



Selperkatinib (Retevmo) vid RET-fusionpositiv NSCLC

Tidig bedömningsrapport 2020-10-27

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Selperkatinib
Nyhetsbeskrivning	Ny substans, första i gruppen selektiva RET-hämmare.
Klassificering	L01XE
Företag	Eli Lilly, Loxo Oncology [1]
Indikation, förväntad	Vuxna med avancerad RET-fusionpositiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som behöver systemterapi [2].
Verkningsmekanism	RET-selektiv tyrosinkinashämmare med hög selektivitet även för VEGFR och FGFR. RET står för "rearranged during transfection" och betecknar en gen som kodar för ett transmembrant receptortyrosinkinas med protoonkogena egenskaper.
Dosering, förväntad	Över 50 kg: 160 mg x 2 (under 50 kg: 120 mg x 2). Behandlingen avbryts vid sjukdomsprogress [3].
Administreringsätt	Peroral, kapslar.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020-01 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021-01 PRIME: <input type="checkbox"/> Säriläkemedelsstatus EU: <input type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> USA.
Berörd vårdverksamhet	Onkologer, specialister i lungmedicin.
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	I USA förväntas kostnad till ungefär \$20 600.-/månad ≈ SEK 206 700:-/månad [4, 5].
Annan påverkan	Mutationen behöver kunna diagnosticeras och behandlingsalternativet inkluderas i behandlingsriktlinjer.
Sjukdomen	
Förekomst	Incidens för lungcancer är ungefär 4 000 personer per år i Sverige, varav cirka 80 procent utgörs av icke småcellig lungcancer (NSCLC) [6, 7]. Det är ingen väsentlig skillnad mellan könen. Största åldersgruppen utgörs av 70–79 år. De flesta som insjuknar är rökare eller har varit rökare. Andelen nyregistrerade med spridd lungcancer i Nationella lungcancerregistret är ungefär 50 procent [6]. Patienter med RET-fusionpositiv NSCLC utgör upp mot två procent av alla fall med NSCLC [8].
Sjukdomens svårighetsgrad	Prognosen vid lungcancer är generellt sett dålig. Cirka hälften av alla nyinsjuknade är avlidna inom ett år [9]. Den förväntade relativa 5-



	årsöverlevnaden efter diagnos är i dag cirka 20 procent i Sverige (17 % hos män; 24 % hos kvinnor) [10].	
Nuvarande behandling	Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/> Idag finns olika alternativ för läkemedelsbehandling vilka inkluderar cytostatika, immunmodulerande terapi respektive målriktad terapi. Se: Lungcancer. Nationellt vårdprogram. 2020-06-02 Version 4.0 https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/vardprogram/nationellt-vardprogram-lungcancer.pdf [10].	
Vetenskaplig dokumentation		
	LIBRETTO-001 NCT03157128 [11-13] + [16]	
Typ av studie	Fas I/II öppen, icke randomiserad, multi-kohort	
Status	Pågående	
Antal patienter	Totalt planeras 970 patienter att inkluderas enligt Clinicaltrials.gov. Vid data cut-off juni 2019 förelåg data för 105 patienter som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi och för 39 patienter som inte hade erhållit behandling mot NSCLC tidigare.	
Patientpopulation Inklusion, urval	RET-fusionpositiv NSCLC RET-fusionpositiv medullär tyreoidcancer (MTC) RET-fusionpositiv koloncancer eller annan RET-fusionpositiv cancer Såväl vuxna patienter som barn ≥ 12 år inkluderades	
Exklusion, urval	Tidigare behandling med RET- inhibitor, förekomst av annan onkogen	
Interventions- behandling	Selperkatnib p.o. 160 mg x 2 /dygn	
Jämförelsearm	Jämförelsebehandling saknas	
Resultat Primär utfallsvariabel	Vuxna patienter med RET-fusionpositiv NSCLC, tidigare behandling med platina-baserad kemoterapi n=105 ORR 64% (95% KI: 54% - 73%); 81% av dessa patienter hade ett behandlingsvar ≥ 6 månader	Vuxna patienter med RET-fusionpositiv NSCLC, som inte har behandlats tidigare n= 39 ORR 85% (95% KI: 70% - 94%); 58% av dessa patienter hade ett behandlingsvar ≥ 6 månader
Sekundär utfallsvariabel (urval)	Komplett respons 1,9 % Partiell respons 62 %	Komplett respons 0 % Partiell respons 85 %
Säkerhet	Från den pågående LIBRETTO-001-studien föreligger säkerhetsdata för 702 patienter med selperkatnib 160 mg x 2 per os. Av dessa patienter behandlades 65 % under minst 6 månader och 34 % under minst 1 år. Medianåldern var 59 år (15 - 92 år); 0,3 % var mellan 12 - 16 år; 52% var män. De flesta patienterna hade NSCLC (47%), medullär tyreoidcancer/MTC (44%) eller ickemedullär tyreoidcancer (5%). Allvarliga biverkningar noterades hos 33%: Vanligast var pneumoni $\geq 2\%$. Dödliga biverkningar förekom hos 3%; varav 3 fall med sepsis, 3 fall med hjärtstillestånd och 3 fall med andningssvikt. Behandlingsavbrott på grund av biverkningar gjordes av 5%: Anledning till detta var ökade leverenzymmer 0,7%, sepsis 0,4%, överkänslighetsreaktion 0,3%, fatigue 0,3%, och trombocytopeni 0,3%.	

ORR= Objektivt behandlingsvar (Objective response rate)

KI= konfidensintervall



<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>LIBRETTO-001 studien pågår fortfarande och enligt en översiktsartikel [12] har 253 patienter med RET-fusionpositiv NSCLC inkluderats, varav 184 patienter med tidigare platinabaserad kemoterapi, 16 med kemoterapi utan platina, 39 tidigare obehandlade och 14 patienter med icke mätbar sjukdom. Än så länge saknas information om effekten av behandlingen hos samtliga dessa patienter. När det gäller information om biverkningar så saknas tillgång till specifika biverkningar som drabbar patienter med NSCLC. Avsaknaden av kontrollbehandling försvårar bedömningen av effekten i denna studie.</p>
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<p>Läkemedel i utveckling från och med fas II, hämning av RET [14]</p> <p>Kinashämmare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pralsentinib från Blueprint Medicines, Roche har licens globalt exklusive Kina – har lämnat in ansökan till FDA i början av året, till EMA i maj 2020 för lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC hos RET-fusionpositiva patienter. Marknadsföringsstart i Europa väntad till 2021. • Sitravatinib från Mirati Therapeutics – fas III. I samarbete med BMS studeras sitravanib, i kombination med nivolumab vid icke-skivepitel NSCLC i 2:a och 3:e linjen med progress efter platinabaserad kemoterapi i kombination med checkpoint-hämmande immunterapi, mot docetaxel (SAPPHIRE/NCT 03906071). Studien förväntas vara klar i början av 2022.
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Samtidigt med ansökan om aktuell indikation har även ansökan för RET-fusionpositiv tyreoideacancer med progression efter tidigare behandling och som kräver systembehandling samt monoterapi vid avancerad RET-muterad medullär tyreoideacancer från 12 års ålder, lämnats in [2].</p> <p>Fas II [1]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 studier vid solida tumörer med RET-aktivering (LIBRETTO-001/NCT 03157128 och LIBRETTO-321/NCT04280081). • 1 studie med pediatrika patienter med RET-förändrade solida eller primära CNS-tumörer (LIBRETTO-121/NCT03899792). • 1 studie med pediatrika patienter med avancerade solida tumörer med RET-genförändringar såsom gliom, CNS-cancer, ependymom, Ewings sarkom, hepatoblastom, Langerhans cellhistiocytos, lymfom, medulloblastom, neuroblastom med flera (NCT04320888).
<p>Övrigt</p>	
<p>Det pågår en randomiserad fas III-studie (LIBRETTO-431) på 400 tidigare obehandlade patienter med avancerad eller metastaserande RET-fusionpositiv NSCLC [15]. Selperkatnib jämförs med platinabaserad (karboplatin eller cisplatin) terapi och pemetrexed med eller utan pembrolizumab. Det primära utfallsmåttet är progressfri överlevnad (PFS). De primära utfallsmåtten inkluderar total överlevnad (overall survival; OS), total responskvot (overall response rate; ORR), responsduration (DoR) samt intrakraniell ORR.</p>	



Referenser

1. AdisInsight. Selpercatinib. Springer. Hämtad 2020-07-14. Hämtad från <https://adisinsight.springer.com/drugs/800049569>
2. CHMP. Selpercatinib - EMEA/H/C/005375. Minutes of the meeting on 27-30 January 2020, Annex, B.6. START OF THE PROCEDURES TIMETABLES FOR INFORMATION. EMA. Hämtad 2020-07-14. Hämtad från https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-27-30-january-2020_en.pdf
3. Drugs@FDA. Label 2020-05-08. Retevmo. FDA. Hämtad 2020-07-14. Hämtad från https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213246s000lbl.pdf
4. FDA backs Retevmo for certain lung and thyroid cancers. The Pharma Letter 2020-05-09. Hämtad 2020-07-14. Hämtad från <https://www.thepharmaletter.com/article/fda-backs-retevmo-for-certain-lung-and-thyroid-cancers>
5. Aktuella kurser, Valutakurser. Växlingskurs – dollar (10,0358), uppdaterad 2020-07-14 kl 11:00. Forex Bank. Hämtad 2020-07-14. Hämtad från <https://www.forex.se/valuta/aktuella-kurser>
6. Nationellt kvalitetsregister för lungcancer. Lungcancer. Nationell kvalitetsrapport för 2018. September 2019. Regionalt cancercentrum, Uppsala Örebro. Hämtad 2020-07-14. Hämtad från https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/kvalitetsregister/rapport/20190909_nlcr_nationell_rapport_2018.pdf
7. Simon Ekman. Lungcancer. Internetmedicin.se 2019-05-19. Hämtad 2020-07-14. Hämtad från <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=618>
8. The ASCO Post Staff. WCLC 2019: Selpercatinib in RET Fusion–Positive NSCLC. The Asco Post. 2019-09-13. Hämtad 2020-07-14. Hämtad från <https://www.ascopost.com/news/september-2019/selpercatinib-in-ret-fusion-positive-nsclc/>
9. Vårdprogram 2010. Lungcancer. Diagnostik, behandling och uppföljning i Stockholm-Gotland regionen. Onkologiskt centrum Stockholm-Gotland. Hämtad 2020-07-14. Hämtad från http://slmf.se/wp-content/uploads/2018/08/Lungcancer_2010.pdf
10. Lungcancer. Nationellt vårdprogram. 2020-06-02 Version 4.0 Regionalt cancercentrum, Uppsala Örebro. Hämtad 2020-07-14. Hämtad från <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/varldprogram/nationellt-varldprogram-lungcancer.pdf>
11. FDA. FDA approves selpercatinib for lung and thyroid cancers with RET gene mutations or fusions. 2020 [hämtad 2020-07-15]; Hämtad från: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-selpercatinib-lung-and-thyroid-cancers-ret-gene-mutations-or-fusions>.
12. Markham, A., Selpercatinib: First Approval. Drugs, 2020. 80: p. 1119–1124.
13. Clinicaltrials.gov. NCT03157128 Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-001). 2020; Hämtad från: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157128?term=selpercatinib&draw=2&rank=>
14. Clinicaltrials.gov. NCT04194944 A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (LIBRETTO-431). 2020



[hämtat 2020-07-15]; Hämtat från:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04194944?term=selpercatinib&draw=2&rank=>

15. Pharmaprojects. Sökord: Target – ret proto-oncogene och Drug Disease – cancer, lung, non-small cell, respektive Mechanism of Action – RET tyrosine kinase inhibitor och Drug Disease – cancer, lung, non-small cell. Citeline, Info Pharma Intelligence. Hämtat 2020-07-15.

Drilon, A., et al., Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med

Författare

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Carl-Olav Stiller

Docent, överläkare i klinisk farmakologi

Läkemedelsenheten/HSF

Region Stockholm

Marie Persson

Farm lic, leg, apotekare

Författaren har lämnat jävsdeklaration.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.