



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SELPERCATINIBUM

INDICAȚIE: în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații RET

Data depunerii dosarului

15.12.2025

Numărul dosarului

90355

Recomandare: actualizarea protocolului terapeutic prin adăugarea unei noi linii de tratament, respectiv tratament de primă linie al adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații RET



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: SELPERCATINIBUM

1.2. DC: Retsevmo 40 mg comprimate filmate

Retsevmo 80 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L01EX22

1.4 Data eliberării primei APP: 11 februarie 2021

1.5. Deținătorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V., Olanda

1.6. Tip DCI: cunoscută cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrație	40 mg; 80 mg
Calea de administrare	administrare pe cale orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blist. PVC/Al/OPA/Al x 56 compr. film. pentru conc. de 40 mg cutie cu blist. PVC/Al/OPA/Al x 56 compr. film. pentru conc. de 80 mg

1.8. Preț conform O.M.S nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 223/23.03.2026:

Medicament	Retsevmo 40 mg comprimate filmate	Retsevmo 80 mg comprimate filmate
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	4.371,75 lei	8.634,65 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	78,066 lei	154,19 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Retsevmo în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații RET.

Doze și mod de administrare

Doza

Tratamentul cu Retsevmo trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în utilizarea terapiei antineoplazice.

Testul de determinare a statusului RET

Prezența unei mutații RET trebuie confirmată printr-un test validat înainte de inițierea tratamentului cu Retsevmo.

Doza recomandată de Retsevmo în funcție de greutatea corporală este:



- mai puțin de 50 kg: 120 mg de două ori pe zi.

- 50 kg sau peste: 160 mg de două ori pe zi.

Dacă pacientul are vărsături după administrarea dozei sau uită să ia o doză, trebuie instruit să administreze următoarea doză la ora programată; nu trebuie luată o doză suplimentară.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Doza curentă de selpercatinib trebuie redusă cu 50% în cazul administrării concomitente cu un inhibitor puternic al CYP3A. Dacă se întrerupe tratamentul cu inhibitorul CYP3A, doza de selpercatinib trebuie crescută (după un interval echivalent cu 3-5 timpi de înjumătățire plasmatică a inhibitorului) până la doza utilizată înainte de începerea administrării inhibitorului.

Mod de administrare

Retsevmo este indicat pentru administrare pe cale orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, pentru a asigura un efect constant (pacienții nu trebuie să mestecă, zdrobească sau să rupă comprimatele înainte de înghițire) și pot fi administrate împreună cu sau fără alimente. În caz de dificultăți la înghițirea comprimatelor mai mari întregi, pacienții pot lua în considerare administrarea mai multor comprimate cu concentrație mai mică pentru a obține doza necesară.

Pacienții trebuie să administreze dozele la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Retsevmo trebuie administrat în timpul unei mese dacă este utilizat concomitent cu un inhibitor de pompă de protoni.

Retsevmo trebuie administrat cu 2 ore înainte sau cu 10 ore după administrarea unui antagonist al receptorilor H2.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de vârstă.

În general, nu au fost observate diferențe între pacienții cu vârsta ≥ 65 ani și pacienții mai tineri din punct de vedere al incidenței evenimentelor adverse apărute pe durata tratamentului sau al eficacității tratamentului cu selpercatinib.

Datele disponibile de la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani sunt limitate.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu există date provenite de la pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau de la pacienții care efectuează ședințe de dializă.

Insuficiență hepatică

Este important ca pacienții cu insuficiență hepatică să fie atent monitorizați. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu forme ușoare (scor Child-Pugh clasa A) sau moderate (scor Child-Pugh clasa B) de insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh clasa C) trebuie tratați cu doza de 80 mg de selpercatinib de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

Retsevmo este destinat utilizării în tratamentul pacienților care prezintă CTM cu mutație RET și cancer tiroidian cu fuziunea genei RET, cu vârste începând de la 12 ani.

În CTM pozitiv pentru mutația RET și în cancer tiroidian cu fuziunea genei RET, există foarte puține date disponibile de la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Pacienții trebuie tratați cu doze stabilite în funcție de greutatea corporală. Pe baza rezultatelor unui studiu preclinic, cartilajele de creștere deschise la pacienții adolescenți trebuie monitorizate. Întreruperea administrării dozelor sau oprirea tratamentului trebuie luate în considerare pe baza severității oricăror anomalii ale cartilajelor de creștere și a unei evaluări individuale risc-beneficiu.

PRECIZĂRI SETS

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Eli Lilly România SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse pentru medicamentul cu DCI SELPERCATINIBUM și DC Retsevmo 40 mg comprimate filmate, Retsevmo 80 mg comprimate filmate, pentru indicația *“Retsevmo în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații RET”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare: *„Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate”*. Compania solicită adăugarea unei noi linii de tratament, respectiv linia 1 de tratament pentru adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste cu cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații RET, în cadrul indicației rambursate condiționat *“Selpercatinibum în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, care prezintă cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații RET și care necesită terapie sistemică după tratamentul anterior cu cabozantinib și/sau vandetanib”*.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 386 cod (L01EX22): DCI SELPERCATINIBUM^{*)}

^{*)} Introdus prin O. nr. 2.039/2.016/2025 de la data de 8 ianuarie 2026.

I. Indicații (fac obiectul unui contract cost volum):

B. CANCER TIROIDIAN

Indicație terapeutică: *Selpercatinibum în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, care prezintă cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații RET și care necesită terapie sistemică după tratamentul anterior cu cabozantinib și/sau vandetanib.*

II. CRITERII DE INCLUDERE:

Testul de determinare a statusului RET: *Prezența unei mutații (CTM) sau a unei fuziuni a genei RET trebuie confirmată printr-un test validat înainte de inițierea tratamentului cu Selpercatinib.*

2. Pacienți cu cancer tiroidian medular (CTM) avansat care:

- Prezintă mutații/fuziuni ale genei RET
- Au primit anterior terapie sistemică cu cabozantinib și/sau vandetanib
- Vârsta \geq 12 ani
- ECOG PS 0-2

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE:

Doza recomandată de Selpercatinib în funcție de greutatea corporală este:

- mai puțin de 50 kg: 120 mg de două ori pe zi.
- 50 kg sau peste: 160 mg de două ori pe zi.

Selpercatinib este indicat pentru administrare orală.

V. Monitorizarea tratamentului:

Dacă pacientul are vărsături după administrarea dozei sau uită să ia o doză, trebuie instruit să administreze următoarea doză la ora programată; nu trebuie luată o doză suplimentară.

Doza curentă de Selpercatinib trebuie redusă cu 50% în cazul administrării concomitente cu un inhibitor puternic al CYP3A. Dacă se întrerupe tratamentul cu inhibitorul CYP3A, doza de selpercatinib trebuie crescută (după un interval echivalent cu 3 - 5 timpi de înjumătățire plasmatică a inhibitorului) până la doza utilizată înainte de începerea administrării inhibitorului.

Ajustarea dozelor

Gestionarea anumitor reacții adverse poate impune întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor. Modificările dozei de Selpercatinib sunt prezentate rezumativ în tabelul 1.

Tabelul 1. Reduceri ale dozelor recomandate de Selpercatinib în caz de apariție a reacțiilor adverse, în funcție de greutatea corporală

Modificarea dozei	Adulți și adolescenți cu greutatea corporală ≥ 50 kg	Adulți și adolescenți cu greutatea corporală < 50 kg
Doza inițială	160 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	120 mg pe cale orală de 2 ori pe zi
Prima reducere a dozei	120 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	80 mg pe cale orală de 2 ori pe zi
A doua reducere a dozei	80 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	40 mg pe cale orală de 2 ori pe zi
A treia reducere a dozei	40 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	Nu se aplică

Grupe speciale de pacienți:

1. Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de vârstă.

În general, nu au fost observate diferențe între pacienții cu vârsta ≥ 65 ani și pacienții mai tineri din punct de vedere al incidenței evenimentelor adverse apărute pe durata tratamentului sau al eficacității tratamentului cu Selpercatinib. Datele disponibile de la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani sunt limitate.

2. Insuficiență de organ

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Nu există date provenite de la pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau de la pacienții care efectuează ședințe de dializă.

Insuficiență hepatică

Este important ca pacienții cu insuficiență hepatică să fie atent monitorizați. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu forme ușoare (scor Child-Pugh clasa A) sau moderate (scor Child-Pugh clasa B) de insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh clasa C) trebuie tratați cu doza de 80 mg de Selpercatinib de două ori pe zi.

3. Copii și adolescenți

Retsevmo nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani.

Răspunsul terapeutic

Răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii clinice, prin metode clinice sau imagistice (CT sau RMN sau PET). La pacienții care prezintă semne de progresie imagistică, prin evaluarea balanței beneficii-riscuri, medicul poate continua tratamentul, atâta timp cât se consideră că pacientul are un beneficiu clinic.

VI. DURATA TRATAMENTULUI:

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii, deces sau până la apariția toxicității inacceptabile.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la:

- Eșecul tratamentului (pacienți cu progresie radiologică, în absența beneficiului clinic)
- Efecte secundare (toxice) nerecuperate
- Decizia medicului

- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

VIII. MEDICI PRESCRIPTORI:



Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Această indicație rambursată condiționat în prezent, a fost autorizată prin Decizia de punere în aplicare a Comisiei nr C(2021)1034 (final) /11.02.2021. Ulterior, prin Decizia de punere în aplicare a Comisiei nr. C(2022)6481 (final)/02.09.2022, indicația pentru CTM a medicamentului Retsevmo a fost extinsă pentru a include tratamentul de primă linie al adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu cancer tiroidian medular (CTM) avansat, cu mutații RET, aceasta fiind și solicitarea companiei privind prezenta evaluare. Indicația completă aprobată pentru medicamentul Retsevmo, care acoperă mai multe linii de tratament în CTM este: *“Retsevmo în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații RET”*.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[...]*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redate în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	<i>Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.</i>
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	<i>Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.</i>
3.	Analiza de impact financiar	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”

2. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/**inclusiunea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.**”

2.1 Crearea adresabilității pentru pacienți

Cancerul tiroidian poate fi împărțit în 4 tipuri principale: papilar, folicular, medular și anaplastic. Dintre acestea, cancerul tiroidian medular (CTM) este un subtip rar, reprezentând aproximativ 3%-5% din toate cancerurile tiroidiene. Cancerul tiroidian medular este o tumoră malignă neobișnuită care apare din celulele parafoliculare producătoare de calcitonină (celulele C) ale tiroidei. Datele epidemiologice solide specifice pentru CTM sunt limitate.

La adulți, CTM apare sporadic în 70%–80% din cazuri și ca formă familială în aproximativ 25% din cazuri. În pediatrie, etiologia este inversată, majoritatea cazurilor fiind de natură familială, iar o minoritate fiind sporadice. Mutațiile punctiforme, inserțiile sau delețiile genei RET sunt prezente în majoritatea CTM, atât în formele familiale (de exemplu, neoplazia endocrină multiplă – MEN – și alte sindroame familiale de CTM), cât și în cazurile sporadice. Se estimează că 65%–90% dintre CTM sporadice conțin mutații RET.

RET este o tirozin-kinază receptor esențială pentru dezvoltarea sistemului nervos enteric și a rinichilor. Alterările genetice ale RET au fost implicate în patogeneza mai multor tipuri de cancer la om, inclusiv NSCLC, canceruri tiroidiene slab diferențiate și CTM.

RET poate deveni activ oncogenic prin două mecanisme principale:

1. Rearanjamente cromozomiale, care produc proteine hibride oncogenice localizate citoplasmatic, în care domeniul kinazic RET fuzionează cu domeniul de dimerizare al unei proteine partenere, ducând la activitate constitutivă independentă de ligand.
2. Mutații punctiforme, inserții sau deleții, care activează direct sau indirect activitatea kinazică a proteinei.

Mutațiile punctiforme, inserțiile sau delețiile ale RET sunt prezente în majoritatea CTM.

Deși rata globală de supraviețuire la 10 ani pentru pacienții cu CTM este relativ ridicată (75%–85%), evoluția clinică este foarte heterogenă, variind de la tumori indolente, care pot rămâne neschimbate ani de zile, până la canceruri agresive asociate cu mortalitate ridicată. Supraviețuirea scade însă în cazul bolii local invazive sau local avansate.

CTM nu este sensibil la iod radioactiv și deși chirurgia poate fi curativă pentru aproximativ 85% dintre pacienții care se prezintă cu boală localizată, recurența apare la până la 50% dintre pacienți după intervenție chirurgicală. Boala recurentă local este tratată prin reintervenție chirurgicală și/sau radioterapie externă. Cu toate acestea, aceste tratamente sunt asociate cu morbiditate semnificativă și adesea nu sunt curative.

CTM metastatic este considerat incurabil, iar pacienții cu metastaze la distanță au o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 38% după diagnosticul inițial. Metastazele la distanță reprezintă principala cauză de deces la

pacienții cu CTM. Mutațiile oncogene RET apar în majoritatea CTM, inclusiv în peste 90% dintre formele ereditare și în 50%-60% dintre CTM sporadice.

Copiii și adolescenții cu CTM sunt tratați similar adulților: tiroidectomie inițială, urmată de reintervenție chirurgicală, radioterapie sau terapie sistemică în caz de recurență.

Inhibitorii multikinazici neselectivi (MKI) vandetanib și cabozantinib sunt aprobați pentru tratamentul pacienților cu CTM local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți și, în cazul vandetanibului, și la copii peste 5 ani, indiferent de statusul mutației RET și de tratamentele anterioare.

Cabozantinib și vandetanib au demonstrat rate de răspuns tumoral de 28% și respectiv 45% și îmbunătățiri ale supraviețuirii fără progresie (PFS) comparativ cu placebo de 7,2 și respectiv 11,2 luni; niciunul dintre medicamente nu a demonstrat un beneficiu în supraviețuirea globală (OS).

Pacienții cu CTM avansat cu mutație RET au prognostic nefavorabil și există o nevoie medicală semnificativă neacoperită pentru tratamentul acestei patologii.

DCI Selpercatinibum, un inhibitor puternic și înalt selectiv al receptorului tirozin kinazic codificat de gena RET (rearranged during transfection, rearanjată în timpul transfecției), a fost autorizat de Comisia Europeană inițial prin decizia nr. C(2021)1034 (final)/11.02.2021, ca monoterapie pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, care prezintă cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații RET și care necesită terapie sistemică după tratamentul anterior cu cabozantinib și/sau vandetanib. Ulterior, prin Decizia de punere în aplicare a Comisiei nr. C(2022)6481 (final)/02.09.2022, indicația pentru CTM a medicamentului Retsevmo a fost extinsă pentru a include tratamentul de primă linie al pacienților cu cancer tiroidian medular avansat cu mutații RET.

Selpercatinib este un inhibitor puternic și înalt selectiv al receptorului tirozin kinazic codificat de gena RET (rearranged during transfection, rearanjată în timpul transfecției). Selpercatinib a inhibat RET de tip sălbatic și numeroase izoforme RET cu mutații, precum și VEGFR1 și VEGFR3, concentrațiile inhibitorii 50% (CI50) variind între 0,92 nM și 67,8 nM. În alte teste enzimatiche, selpercatinib a inhibat, de asemenea, FGFR 1, 2 și 3 la concentrații mai mari, însă realizabile din punct de vedere clinic. În cadrul unui test de evaluare a afinității de legare la concentrația de 1 μM de selpercatinib, a fost observată o activitate antagonică cu afinitate semnificativă (>50%) pentru transportorul 5-HT (de serotonină) (70,2% antagonism) și pentru receptorul α2C adrenergic (51,7% antagonism). Concentrația de 1 μM este de aproximativ 7 ori mai mare decât concentrația plasmatică maximă a fracției nelegate la administrarea dozei eficiente de selpercatinib. Anumite mutații punctiforme la nivelul genei RET sau rearanjări cromozomiale implicând fuziuni în cadru (in-frame) ale RET cu diverse alte gene pot avea ca rezultat proteine de fuziune RET chimerice activate constitutiv, care au potențial oncogen prin stimularea proliferării liniilor celulare tumorale. În cadrul studiilor in vitro și in vivo pe modele tumorale, selpercatinib a demonstrat activitate antitumorală la nivelul celulelor ce exprimă proteina RET activată constitutiv în urma fuziunilor și mutațiilor genice, printre care CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M

și RET M918T. În plus, selpercatinib a demonstrat activitate antitumorală la șoarecii cu xenogrefe intracraniene derivate din tumora cu fuziune RET a unui pacient.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Retsevmo a fost evaluată la pacienți adulți cu NSCLC avansat și cancer tiroidian, pozitive pentru fuziunea RET, alte tumori solide pozitive pentru fuziunea genei RET, precum și la pacienți adulți și adolescenți care prezintă CTM cu mutații RET, în cadrul unui studiu clinic de fază 1/2, multicentric, deschis, cu un singur braț: studiul LIBRETTO-001. Eficacitatea Retsevmo în CTM cu mutații RET a fost confirmată studiul LIBRETTO-531 de fază 3 (Cancer tiroidian medular (CTM) cu mutații RET netratat anterior cu vandetanib și cabozantinib).

Cancer tiroidian medular (CTM) cu mutații RET netratat anterior cu vandetanib și cabozantinib

LIBRETTO-531

Eficacitatea Retsevmo în CTM cu mutații RET a fost confirmată în studiul LIBRETTO-531, un studiu de fază 3 multicentric, randomizat, deschis, comparator, care a comparat selpercatinib cu cabozantinib sau vandetanib la alegerea medicului, la pacienții cu CTM cu mutații RET progresiv, avansat, netratat anterior cu inhibitor de kinază. Au fost eligibili pacienții adulți sau adolescenți cu CTM confirmat histologic, inoperabil, avansat local sau metastazat, fără tratament anterior cu inhibitor de kinază. Pacienții au utilizat 160 mg selpercatinib de două ori pe zi (doza inițială) sau cabozantinib (140 mg o dată pe zi) sau vandetanib (300 mg o dată pe zi), la alegerea medicului. Pacienții au fost stratificați în funcție de mutația RET (M918T comparativ cu altele) și de tratamentul dorit, dacă au fost randomizați pentru a controla brațul (cabozantinib comparativ cu vandetanib). Principalul parametru al rezultatului privind eficacitatea a fost SFP conform RECIST 1,1 evaluată de către BICR. Rezultatele secundare cheie privind eficacitatea au inclus supraviețuirea fără eșecul tratamentului (SFET) și tolerabilitatea comparativă, iar alte rezultate secundare privind eficacitatea au inclus OS și RRG/DOR, evaluate de către BICR.

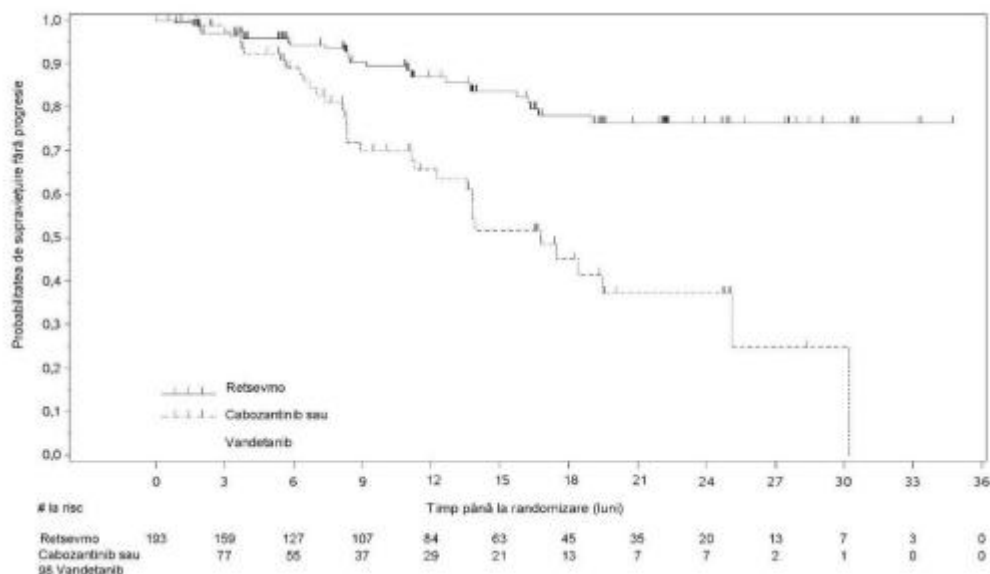
Dintre cei 291 pacienți înrolați și randomizați pentru a forma populația ITT din studiul LIBRETTO531, 193 au fost randomizați în brațul de tratament cu selpercatinib și 98 au fost randomizați în brațul de control. Dintre cei 98 de pacienți randomizați în brațul de control, 73 au fost stratificați în grupul cu cabozantinib și 25 au fost stratificați în grupul cu vandetanib. Vârsta mediană a pacienților din populația ITT a fost de 55 ani (interval: 12 până la 84 ani). 37,1% dintre pacienți au fost femei. 69,4% dintre pacienți au fost caucazieni, 27,7% asiatici, 2,9% au fost de culoare. Majoritatea pacienților (77%) au avut boală metastatică la înrolare. Statusul de performanță ECOG a fost raportat ca 0-1 (98,3%) sau 2 (1%). Cea mai frecventă mutație a fost M918T (62,5%). Studiul și-a îndeplinit obiectivul principal de îmbunătățire a SFP la populația ITT. Rezultatele privind eficacitatea pentru populația ITT sunt prezentate pe scurt în Tabelul 1 și Figura 1.

Tabelul 1 LIBRETTO-531: Rezumatul datelor de eficacitate (evaluarea BICR, populația ITT)

	Selpercatinib	Control (chimioterapie pemetrexed Control (Cabozantinib sau Vandetanib)
Supraviețuire fără progresie	N = 193	N = 98
Mediana [luni] (Î 95%)	NE (NE, NE)	16,76 (12,22, 25,10)
Risc relativ (Î 95%)	0,280 (0,165, 0,475)	
Valoarea p log rank stratificată	p <0,0001	
Rata SFP la 30 luni (%) Î 95%	76,4 (66,5, 83,8)	24,8 (6,9, 48,3)
Supraviețuire fără eșecul tratamentului*	N= 193	N=98
Mediana [luni] (Î 95%)	NE (NE, NE)	13,93 (11,27, 25,10)
Risc relativ (Î 95%)	0,254 (0,153, 0,423)	
Valoarea p log rank stratificată	p <0,0001	
Rata SFET la 30 luni (%) Î 95%	75,8 (65,9, 83,2)	25,3 (7,2, 48,8)
Răspuns obiectiv (RC + RP)		
% (Î 95%)	69,4 (62,4, 75,8)	38,8 (29,1, 49,2)
Răspuns complet n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Răspuns parțial n (%)	111 (57,5)	34(34,7)
Durata răspunsului *		
Mediana [luni] (Î 95%)	NE (NE, NE)	16,56 (10,41, NE)
Procentul de pacienți (%) cu durata răspunsului		
24 luni (Î 95%)	79,1 (66,9, 87,2)	NE (NE, NE)

Î = interval de încredere, RC = răspuns complet, NE= nu se poate estima (not estimable), RP = răspuns parțial
 *Supraviețuirea fără eșecul tratamentului este definită ca timpul de la randomizare până la prima apariție a progresiei radiografice documentate a bolii conform RECIST 1.1 sau a toxicității inacceptabile care duce la întreruperea tratamentului, așa cum a fost evaluată de investigator, sau deces din orice cauză. #Durata mediană a monitorizării a fost de 11,14 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 5,62, 16,62) în brațul de tratament cu selpercatinib și de 12,81 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 6,34, 15,51) în brațul de control. Data limită a datelor: 22 mai 2023

Figura 1. LIBRETTO-531: Graficul Kaplan-Meier al supraviețuirii fără progresia bolii (evaluare BICR, populația ITT)



La momentul analizei primare a SFP, au fost observate 18 evenimente SG în cele două brațe. La populația ITT, SG RR a fost de 0,374 ([ÎI 95%: 0,147; 0,949]). Rata de cenzură a fost de 95,9% în brațul cu selpercatinib și de 89,8% în brațul de control.

Tolerabilitatea comparativă a fost evaluată la 242 pacienți (brațul selpercatinib, N=161; brațul de control, N=81). Brațul cu selpercatinib a avut o proporție semnificativ statistic mai mică de timp în timpul tratamentului în care pacienții au raportat "un efect secundar ridicat deranjant" (8%) decât brațul de control (24%) (ÎI 95%: -23%, -10%, p<0,0001), așa cum a fost evaluat prin evaluarea funcțională a terapiei împotriva cancerului la punctul GP5 răspuns 3 "Destul de puțin" sau 4 "Foarte mult".

LIBRETTO-001

Din cei 324 de pacienți care prezentau CTM cu mutații RET înrolați în LIBRETTO-001, 143 nu au fost tratați anterior cu cabozantinib și vandetanib. Dintre aceștia, 116 nu au fost tratați anterior cu alt tratament sistemic și 27 au utilizat anterior alt tratament sistemic. În rândul pacienților care nu au fost tratați cu cabozantinib și vandetanib, vârsta mediană a fost de 57 de ani (interval între 15 și 87 de ani). 2 pacienți (1,4%) aveau vârsta < 18 ani. 58 % dintre pacienți au fost de sex masculin. 86,7% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 5,6% de rasă mongoloidă, 1,4% de rasă negroidă. Majoritatea pacienților (97,9%) au avut boală în stadiul metastazat la înrolare. Statusul de performanță ECOG a fost raportat ca 0-1 (95,9%) sau 2 (4,2%). Cea mai frecventă mutație a fost M918T (60,1 %), urmată de mutații ale cisteinei din domeniul extracelular (23,8%). Rezultatele cu privire la eficacitate pentru pacienții cu CTM cu mutații RET care nu au fost tratați anterior cu cabozantinib și vandetanib sunt rezumate în Tabelul 2.

Tabelul 2 LIBRETTO-001: Răspunsul obiectiv și durata răspunsului

	Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC
N	143
Răspuns obiectiv (RC + RP)	N = 129
% (Î 95%)	82,5 (75,3, 88,4)
Răspuns complet n (%)	34 (23,8)
Răspuns parțial n (%)	84 (58,7)
Durata răspunsului (luni) *	
Valoarea mediană, Î 95%	NE (51,3, NE)
Procentul de pacienți (%) cu durata răspunsului	87,5 (75,5, 93,8)
12 luni (Î 95%)	91,4 (84,6, 95,3)
24 luni (Î 95%)	84,1 (75,9, 89,7)

Î = interval de încredere, RC = răspuns complet, NE = nu se poate estima (not estimable), RP = răspuns parțial *Durata mediană a urmăririi a fost de 39,4 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 32,3; 45,4) Data limită a datelor: 13 ianuarie 2023.

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente ($\geq 1,0\%$) RAM grave (reacții adverse asociate cu administrarea medicamentului) sunt pneumonie (5,3%), hemoragie (2,4%), dureri abdominale (2,1%), scădere a sodiului seric (2,40%), diaree (1,5%), hipersensibilitate (1,4%), vărsături (1,3%), creștere a valorilor creatininei în sânge (1,3%), febră (1,3%), infecții ale tractului urinar (1,3%), creștere a valorilor alaninaminotransferazei (ALT) (1,0%) și creștere a valorilor aspartat-aminotransferazei (AST) (1,0%). Oprirea definitivă a administrării Retsevmo din cauza evenimentelor adverse survenite pe durata tratamentului, indiferent de cauza atribuită, a fost înregistrată la 8,8% dintre pacienți. Cele mai frecvente RA soldate cu oprirea definitivă a tratamentului (3 sau mai mulți pacienți) au fost creștere a valorilor ALT (0,7%), fatigabilitate (0,5%), creștere a valorilor AST (0,4%), creștere a valorii bilirubinei din sânge (0,3%), pneumonie (0,3%), trombocitopenie (0,3%), hemoragie (0,3%) și hipersensibilitate (0,3%).

2.2 Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Retsevmo este rambursat pentru indicația de la punctul.1.9, ca tratament de primă linie, în 14 state: Austria, Belgia, Cipru, Cehia, Franța, Germania, Italia, Marea Britanie, Luxemburg, Olanda, Slovenia, Spania, Suedia, Ungaria.

Evaluări internaționale prezentate în scop informativ

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 24 Aprilie 2024, a acordat un beneficiu terapeutic important și a emis un aviz favorabil pentru rambursare pentru medicamentul Retsevmo indicat în monoterapie în tratamentul de primă linie al pacienților adulți și al adolescenților cu vârsta de la 12 ani cu cancer medular tiroidian avansat care prezintă mutația genei RET.

În prima linie de tratament, RETSEVMO (selpercatinib) reprezintă un progres terapeutic comparativ cu vandetanib sau cabozantinib, datorită eficacității superioare în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie și unui profil de siguranță favorabil.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform raportului NICE TA1039 (12 februarie 2025), selpercatinib este recomandat pentru tratamentul cancerului tiroidian medular avansat cu mutație RET la pacienții ≥ 12 ani, numai dacă boala nu a fost tratată anterior cu un medicament oncologic țintit și compania furnizează medicamentul conform aranjamentului comercial.

Pacienții pot fi supuși tiroidectomiei parțiale sau totale înainte de tratament. Tratamentele uzuale includ cabozantinib și cea mai bună îngrijire de susținere pentru cei care nu pot primi cabozantinib.

Dovezile companiei pentru selpercatinib au provenit din studiul cu un singur braț de fază 1 și 2, LIBRETTO-001. Compania a menționat, de asemenea, studiul de fază 3, LIBRETTO-531, care a comparat selpercatinib cu cabozantinib sau vandetanib la pacienți cu cancer tiroidian medular local avansat sau metastatic, netratat, cu o modificare RET, însă datele din LIBRETTO-531 erau prea imature la momentul respectiv pentru a fi utilizate în evaluare. Ambele studii au inclus adulți, însă persoanele cu vârsta de 12 ani și peste au putut fi incluse dacă acest lucru era permis de autoritățile de reglementare locale.

Comparațiile indirecte sugerează că selpercatinib crește supraviețuirea fără progresie (PFS) și supraviețuirea globală (OS) față de cabozantinib și față de cea mai bună îngrijire de susținere, cu rezultate semnificative statistic.

Estimările privind cost-eficacitatea se situează sub pragul considerat acceptabil de către NICE pentru utilizarea resurselor sistemului NHS, astfel încât selpercatinib este aprobat ca opțiune pentru tratamentul cancerului tiroidian medular avansat cu mutație a genei RET, la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, netratați anterior cu un medicament oncologic țintit.

SMC - Scottish Medical Consortium

Conform raportului de evaluare nr. SMC2732/09.05.2025 publicat pe website-ul SMC, selpercatinib este acceptat pentru utilizare restricționată în cadrul NHS Scotland pentru indicația: în monoterapie pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste diagnosticați cu cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutație a genei RET.

Restricția SMC: este destinat pacienților care necesită tratament sistemic și care nu au primit anterior terapie sistemică.

Această recomandare se aplică doar în contextul existenței unui acord aprobat de tip Patient Access Scheme (PAS) aprobat de NHS Scotland, care să asigure rezultatele de cost-eficacitate pe baza cărora a fost luată decizia, sau în condițiile unui preț egal sau mai mic decât cel din PAS.

IQWIG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Concluzia raportului de evaluare A25-71 /08.10.2025 a fost că beneficiul suplimentar al terapiei cu selpercatinib, utilizat ca tratament de primă linie pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații RET, față de terapia de comparație adecvată reprezentată de vandetanib sau cabozantinib, este considerabil.

Pentru evaluarea beneficiului suplimentar, au fost utilizate rezultatele studiului randomizat controlat LIBRETTO-531, care compară selpercatinib cu cabozantinib sau vandetanib, fiecare administrat în monoterapie. În studiu au fost incluși pacienți cu vârsta de cel puțin 12 ani cu CTM cu mutație RET inoperabil, local avansat și/sau metastatic, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de kinază în stadiul avansat sau metastatic al bolii. Pacienții cu histologie mixtă au putut participa dacă CTM reprezenta histologia dominantă.

În ansamblu, efectele pozitive ale selpercatinib depășesc clar efectele negative la pacienții cu CTM avansat cu mutație RET. Rezultatele arată în special un indiciu de beneficiu suplimentar considerabil pentru supraviețuirea globală, îmbunătățiri consistente în ceea ce privește calitatea vieții, ameliorarea simptomelor raportate de pacienți, profil de siguranță mai favorabil pentru majoritatea reacțiilor adverse. Efectele negative observate pentru câteva reacții adverse specifice nu pun sub semnul întrebării amploarea considerabilă a beneficiului suplimentar.

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

La data de 20 Noiembrie 2025, G-BA a emis o decizie privind beneficiul terapeutic suplimentar considerabil al monoterapiei cu Retsevmo, utilizat ca primă linie pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații RET, față de terapia de comparație adecvată reprezentată de vandetanib sau cabozantinib. Conform rezultatelor studiului controlat LIBRETTO-531, terapia cu selpercatinib a demonstrat: o îmbunătățire majoră a supraviețuirii, îmbunătățirea simptomelor, îmbunătățirea calității vieții, mai puține reacții adverse severe, față de terapia cu vandetanib sau cabozantinib.

Calculul costului terapiei – prezentat în scop informativ

Conform RCP Retsevmo, doza recomandată de Retsevmo în funcție de greutatea corporală este:

- mai puțin de 50 kg: 120 mg de două ori pe zi.

- 50 kg sau peste: 160 mg de două ori pe zi.

Pentru pacienți cu greutatea corporală mai mică de 50 kg:

Costul terapiei cu Retsevmo 40 mg comprimate filmate pentru o perioadă de 12 luni= 365 zile x 6 cp./zi X PAM=
365 zile x 6 cp./zi x 78,066 lei = 170.964,54 lei

Pentru pacienți cu greutatea corporală mai mare de 50 kg:

Costul terapiei cu Retsevmo 80 mg comprimate filmate pentru o perioadă de 12 luni= 365 zile x 4 cp./zi X PAM=
365 zile x 4 cp./zi x 154,19 lei = 225.117,4 lei.

3. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI SELPERCATINIBUM și DC Retsevmo 40 mg comprimate filmate, Retsevmo 80 mg comprimate filmate**, pentru indicația „Retsevmo în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații RET”, ca tratament de primă linie, întrunește criteriile de adăugare în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 386 cod (L01EX22): DCI SELPERCATINIBUM^{*)}, respectiv includerea în cadrul indicației terapeutice rambursate pentru cancerul tiroidian medular (CTM) a unei noi linii de tratament: tratament de primă linie al adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații RET.

Referințe bibliografice:

1. HAS RETSEVMO 40 mg et 80 mg,
2. EPAR Retsevmo INN selpercatinib
3. NICE Selpercatinib for advanced thyroid cancer with RET alterations untreated with a targeted cancer drug in people 12 years and over
4. SMC selpercatinib-retsevmo-final-may-2025-amended-040625-for-website.pdf
5. IQWIG A25-71 - Selpercatinib - Kurzfassung - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.1
- 6 G-BA. Beschluss
7. Decizia dec 150524 ro.pdf
8. Decizia dec 156723 ro.pdf
9. RCP Retsevmo, INN-selpercatinib

Raport finalizat în data de: 07.04.2026

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu