver 12. uge	2.701 DKK	DRG 2025, 30PR06
MR-scanning	Årligt	2.603 DKK	DRG 2025, 30PR02



* Denne omkostning indgår ikke i beregningen af monitoreringsomkostninger, da patienterne allerede pålægges en omkostning for IV-administration ved samme besøg, hvilket erstatter taksten for konsultation.

4.3.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved behandling med hhv. selpercatinib og kemoterapi. Ansøger har anvendt de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser af grad ≥ 3 , som forekom i minimum 2 % af patienterne fra LIBRETTO-431.

Bivirkningsomkostningerne bliver tilskrevet første modelcyklus og er estimeret på baggrund af DRG-takster.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til inklusion af uønskede hændelser og estimering af omkostninger, men følgende uønskede hændelser bortfalder fra analysen, da de ikke antages forbundet med hverken et væsentligt nyttefald eller omkostning (se også afsnit 3.2.4):

- Leverrelaterede bivirkninger: Øget gamma-glutamyltransferase og hepatitis-relaterede laboratorieafvigelse.
- Blodprøverelaterede bivirkninger: Trombocytopeni, reduceret antal blodplader, neutropeni, reduceret antal neutrofilocytter, reduceret antal lymfocytter, leukopeni og reduceret antal hvide blodlegemer.

Inkluderede uønskede hændelser, incidenser og enhedsomkostninger i Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 15.

Tabel 15. Omkostninger til bivirkninger anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

	Selpercatinib	Kemoterapi	Enhedsomkostning	Kilde
Diarré	0,63 %	2,50 %	4.977 DKK	DRG 2025, 06MA11
Nedsat appetit	0,00 %	2,50 %	26.972 DKK	DRG 2025, 10MA04
Hjertesvigt	0,63 %	2,50 %	40.702 DKK	DRG 2025, 05MA04
Anæmi	0,00 %	8,75 %	2.208 DKK	DRG 2025, 16MA98
Febril neutropeni	0,00 %	2,50 %	37.482 DKK	DRG 2025, 16MA03



4.3.5 Efterfølgende behandlinger

Efter progression tilbydes egnede patienter efterfølgende behandling. Ansøger har antaget, at 56 % af selpercatinib-patienterne behandles med docetaxel og 44 % med platinbaseret kemoterapi i anden linje, mens 84 % af patienterne behandlet med kemoterapi modtager behandling med docetaxel i anden linje.

Administrationsfrekvensen for både kemoterapi og docetaxel er hver 3. uge, og behandlingsvarigheden antages at være 15,22 uger for kemoterapi og 17,83 uger for docetaxel. Ansøger har ikke redegjort for, hvad estimerne for behandlingsvarighed er baseret på.

Ansøger har anvendt doser til efterfølgende behandling i overensstemmelse med de respektive lægemidlers produktresuméer: 75 mg docetaxel hver 3. uge, 500 + 490 mg pemetrexed med carboplatin hver 3. uge, samt 500 mg pemetrexed hver tredje uge som monoterapi. Ansøger fordeler hætteglaskombinationer baseret på en fordeling som beskrevet i afsnit 4.3.1, men antager at der ikke foretages dosisreduktion.

Omkostninger til efterfølgende behandling indregnes som en engangsomkostning, når patienten forlader det progressionsfri stadie i modellen.

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet tilføjer selpercatinib som mulig andenlinjebehandling for patienter behandlet med kemoterapi i første linje.

Medicinerådet antager, at 75 % af patienterne i selpercatinib-armen modtager kemoterapi som andenlinjebehandling, og at 75 % af patienterne i kemoterapi-armen efterfølgende behandles med selpercatinib. Det forventes at lige mange patienter i hver gruppe får identisk tredje linjebehandling (docetaxel). Derfor ekskluderes tredje linje fra analysen.

Behandlingsvarigheden for efterfølgende behandling med hhv. kemoterapi og selpercatinib antages at være identisk med behandlingsvarigheden for de respektive regimer i første linje og anvender desuden samme RDI. En oversigt over antagelser vedr. efterfølgende behandling anvendt i Medicinerådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 16.

Tabel 16. Efterfølgende behandling anvendt i Medicinerådets hovedanalyse

Efterfølgende behandling	Selpercatinib [% af patienter behandlet i 1. linje]	Kemoterapi [% af patienter behandlet i 1. linje]	Frekvens	Relativ dosisintensitet
Pemetrexed + Carboplatin	75 %	0 %	Én gang hver 3. uge	88,6 % 90,8 %
Selpercatinib	0 %	75 %	160 mg to gange dagligt	95,8 %



Medicinrådet tilskriver - ligesom ansøger - den fulde omkostning til efterfølgende behandling, når patienten forlader det progressionsfri stadie i modellen. I beregningen anvendes den fulde diskonterede omkostning, svarende til omkostningen til samme behandling givet i første linje.

I beregningen af omkostninger til efterfølgende behandling er der anvendt de samme lægemiddelpriser som præsenteret i Tabel 12 (afsnit 4.3.1).

4.3.6 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet, hvilket inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger har anvendt en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 3,79 DKK per km og med en antaget gennemsnitlig afstand til sygehus på 40 km per besøg.

Ansøger antager, at patienterne i begge behandlingsarme i gennemsnit vil have 24 hospitalsbesøg i løbet af behandlingsperioden og bruger to timer på besøget per gang.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet opdaterer patientomkostninger iht. ændringerne i antagelser vedr. monitorering. Medicinrådet antager, at konsultation hos onkolog, EKG (for selpercatinib) og CT-scanning finder sted samtidig og således udgør ét hospitalsbesøg. For patienter behandlet med kemoterapi antages det desuden, at i.v.-administration finder sted under samme hospitalsbesøg. Blodprøve forud for konsultationen udgør ét hospitalsbesøg, og det samme gælder for MR-scanning i begge grupper. For selpercatinib resulterer dette i 15 årlige hospitalsbesøg og for kemoterapi 35,7 årlige hospitalsbesøg.

Medicinrådet antager samme enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK per time, men anvender en gennemsnitlig transportomkostning på 140 DKK per hospitalsbesøg i beregningen af transportomkostninger.

I analysen antages det, at blodprøve og EKG tager 30 minutter, konsultation hos onkolog, CT-scanning og MR-scanning tager 60 minutter hhv., administration af i.v.-behandling tager 60 minutter, og transporttid per hospitalsbesøg sættes til 90 min. Estimerne er præsenteret i Tabel 17.



Tabel 17. Patienters tidsforbrug i forbindelse med administration og monitorering anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Aktivitet	Tidsforbrug
I.v.-administration (kemoterapi)	60 minutter
Blodprøve	30 minutter
Konsultation hos onkolog	60 minutter
EKG (selpercatinib)	30 minutter
CT-scanning	60 minutter
MR-scanning	60 minutter
Transport til og fra hospital	90 minutter

4.3.7 Omkostninger til palliativ behandling

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til palliativ behandling i analysen.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til palliativ behandling

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og inkluderer ikke omkostninger til palliativ behandling.

4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 18.

Tabel 18. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Samlet overlevelse	MAIC-analyse	Baseret på LIBRETTO-431 og sættes ens for selpercatinib og kemoterapi	Afsnit 2.3.1 og afsnit 2.3.2
Parametrisk fordeling for PFS for selpercatinib	Eksponentiel fordeling	Separat-fittet log-normal fordeling	Afsnit 2.3.3
Nyttefald fra uønskede hændelser	En række uønskede hændelser antages at medføre nyttefald	Færre uønskede hændelser antages at medføre nyttefald	Afsnit 3.2.4



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Lægemiddel-omkostninger	Selpercatinib udleveres hver 4. uge	Selpercatinib udleveres hver 3. uge de første tre serier, derefter hver 3. måned	Afsnit 4.3.1
Startdosis og RDI	<u>Selpercatinib:</u> Startdosis 160 mg og 80 mg. Forskellig RDI i første vs efterfølgende serier <u>Kemoterapi:</u> Fuld dosis i første serie og falder i efterfølgende serier	<u>Selpercatinib:</u> Startdosis 160 mg og 120 mg. Ingen dosisreduktion i hovedanalysen <u>Kemoterapi:</u> Samme RDI i alle serier	Afsnit 4.3.1
Inkludering af spild for kemoterapi	Patienternes BSA-fordeling givet ved en log-logistisk fordeling	Patienternes BSA-fordeling givet ved en normalfordeling	Afsnit 4.3.1
Omkostninger til screening	Inkluderes	Ekskluderes, da alle patienter med adenokarcinom screenes for RET-fusion i Danmark	Afsnit 4.3.1.1
Administrationsomkostninger for kemoterapi	Simpel og kompleks IV-administration	Kun simpel IV-administration medtages	Afsnit 4.3.2
Monitoreringsomkostninger	Konsultation hver 13. uge, samt ambulant kontakt, blodprøve, leverfunktionstest, CT-scanning og MR-scanning hver 30. dag for begge grupper i begge stadier samt 7 EKG i løbet af de første 6 mdr. for selpercatinib.	<u>Kemoterapi:</u> Blodprøve og konsultation hver 3. uge, CT-scanning hver 12. uge og MR-scanning én gang årligt <u>Selpercatinib:</u> Blodprøve, konsultation og EKG hver 3. uge de første tre serier, herefter hver 12. uge. Desuden CT-scanning hver 12. uge og MR-scanning én gang årligt.	Afsnit 4.3.3
Bivirkningsomkostninger	En række uønskede hændelser antages	Færre uønskede hændelser antages at	Afsnit 4.3.4



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
	at medføre en omkostning	medføre en omkostning	
Efterfølgende behandling	<u>Selpercatinib:</u> Kemoterapi (44 %) og docetaxel (56 %) <u>Kemoterapi:</u> Docetaxel (84 %)	<u>Selpercatinib:</u> Kemoterapi (75 %) <u>Kemoterapi:</u> Selpercatinib (75 %) Docetaxel (3L) bortfalder fra analysen, da der antages, at samme andel behandles i begge grupper (35 %)	Afsnit 4.3.5
Varighed af efterfølgende behandling	<u>Kemoterapi:</u> 15,22 uger <u>Selpercatinib:</u> N/A	Behandlingsvarighed antages identisk med behandlingsvarighed i første linje	Afsnit 4.3.5
Patientomkostninger	Modelleres som stadiespecifikke omkostninger	Modelleres som behandlingsspecifikke omkostninger iht. antaget monitoreringspraksis	Afsnit 4.3.6

4.5 Resultater

4.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres en begrænset gennemsnitlig QALY-gevinst per patient ved ibrugtagning af selpercatinib til førstelinjebehandling på 0,093 QALY (0 leveår), mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning per patient bliver [REDACTED] DKK. Den begrænsede QALY-gevinst er et resultat af den højere nytteværdi i det progressionsfri stadie samt fraværet af en overlevelsesgevinst. På grund af den lille QALY-gevinst bliver de inkrementelle omkostninger per vundne QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 19.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 1.050.372 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 11.293.638 DKK per QALY.



Tabel 19. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Selpercatinib	Kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	0	28.384	-28.384
Monitoreringsomkostninger	90.783	45.785	44.998
Bivirkningsomkostninger	289	2.947	-2.657
Efterfølgende behandling	76.006	1.160.538	-1.084.532
Patientomkostninger	28.526	26.182	2.344
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	5,684	5,684	0,000
Totale QALY	4,733	4,640	0,093

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: N/A
	Beregnet med SAIP: N/A
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 11.293.638 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK

4.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Analysens resultater er forbundet med en vis grad af usikkerhed, og derfor har Medicinrådet gennemført to deterministiske følsomhedsanalyser. Disse analyser adresserer den strukturelle usikkerhed ved de stadiespecifikke nytteværdier, der vurderes at være let overestimerede, samt ekstrapolationen af PFS for selpercatinib, som vurderes at være overestimeret på lang sigt. Resultaterne af disse to følsomhedsanalyser er præsenteret i Tabel 20.

Tabel 20. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkremen- telle QALY	Inkremen- telle omkost- ninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedana- lysen) (DKK/QALY)
Resultatet af hovedanalysen			0,093	■	■



Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkremen-telle QALY	Inkremen-telle omkost-ninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedana-lysen) (DKK/QALY)
Ekstrapolation af PFS for selpercatinib	Ekstrapolation med eksponentiel fordeling	Overestimerin g af PFS på lang sigt	0,045	■	■
Nytteværdier	Stadiespecifikke nytteværdier nedjusteres med 5 %	Nytteværdiern e vurderes let overestimeret	0,088	■	■
Dosisfordeling	Ansøgers dosisfordeling anvendes	Der forventes at forekomme dosisreduk-tioner i dansk klinisk praksis	0,093	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Der er ikke gennemført en probabilistisk følsomhedsanalyse, da ansøgers PSA ikke muliggør ændring i de relevante input.

4.6 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 21 opsummerer de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 4.5.2.

Tabel 21. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Ekstrapolation af OS Afsnit 2.3.2	Data på samlet overlevelse fra LIBRETTO-431 er meget umodent og viser ingen forskel mellem grupperne	Det har ikke været muligt at adressere denne usikkerhed i følsomhedsanalyser
Ekstrapolation af PFS Afsnit 2.3.3	Ekstrapolation af PFS vha. en log-normal fordeling vurderes at overestimere PFS på lang sigt	Medicinrådet har foretaget en følsomhedsanalyse, hvor PFS for selpercatinib ekstrapoleres med en eksponentiel fordeling
Helbredsrelateret livskvalitet Afsnit 3.2	De stadiespecifikke nytteværdier er muligvis overestimeret	Medicinrådet har foretaget en følsomhedsanalyse med 5 % lavere nytteværdier
Dosisfordeling Afsnit 4.3.1	Der er ikke tilstrækkeligt data om dosisfordelingen for selpercatinib	Medicinrådet har foretaget en følsomhedsanalyse, hvor der anvendes dosisfordeling fra LIBRETTO-001

5. Budgetkonsekvenser

Der er ikke udarbejdet en budgetkonsekvensanalyse, da en sådan ville give et misvisende billede. Dette skyldes, at de beregnede netto-budgetkonsekvenser fremstår negative inden for de første 5 år, fordi omkostninger til efterfølgende behandling er indregnet som en engangsomkostning ved progressionstidspunktet. I kemoterapiarmen er denne engangsomkostning særligt høj på grund af den lange behandlingsvarighed med selpercatinib i anden linje.



6. Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe / Sundhedsvæsenets kvalitetsinstitut. Dansk Lunge Cancer Register Årsrapport 2024 [internet]. 2024. Tilgængelig fra: https://www.lungetcancer.dk/wp-content/uploads/2025/08/DLCR-%C3%85rsrapport-2024_rev-07.08.24.pdf
2. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2019-2020.
3. 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 . Human Pathology. 2021;115:67–75.
4. Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. RET aberrations in diverse cancers: Next-generation sequencing of 4,871 patients. Clinical Cancer Research. 2017;23(8):1988–97.
5. 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. British Journal of Cancer. 2014;110(6):1571–8.
6. 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. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(35):4352–9.
7. 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.
8. 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. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(13):1403–10.
9. O’Leary C, Xu W, Pavlakis N, Richard D, O’Byrne K. Rearranged During Transfection Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer. Cancers. 2019;11(5):2–7.
10. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende selpercatinib til behandling af RET-forandret kræft i skjoldbruskkirtlen eller ikke-småcellet lungekræft - version 2.0. 2022.
11. Mazieres J, Drilon 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. Annals of Oncology. 2019;30(8):1321–8.
12. Zhou C, Solomon B, Loong HH, Park K, Pérol M, Arriola E, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. N Engl J Med. 2023;389(20):1839–50.



13. Ehrenstein V, Eriksen K, Taylor A, Servidio L, Jakobsen E. Characteristics and overall survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer: A cohort study in Denmark. *Cancer Medicine*. 2023;12(1):30–7.
14. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2021. 2021;
15. Krohe M, Eek D, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *PPA*. 2016;Volume 10:1609–21.
16. Griesinger F, Korol EE, Kayaniyil S, Varol N, Ebner T, Goring SM. Efficacy and safety of first-line carboplatin-versus cisplatin-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer*. 2019;135:196–204.
17. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.
18. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84.
19. Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy [internet]. [citeret 26. november 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA428/documents/final-appraisal-determination-document>
20. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;62(3):374–80.
21. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. amivantamab i kombination med kemoterapi til 1. linjebehandling af ikke-småcellet lungekræft med EGFR exon 20-insertion [internet]. 2025. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/13dlj5gz/medicinradets-anbefaling-vedr-amivantamab-plus-kemo-til-forstelinjebehandling-af-nsclc-vers-1-0-x.pdf>
22. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. osimertinib til adjuverende behandling af EGFR-muteret ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/n5xjduam/medicinradets-anbefaling-vedr-osimertinib-til-adjuverende-behandling-af-nsclc-vers-2-0-x.pdf>



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedr. lungekræft

Forperson

Lotte Holm Land
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab
for Klinisk Onkologi (repræsenterer også Region
Syddanmark)

Medlemmer

Udpeget af

Anja Pagh
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Eva Ebert
Speciallæge

Region Midtjylland

Irina Lodina
Afdelingslæge

Region Sjælland

Rikke Andersen
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Annie Lorenzen
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Deltager ikke

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Udpegning i gang

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Steen Riisgaard de Blanck (næstforperson)
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Kasper Simonsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Udpeget af

Hjørdis Hjalting Schmidt
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Niels Christensen
Afdelingslæge

Dansk Lungemedicinsk Selskab



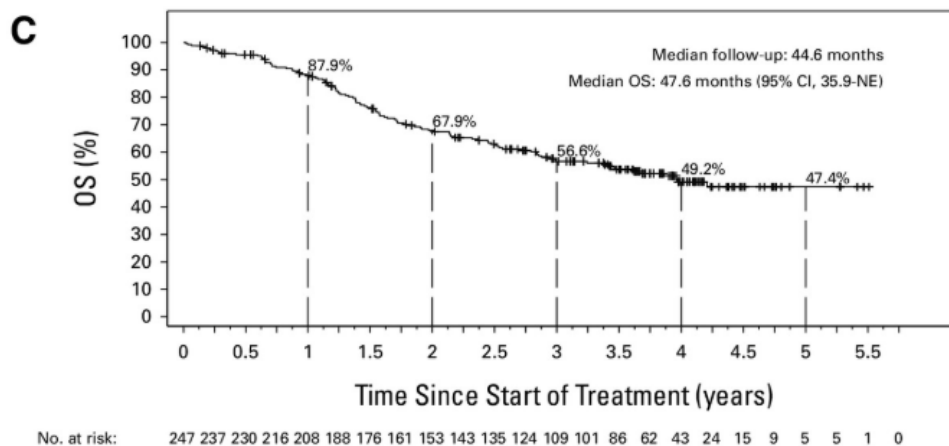
8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	18. februar 2026	Godkendt af Medicinrådet.

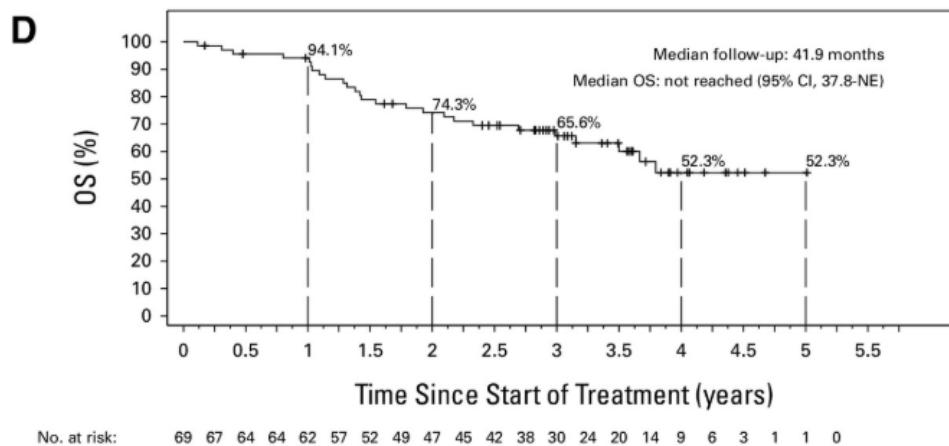


9. Bilag

9.1 OS-data fra LIBRETTO-001



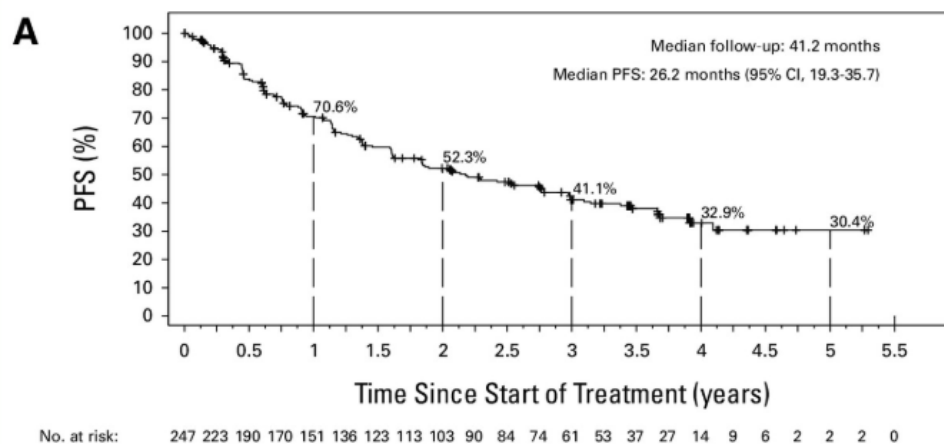
Figur 10. Samlet overlevelse i LIBRETTO-001 for patienter som tidligere har modtaget platinbaseret kemoterapi.



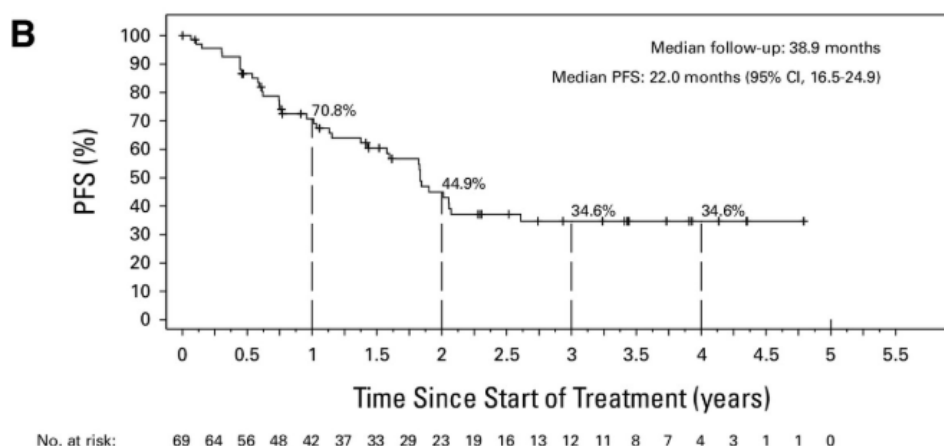
Figur 11. Samlet overlevelse i LIBRETTO-001 for patienter som ikke tidligere er behandling (behandlingsnaive).



9.2 PFS-data fra LIBRETTO-001



Figur 12. Samlet progressionsfri overlevelse i LIBRETTO-001 for patienter som tidligere har modtaget platinbaseret kemoterapi.



Figur 13. Samlet progressionsfri overlevelse i LIBRETTO-001 for patienter som ikke tidligere er behandlingsnaive).

9.3 EQ-5D-5L besvarelsesandele i LIBRETTO-431

9.3.1 Data for selpercatinib

Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is	Number of patients "at	Number of patients who completed (% of



Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
		missing (% of patients at randomization)	risk” at time point X	patients expected to complete)
Week 1	159	12 (7.5%)	159	147 (92.5%)
Week 4	159	21 (13.2%)	155	138 (89.0%)
Week 7	159	33 (20.8%)	150	126 (84.0%)
Week 10	159	35 (22.0%)	150	124 (82.7%)
Week 13	159	33 (20.8%)	145	126 (86.9%)
Week 16	159	30 (18.9%)	145	129 (89.0%)
Week 19	159	33 (20.8%)	144	126 (87.5%)
Week 22	159	30 (18.9%)	142	129 (90.8%)
Week 25	159	34 (21.4%)	138	125 (90.6%)
Week 28	159	36 (22.6%)	138	123 (89.1%)
Week 31	159	34 (21.4%)	138	125 (90.6%)
Week 34	159	38 (23.9%)	135	121 (89.6%)
Week 37	159	45 (28.3%)	132	114 (86.4%)
Week 40	159	47 (29.6%)	125	112 (89.6%)
Week 43	159	54 (34.0%)	121	105 (86.8%)
Week 46	159	58 (36.5%)	118	101 (85.6%)
Week 49	159	63 (39.6%)	114	96 (84.2%)
Week 52	159	74 (46.5%)	106	85 (80.2%)
Week 55	159	73 (45.9%)	101	86 (85.1%)
Week 58	159	82 (51.6%)	99	77 (77.8%)
Week 61	159	76 (47.8%)	96	83 (86.5%)
Week 64	159	85 (53.5%)	89	74 (83.1%)
Week 67	159	87 (54.7%)	85	72 (84.7%)
Week 70	159	92 (57.9%)	80	67 (83.8%)
Week 73	159	105 (66.0%)	74	54 (71.0%)
Week 76	159	104 (65.4%)	67	55 (82.1%)
Week 79	159	105 (66.0%)	66	54 (81.8%)
Week 82	159	103 (64.8%)	63	56 (88.9%)
Week 85	159	112 (70.4%)	56	47 (83.9%)
Week 88	159	115 (72.3%)	51	44 (86.3%)
Week 91	159	124 (78.0%)	47	35 (74.5%)
Week 94	159	124 (78.0%)	44	35 (79.5%)
Week 97	159	126 (79.2%)	39	33 (84.6%)
Week 100	159	130 (81.8%)	34	29 (85.3%)
Week 103	159	135 (84.9%)	31	24 (77.4%)
Week 106	159	141 (88.7%)	24	18 (75.0%)
Week 109	159	142 (89.3%)	20	17 (85.0%)
Week 112	159	144 (90.6%)	15	15 (100.0%)
Week 115	159	145 (91.2%)	14	14 (100.0%)
Week 118	159	148 (93.1%)	12	11 (91.7%)
Week 121	159	151 (95.0%)	8	8 (100.0%)
Week 124	159	153 (96.2%)	6	6 (100.0%)
Week 127	159	154 (96.9%)	5	5 (100.0%)
Week 130	159	154 (96.9%)	5	5 (100.0%)
Week 133	159	154 (96.9%)	5	5 (100.0%)
Week 136	159	156 (98.1%)	3	3 (100.0%)
Week 139	159	156 (98.1%)	3	3 (100.0%)



Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
Week 142	159	156 (98.1%)	3	3 (100.0%)
Week 145	159	157 (98.7%)	2	2 (100.0%)
Week 148	159	157 (98.7%)	2	2 (100.0%)
Week 151	159	157 (98.7%)	2	2 (100.0%)
Week 154	159	157 (98.7%)	2	2 (100.0%)
Week 157	159	158 (99.4%)	1	1 (100.0%)
Week 160	159	158 (99.4%)	1	1 (100.0%)
Week 163	159	158 (99.4%)	1	1 (100.0%)

9.3.2 Data for kemoterapi ± pembrolizumab

Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)	Number of patients “at risk” at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
Week 1	102	15 (14.7%)	102	87 (85.3%)
Week 4	102	20 (19.6%)	95	82 (86.3%)
Week 7	102	27 (26.5%)	91	75 (82.4%)
Week 10	102	28 (27.5%)	90	74 (82.2%)
Week 13	102	35 (34.3%)	84	67 (79.8%)
Week 16	102	33 (32.4%)	80	69 (86.3%)
Week 19	102	38 (37.3%)	77	64 (83.1%)
Week 22	102	43 (42.2%)	68	59 (86.8%)
Week 25	102	46 (45.1%)	67	56 (83.6%)
Week 28	102	48 (47.1%)	65	54 (83.1%)
Week 31	102	50 (49.0%)	60	52 (86.7%)
Week 34	102	53 (52.0%)	60	49 (81.7%)
Week 37	102	59 (57.8%)	57	43 (75.4%)
Week 40	102	61 (59.8%)	52	41 (78.8%)
Week 43	102	63 (61.8%)	46	39 (84.8%)
Week 46	102	67 (65.7%)	44	35 (79.5%)
Week 49	102	70 (68.6%)	36	32 (88.9%)
Week 52	102	73 (71.6%)	35	29 (82.9%)
Week 55	102	75 (73.5%)	31	27 (87.1%)
Week 58	102	79 (77.5%)	30	23 (76.7%)
Week 61	102	82 (80.4%)	24	20 (83.3%)
Week 64	102	83 (81.4%)	23	19 (82.6%)
Week 67	102	84 (82.4%)	22	18 (81.8%)
Week 70	102	86 (84.3%)	20	16 (80.0%)
Week 73	102	88 (86.3%)	18	14 (77.8%)
Week 76	102	89 (87.3%)	15	13 (86.7%)
Week 79	102	90 (88.2%)	15	12 (80.0%)
Week 82	102	89 (87.3%)	14	13 (92.9%)
Week 85	102	89 (87.3%)	14	13 (92.9%)
Week 88	102	90 (88.2%)	13	12 (92.3%)



Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
Week 91	102	91 (89.2%)	13	11 (84.6%)
Week 94	102	92 (90.2%)	13	10 (76.9%)
Week 97	102	95 (93.1%)	11	7 (63.6%)
Week 100	102	96 (94.1%)	9	6 (66.7%)
Week 103	102	97 (95.1%)	7	5 (71.4%)
Week 106	102	99 (97.1%)	5	3 (60.0%)
Week 109	102	99 (97.1%)	4	3 (75.0%)
Week 112	102	98 (96.1%)	4	4 (100.0%)
Week 115	102	100 (98.0%)	2	2 (100.0%)
Week 118	102	101 (99.0%)	1	1 (100.0%)
Week 121	102	101 (99.0%)	1	1 (100.0%)
Week 124	102	102 (100.0%)	1	0 (0.0%)
Week 127	102	102 (100.0%)	0	0 (0.0%)
Week 130	102	102 (100.0%)	0	0 (0.0%)
Week 133	102	102 (100.0%)	0	0 (0.0%)
Week 136	102	102 (100.0%)	0	0 (0.0%)
Week 139	102	102 (100.0%)	0	0 (0.0%)
Week 142	102	102 (100.0%)	0	0 (0.0%)
Week 145	102	102 (100.0%)	0	0 (0.0%)
Week 148	102	102 (100.0%)	0	0 (0.0%)
Week 151	102	102 (100.0%)	0	0 (0.0%)
Week 154	102	102 (100.0%)	0	0 (0.0%)
Week 157	102	102 (100.0%)	0	0 (0.0%)
Week 160	102	102 (100.0%)	0	0 (0.0%)
Week 163	102	102 (100.0%)	0	0 (0.0%)

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk