



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, care prezintă cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații RET și care necesită terapie sistemică după tratamentul anterior cu cabozantinib și/sau vandetanib*

Data depunerii dosarului

14.06.2021

Numărul dosarului

10991

PUNCTAJ: 72



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Selpercatinibum
1.2. DC: Retsevmo 40 mg; 80 mg capsule
1.3 Cod ATC: L01EX22
1.4 Data eliberării APP: 11 februarie 2021
1.5. Deținătorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V., Olanda
1.6. Tip DCI: nou
1.7. Forma farmaceutică: c

Forma farmaceutică	capsule	
Concentrație	40 mg	80 mg
Calea de administrare	orală	
Mărimea ambalajului	Cutie x 56 capsule Cutie x 60 capsule	Cutie x 60 capsule Cutie x 112 capsule

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Medicament	Retsevmo 40 mg		Retsevmo 80 mg	
	Cutie x 56 cps	Cutie x 60 cps	Cutie x 60 cps	Cutie x 112 cps
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	13321,41	14267,87	28464,89	53073,08
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	237,88	237,80	474,41	473,87

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: Retsevmo 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.

Doze și mod de administrare

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

Testul de determinare a statusului RET

Prezența unei fuziuni a genei *RET* (la pacienți cu NSCLC și cancer tiroidian non-medular) sau mutații *RET* (la pacienți cu CTM) 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.

Capsulele trebuie înghițite întregi (pacienții nu trebuie să deschidă, zdrobească sau mestece capsulele înainte de înghițire) și pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

Pacienții trebuie să administreze dozele la aproximativ aceeași oră zi de zi. Retsevmo trebuie administrat cu ocazia 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 ai 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 atenți la 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 nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani.

Nu sunt disponibile date de la copii sau adolescenți cu NSCLC sau cancer tiroidian cu fuziunea genei RET.

Retsevmo este destinat utilizării în tratamentul pacienților care prezintă CTM cu mutație RET, cu vârste începând de la 12 ani. În CTM pozitiv pentru mutația 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, cartilagiile de creștere deschise la pacienții adolescenți trebuie monitorizate. Întreruperea sau discontinuarea dozei trebuie luată în considerare pe baza severității oricăror anomalii ale cartilagiilor de creștere și a unei evaluări individuale risc-beneficiu.

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Eli Lilly România, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI SELPERCATINIBUM și DC RETSEVMO, pentru indicația terapeutică „*Retsevmo 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*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

Ghidurile ESMO 2022 referitoare la tratamentul cancerului tiroidian medular avansat/metastatic (MTC) – terapie sistemică

În 2020, au fost aprobați de EMA și FDA doi inhibitori selectivi de RET pentru tratamentul MTC avansat/metastatic care prezintă o mutație RET.

Selpercatinib

În mai 2020, FDA a autorizat prin procedură accelerată selpercatinibul pentru tratamentul pacienților adulți și pediatrici cu vârsta ≥ 12 ani cu MTC avansat sau metastatic, cu mutație RET, care necesită terapie sistemică. În decembrie 2020, EMA a aprobat medicamentul pentru MTC avansat la pacienții cu vârsta ≥ 12 ani, dar numai după tratamentul anterior cu cabozantinib sau vandetanib sau cu ambele.

Aprobările ambelor agenții au fost acordate pe baza efectelor importante din punct de vedere clinic asupra ORR (ratei de răspuns obiectiv) într-un studiu clinic multicentric, deschis, cu mai multe cohorte (LIBRETTO-001, NCT03157128) înregistrate la pacienții cu tumori solide cu mutații RET.

Eficacitatea pentru MTC cu mutații RET avansat sau metastatic a fost investigat la adulți, copii și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani). În cazul a 55 de pacienți al căror MTC fusese deja tratat cu cabozantinib, vandetanib sau cu ambele, ORR a fost de 69% (95% CI, 55% - 81%), iar 76% dintre pacienții au avut răspunsuri cu durată ≥ 6 luni. În cazul unui număr de 88 de pacienți cu MTC cu mutații RET, naivi la tratamentul cu vandetanib și cabozantinib, ORR a fost de 73% (95% CI, 62% - 82%) și 61% dintre răspunsuri au avut o durată de 6 luni. Selpercatinibul a prezentat activitate pe parcursul studiului de cohortă indiferent de genotipul mutației RET.

Pralsetinib

Pralsetinib este a doilea inhibitor selectiv de RET kinază, care a fost autorizat pentru tratamentul MTC avansat sau metastatic cu mutații RET. În decembrie 2020, FDA a autorizat prin procedură accelerată pralsetinib pentru tratamentul pacienților adulți și copii cu vârsta ≥ 12 ani cu MTC avansat sau metastatic cu mutații RET, care necesită terapie sistemică. Aprobarea s-a bazat pe efectele clinice importante observate cu pralsetinib în studiul ARROW

(NCT03037385), un studiu multicentric, deschis, multicohortă, realizat la pacienții adulți cu tumori de tipuri variate, cu mutații RET.

Eficacitatea pentru tratamentul MTC cu mutații RET a fost analizată în cazul a două subgrupe definite pe baza tratamentului lor anterior.

În cazul subgrupului tratat anterior cu cabozantinib sau vandetanib (n ¼ 55, numărul median de terapii anterioare: 2), ORR a fost de 60% (95% CI 46% până la 73%), 79% dintre pacienți au prezentat răspunsuri cu durara ≥ 6 luni. În subgrupul naiv la tratament, ORR a fost de 71% (95% CI 48% - 89%), iar 80% dintre răspunsuri au avut o durată ≥ 6 luni. Răspunsurile au fost observate indiferent de genotipul mutației RET.

Cel mai eficace inhibitor selectiv al kinazei pentru optimizarea beneficiului clinic în MTC avansat/metastatic nu poate fi determinat pe baza dovezilor disponibile în prezent. Sunt în curs de desfășurare două studii clinice multicentrice, randomizate, deschise, de fază III, care compară selpercatinib (ClinicalTrials.gov Identificator: NCT04211337) și pralsetinib (ClinicalTrials.gov Identificator: NCT04760288) cu cabozantinib sau vandetanib, care sperăm că vor putea răspunde la această întrebare.

Figura 1 a fost actualizată cu notele de subsol g și h care reflectă impactul evoluțiilor recente asupra managementul pacienților cu MTC.

Recomandări ESMO

- În Europa, selpercatinib este o opțiune pentru tratamentul pacienților adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani cu MTC avansat cu mutații RET care necesită terapie sistemică după un tratament anterior cu cabozantinib și/sau vandetanib [V, B; scor ESMO-MCBS v1.1: 3; scor ESCAT: I-B; aprobat de EMA, neaprobat de FDA pentru această indicație];
- În Statele Unite, selpercatinib este o opțiune de tratament a adulților și copiilor cu vârsta ≥ 12 ani cu MTC avansat sau metastatic cu mutații RET, care necesită terapie sistemică [V, B; scor ESMO-MCBS v1.1: 3; scor ESCAT: I-B; aprobat FDA, neaprobat de EMA pentru această indicație];
- În Statele Unite, pralsetinib este o opțiune de tratament pentru pacienții adulți și copii cu vârsta ≥ 12 ani cu MTC avansat sau metastatic cu mutații RET, care necesită terapie sistemică [V, B; scor ESMO-MCBS v1.1: 3; ESCAT scor: I-B; Aprobat FDA, neaprobat EMA];
- Dacă este planificată o terapie sistemică a MTC avansat/metastatic, un test genetic care vizează mutațiile RET ar trebui să fie luat în considerare pentru a individualiza terapia. Metodele de detectare a mutațiilor RET sunt analizele specifice alelice PCR sau NGS [III, A].

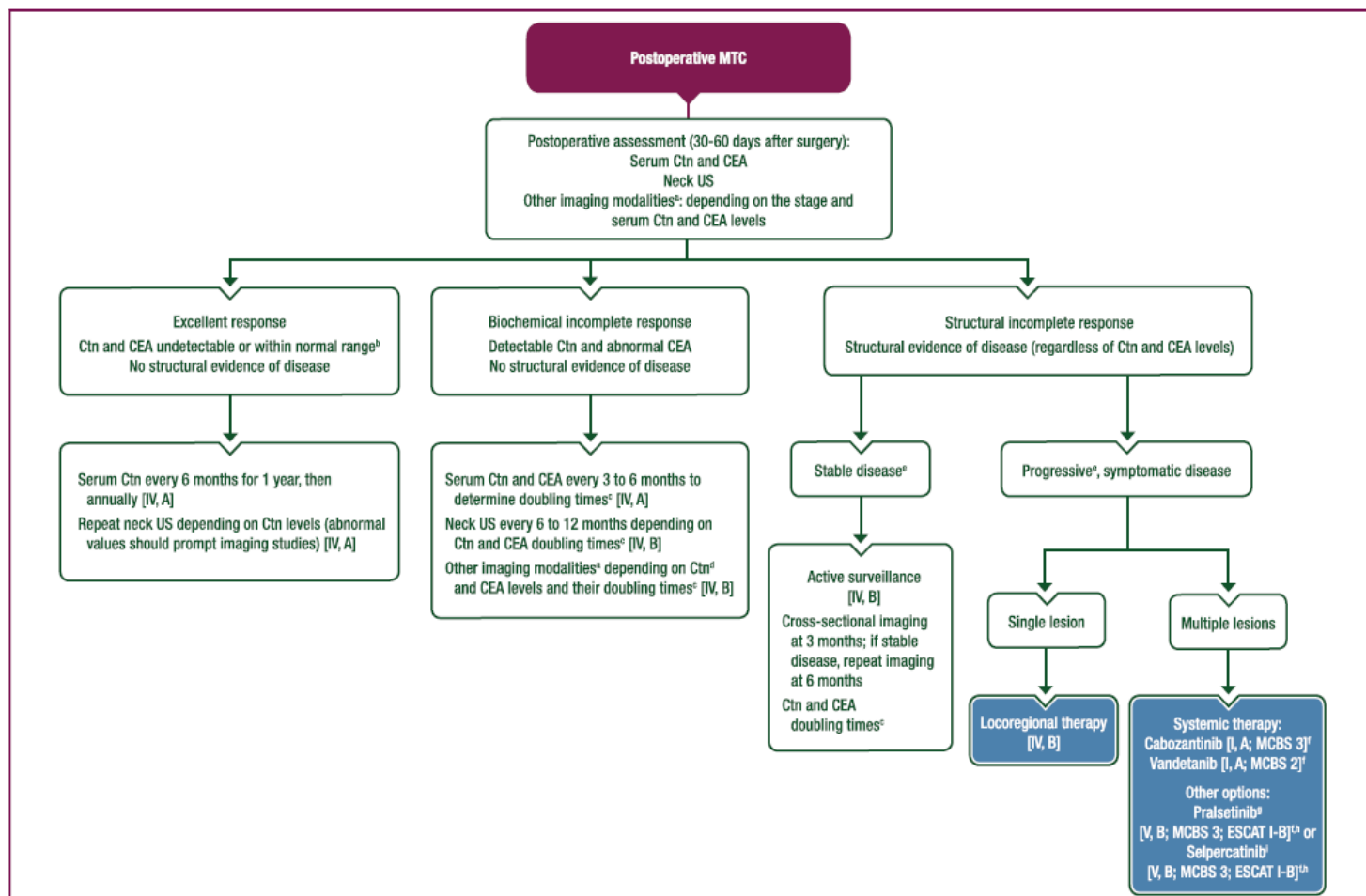


Figura 1. Recomandările post-operatorii în managementul pacienților cu MTC

Purple: general categories or stratification; white: other aspects of management; blue: systemic anticancer therapy. CEA, carcinoembryonic antigen; Ctn, calcitonin; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; ESMO-MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; FDA, Food and Drug Administration; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MKI, multikinase inhibitor; MTC, medullary thyroid cancer; NGS, next-generation sequencing; PCR, polymerase chain reaction; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; US, ultrasound.

a Multimodality imaging should be used to identify and to follow locoregional and/or distant metastases (see Follow-up, long-term implications and survivorship section in the original guideline).

b Based on own institution cut-off.

c Serum Ctn and CEA doubling times are efficient tools for predicting tumour progression. Doubling times shorter than 24 months are associated with progressive disease (reference 149 from the original guideline publication).

d Clinically relevant disease sites are rarely detected in patients with Ctn levels <150 pg/ml.

e Stable or progressive disease according to RECIST 1.1 (reference 94 from the original guideline publication). In patients with stable disease, a large tumour burden may warrant either a locoregional or systemic therapy.

f ESMO-MCBS v1.1 was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the EMA or the FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

g Pralsetinib has been FDA approved for treating patients ≥12 years of age with advanced or metastatic RET-mutant MTC. NGS analysis is the preferred method to detect RET mutations if available.

h ESCAT scores apply to genomic alterations only. These scores have been defined by the guideline authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group.¹⁷

i Selpercatinib has been approved for the treatment of advanced or metastatic RET-mutant MTC by the EMA (only in adults previously treated with cabozantinib or vandetanib) and by the FDA (in adults and adolescents aged ≥12 years and regardless of whether or not the patients had previously been treated with MKIs). DNA quantitative PCR or NGS analysis are the preferred approaches for testing RET mutations.

La data prezentului raport de evaluare, medicamentul rambursat utilizat ca terapie sistemică în carcinomul medular tiroidian avansat, este DC CAPRELSA (DCI VANDETANIBUM), conform următorului protocol terapeutic:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 163, cod (L01XE12): DCI VANDETANIBUM

I. Indicații:

Carcinomul medular tiroidian agresiv și simptomatic, la pacienți cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată.

II. Criterii de includere:

- a) Diagnostic de carcinom medular tiroidian confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic
- b) Vârstă > 5 ani
- c) ECOG 0 - 2
- d) poate beneficia de tratament și un pacient care nu are leziuni măsurabile (de ex - doar metastaze osoase sau doar pleurezie cu citologie pozitivă)
- e) Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță, în opinia medicului curant
- f) Valori normale ale TA (< 150/90 mmHg)
- g) **Statusul mutației RET nu este criteriu de includere sau de excludere.** La pacienții la care mutația genei RET (Rearranged during Transfection) nu este cunoscută sau este negativă, înaintea luării deciziei de tratament individual, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut. În acest caz decizia de inițiere a tratamentului va fi luată individual, în funcție de evaluarea raportului risc-beneficiu.

Conform OMS 1353/2020 ce modifică și actualizează OMS 861/2014, anexa nr.I, art.1, lit.c),

"c) comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, **care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz.** Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau costvolum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;"

Pe baza celor prezentate anterior, putem afirma faptul că DCI Selpercatinibum reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă, **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, respectiv ca linia a doua de tratament și ulterioare.**

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Franța

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 6 octombrie 2021, condiționează menținerea **beneficiului scăzut** la reevaluarea RETSEVMO (selpercatinib) pentru o perioadă de urmărire de maxim 3 ani, pe baza datelor de comparație ale RETSEVMO (selpercatinib) cu cea mai bună îngrijire suportivă (BSC), ca tratament de linia a 2-a și ulterioare, precum și în așteptarea finalizării studiului de fază III pentru tratamentul de linia 1 (LIBRETTO-531, rezultate așteptate până în februarie 2025) și a datelor din registrul pacienților tratați în Franța.

NICE

Ghidul de evaluare NICE publicat la data de 3 noiembrie 2021 face următoarele recomandări: terapia cu Selpercatinib **este recomandată în cadrul Cancer Drugs Fund**, ca o opțiune pentru tratamentul:

- cancerului tiroidian avansat RET cu fuziune pozitivă la adulții care au nevoie de terapie sistemică după sorafenib sau lenvatinib;
- cancerului tiroidian medular avansat cu mutații RET la persoanele de 12 ani și peste care au nevoie de terapie sistemică după cabozantinib sau vandetanib. Este recomandat doar dacă sunt respectate condițiile conform acordului încheiat.

Această recomandare nu va afecta tratamentul cu selpercatinib inițiat în cadrul NHS înainte ca acest ghid să fie publicat. Pacienții care au început tratamentul anterior acestei recomandări, îl pot continua fără modificarea acordurilor de finanțare în vigoare, valabile înainte de publicarea acestui ghid, până când aceștia și clinicianul lor NHS consideră că este necesară oprirea terapiei. În cazul minorilor, această decizie ar trebui luată de comun acord cu clinicianul, minorul și părinții sau îngrijitorul acestuia.

Pacienților cu cancer tiroidian avansat cu fuziune RET pozitivă li se efectuează inițial, de obicei, o tiroidectomie parțială sau completă, urmată de tratamentul cu iod radioactiv, iar ulterior, de tratamentul cu lenvatinib sau sorafenib. Pacienților cu cancer tiroidian medular avansat cu mutații RET li se efectuează, de obicei, o tiroidectomie parțială sau completă, urmată de tratamentul cu cabozantinib.

Dovezile din studiile clinice pentru selpercatinib sunt foarte incerte, deoarece se bazează pe un studiu cu un singur braț în desfășurare și nu toate subpopulațiile sunt reprezentative practicii NHS. Rezultatele care compară indirect selpercatinib cu cea mai bună îngrijire suportivă sunt, de asemenea, foarte incerte.

Terapia cu Selpercatinib ar putea fi considerată cost-eficace, dacă datele studiului în desfășurare vor demonstra că această terapie crește durata de viață a pacienților. Datele furnizate de studiu și din practica NHS ar ajuta, de asemenea, la abordarea incertitudinii cu privire la eficacitatea clinică a acestuia. Prin urmare, selpercatinib este recomandat pentru utilizare în cadrul Cancer Drugs Fund, astfel încât să poată fi colectate mai multe date.

SMC

Conform avizului SMC publicat la data de 13 septembrie 2021, **SMC a acceptat terapia cu Selpercatinib pe baza datelor interimare (aprobare temporară)**, pentru tratamentul a două grupuri de pacienți cu cancer tiroidian cu mutație genetică RET:

- Pacienți adulți cu cancer tiroidian avansat cu fuziune RET pozitivă, care au urmat deja tratament cu medicamentele antitumorale sorafenib sau lenvatinib sau cu ambele;
- Pacienți cu vârsta de 12 ani și peste cu cancer tiroidian medular avansat cu mutații RET, care au fost tratați anterior cu medicamentele antitumorale cabozantinib sau vandetanib sau cu ambele.

Aprobarea temporară este o opțiune disponibilă pentru SMC în cazul anumitor medicamente. Aceasta înseamnă că selpercatinib este acceptat pentru a fi utilizat ca terapie sub rezerva evaluării și reevaluării continue, odată ce sunt disponibile dovezi suplimentare.

În adoptarea acestui aviz, SMC a luat în considerare discount-ul confidențial oferit de compania farmaceutică, care îmbunătățește rentabilitatea tratamentului cu Selpercatinib. În plus, SMC a reușit să aplice o abordare mai flexibilă în evaluare, deoarece este vorba despre o afecțiune rară cu o speranță de viață mai mică de 3 ani a pacienților, în cazul tratamentelor disponibile în prezent. Atunci când SMC evaluează un medicament, ține cont de nevoile tuturor pacienților din cadrul NHS Scotland, nu numai ale celor care pot fi tratați cu medicamentul luat în considerare.

IQWiG/G-BA

IQWiG: Raport de evaluare publicat la data de 11.06.2021 - scopul raportului l-a reprezentat evaluarea beneficiului suplimentar al selpercatinibului comparativ cu cea mai bună îngrijire suportivă (BSC), ca terapie de comparație adecvată, la adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani, cu carcinom tiroidian medular avansat, cu mutație RET, care necesită terapie sistemică după tratamentul cu cabozantinib și/sau vandetanib.

IQWiG consideră că doar rezultatele studiului LIBRETTO-001 nu sunt adecvate pentru evaluarea beneficiului, deoarece nu permit o comparație cu terapia de comparație adecvată. Datele comparative sunt necesare pentru evaluarea beneficiului suplimentar. În studiul LIBRETTO-001 și în studiile EXAM și Wells 2012, nu toți pacienții au îndeplinit criteriile de includere conform indicației supuse evaluării. Abaterile din studiul LIBRETTO-001 se referă la dozarea și tratamentul dincolo de progresie. Abaterile afectează cel puțin 26% dintre pacienți. Pe partea de comparație (studii pe BSC), în studiile EXAM și Wells 2012 doar aproximativ 50% dintre pacienți au o mutație RET. În plus, proporția de pacienți din brațul placebo care au primit anterior tratament cu cabozantinib sau vandetanib este foarte mică.

Comparațiile dintre brațele individuale din diferite studii nu sunt potrivite pentru emiterea de concluzii privind beneficiul suplimentar. Pentru compararea selpercatinibului cu BSC, compania a comparat populația pre-tratată cu cabozantinib și/sau vandetanib din studiul LIBRETTO-001 cu studiul EXAM pentru rezultatele supraviețuirii globale,

PFS și rata de răspuns obiectiv. În acest sens, a luat în considerare diferite populații de analiză (de exemplu, cu și fără pre-tratament) pentru calcularea estimărilor efectului pentru supraviețuirea globală.

Concluzie: probabilitatea și amploarea **beneficiului suplimentar** al substanței active selpercatinib comparativ cu terapia de comparație adecvată **nu este dovedit**.

G-BA: decizia G-BA publicată la data de 6 octombrie 2021, referitoare la beneficiul suplimentar al tratamentului cu Selpercatinib al pacienților cu carcinom tiroidian medular avansat, cu mutație RET, care necesită terapie sistemică după tratamentul cu cabozantinib și/sau vandetanib, luând în considerare ca terapie de comparație adecvată: terapia cu cabozantinib, vandetanib sau cea mai bună terapie suportivă, menține concluzia raportului de evaluare IQWiG și anume: probabilitatea și amploarea **beneficiului suplimentar** al substanței active selpercatinib comparativ cu terapia de comparație adecvată **nu este dovedit**.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Selpercatinibum este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în **12** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Austria (rambursare individuală), Belgia, Danemarca (rambursare individuală), Finlanda, Franța, Germania, Italia (rambursare individuală), Luxemburg, Olanda (rambursare individuală), Suedia și Ungaria (rambursare individuală).

Studiul clinic LIBRETTO-001 - Cancer tiroidian medular cu mutații RET - tratat anterior

Dintre pacienții care prezentau CTM cu mutații RET, tratați anterior cu cabozantinib și/sau vandetanib și înrolați în studiul LIBRETTO-001 (studiu multicentric deschis, cu mai multe cohorte), 143 pacienți au avut posibilitatea de a fi urmăriți timp de minimum 6 luni și au fost considerați eligibili pentru evaluarea eficacității. Evaluarea primară a eficacității pentru CTM cu mutații RET s-a bazat pe primii 55 din cei 143 pacienți înrolați consecutiv. Vârsta mediană a pacienților din populația pentru analiza primară a fost de 57 de ani (interval de vârstă 17-84 de ani); 1 pacient (1,3%) a avut vârsta sub 18 ani, 65,5% dintre pacienți au fost de sex masculin, 89,1% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 0% de rasă mongoloidă, 1,8% de rasă negroidă și 7,3% au fost hispanici/latino-americieni. Statusul de performanță ECOG raportat a fost de 0-1 (95,0%) sau 2 (5,5%). O proporție de 98,2% dintre pacienți prezentau boală metastatică. Cea mai frecventă mutație a fost M918T (60%), urmată de mutații ale cisteinei din domeniul extracelular (12,7%).

Din cei 143 de pacienți, 55 de pacienți cu cancer tiroidian medular cu mutații RET au fost tratați anterior cu vandetanib, cabozantinib sau cu ambele, iar 88 nu au urmat un tratament anterior cu vandetanib sau cabozantinib. Dintre pacienții cu cancer tiroidian medular cu mutații RET tratat anterior cu vandetanib, cabozantinib sau cu ambele, numărul median al terapiilor anterioare a fost de 2 (interval, de la 1 la 8); 18 pacienți (33%) au primit vandetanib, 13 (24%) au primit cabozantinib, iar 24 (44%) au primit ambele terapii.

Dintre pacienții cu cancer tiroidian medular cu mutații RET netratat anterior cu vandetanib sau cabozantinib, 7 pacienți (8%) au primit alte terapii anterioare țintite cu inhibitori de kinază și 9 (10%) au primit alte terapii sistemice anterioare.

După ce s-a luat în considerare escaladarea dozei per pacient, permisă în timpul fazei 1 a studiului, 82% din pacienții din cohorta tratată anterior cu vandetanib, cabozantinib sau ambele terapii, au primit selpercatinib la doza recomandată de 160 mg de două ori pe zi.

Tabel nr.1. Caracteristicile pacienților la înrolarea în studiul LIBRETTO-001

Characteristic	RET-Mutant MTC Previously Treated (N=55)	RET-Mutant MTC Not Previously Treated (N=88)	Previously Treated RET Fusion-Positive Thyroid Cancer (N=19)
Median age (range) — yr	57 (17–84)	58 (15–82)	54 (25–88)
Sex — no. (%)			
Male	36 (65)	58 (66)	9 (47)
Female	19 (35)	30 (34)	10 (53)
Race — no. (%)†			
White	49 (89)	75 (85)	14 (74)
Asian	0	4 (5)	2 (11)
Black	1 (2)	1 (1)	1 (5)
Other	5 (9)	8 (9)	2 (11)‡
ECOG performance-status score — no. (%)§			
0	11 (20)	43 (49)	5 (26)
1	41 (75)	42 (48)	12 (63)
2	3 (5)	3 (3)	2 (11)
Histologic type of thyroid cancer			
Medullary	55 (100)	88 (100)	—
Papillary	—	—	13 (68)
Poorly differentiated	—	—	3 (16)
Hürthle cell	—	—	1 (5)
Anaplastic	—	—	2 (11)
Median no. of previous systemic regimens (range)	2 (1–8)	0 (0–2)	4 (1–7)
Previous regimen — no. (%)			
Cabozantinib, vandetanib, or both	55 (100)	0	—
Vandetanib only	18 (33)	0	—
Cabozantinib only	13 (24)	0	—
Cabozantinib and vandetanib	24 (44)	0	—
Radiiodine	—	—	16 (84)
Sorafenib, lenvatinib, or both	—	—	13 (68)
Multitargeted kinase inhibitor therapy	55 (100)	7 (8)	15 (79)
1	26 (47)	6 (7)	7 (37)
≥2	29 (53)	1 (1)	8 (42)
Therapy other than multitargeted kinase inhibitor therapy	17 (31)	9 (10)	14 (74)
Brain metastases — no. (%)	4 (7)	2 (2)	6 (32)
RET alteration — no. (%)			
RET M918T mutation	33 (60)	49 (56)	—
RET V804 M/L mutation	5 (9)	6 (7)	—
RET extracellular cysteine mutation¶	7 (13)	20 (23)	—
Other mutations	10 (18)	13 (15)	—
CCDC6-RET fusion	—	—	9 (47)
NCOA4-RET fusion	—	—	6 (32)
Other RET fusion**	—	—	4 (21)

* Percentages may not total 100 because of rounding. For RET-mutant medullary thyroid cancer (MTC), "previously treated" indicates previously treated with vandetanib, cabozantinib, or both, and "not previously treated" indicates not previously treated with vandetanib or cabozantinib.

† Race was reported by the patient.

‡ One patient with missing data on race is included.

§ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

¶ Extracellular cysteine mutation was defined as a mutation that included at least one of the following cysteine residues: 609, 611, 618, 620, 630, or 634.

|| Other mutations included D631-litter633delinsE, E632-litter633del, A883F, D631-litter633delinsV, L790F, D898-E901del, D898_E901del + D903_S904delinsEP, K666 N, T636-V637insCRT, and D378-G385delinsE.

** Fusions that were identified in single tumors included CCDC186-RET, ERCC1-RET, KTN1-RET, and RUFY3-RET.

Eficacitate

Eficacitatea terapiei conform evaluărilor investigatorilor și comitetului independent de revizuire pentru cei 55 de pacienți cu cancer tiroidian medular cu mutații RET tratat anterior cu vandetanib, cabozantinib, sau cu ambele terapii sunt rezumate în Tabelul 2 și Figurile 1 și 2.

Procentul de pacienți cu un răspuns obiectiv (răspuns determinat de către comitetul independent de evaluare) a fost de 69% (interval de încredere [IC] 95%, 55 - 81). Per total, 5 pacienți (9%) au avut un răspuns complet și 33 (60%) au avut un răspuns parțial. Eficacitatea a fost observată indiferent de numărul terapiei anterioare țintite cu inhibitori de kinază (procent de pacienți cu răspuns: 67% numai cu vandetanib, 69% numai cu cabozantinib și 71% atât cu vandetanib, cât și cu cabozantinib) (Fig.2A). În mod similar, răspunsurile au fost observate în cazul tuturor mutațiilor RET prezente, inclusiv la 3 pacienți care au prezentat tumori cu mutația de rezistență dobândită RET V804. La o perioadă de urmărire de 1 an, 86% din răspunsuri (95% IC, 67 - 95) erau în derulare și 82% (95% CI, 69 - 90) dintre toți pacienții au supraviețuit fără progresia bolii (Fig. 2B).

Procentele de pacienți cu un răspuns biochimic au fost de 91% (IC 95%, 80 - 97) în privința nivelului de calcitonină la 54 de pacienți care au fost evaluați și 66% (95% CI, 52 - 79) în privința nivelului CEA (antigen carcinoembrionar) la 53 de pacienți care au fost evaluați. Timpul median până la apariția răspunsului la calcitonină a fost de 0,5 luni (interval 0,4 - 1,9) și pentru răspunsul la CEA de 1,8 luni (interval 0,4 - 18,8).

Dintre cei 88 de pacienți cu cancer tiroidian medular cu mutații RET, netratat anterior cu vandetanib sau cabozantinib, procentul de pacienți cu un răspuns obiectiv (cu răspunsul determinat de către comitetul independent de evaluare) a fost de 73% (95% CI, 62 - 82) (Tabelul nr.2). În total, 10 pacienți (11%) au avut un răspuns complet și 54 (61%) au avut un răspuns parțial. S-au observat răspunsuri în cazul tuturor mutațiilor RET. La o urmărire mediană de 7,8 luni, 60 din 64 de răspunsuri au fost în derulare. La 1 an, 91% din răspunsuri (IC 95%, 72 - 97) erau în derulare și 92% (IC 95%, 82 - 97) dintre pacienți au supraviețuit fără progresia bolii.

Evenimente adverse

Cele mai comune evenimente adverse de gradul 3 sau 4 au fost hipertensiunea arterială (la 21% dintre pacienți), creșterea valorilor alanin aminotransferazei (11%), ale aspartat aminotransferazei (9%), hiponatremie (8%) și diaree (6%).

Au fost observate 5 evenimente adverse de gradul 5 (hemoptizie, hemoragie după procedură, sepsis, stop cardiac și insuficiență cardiacă) (la 3% dintre pacienți), toate considerate de către anchetatori ca neavând legătură cu tratamentul cu selpercatinib. În cazul cohortei cu cancer medular tiroidian, 1 pacient a dezvoltat liză tumorală de gradul 3 în decurs de 1 săptămână de la inițierea terapiei cu selpercatinib, care a dus la îngrijire de susținere cu hidratare intravenoasă și, în cele din urmă, la întreruperea definitivă a tratamentului de la tratament.

În acest studiu de fază 1-2, selpercatinib a arătat activitate antitumorală marcată și durabilă la pacienții cu cancer tiroidian medular cu mutații RET, cu și fără tratament anterior cu vandetanib sau cabozantinib.

Procentul de pacienți care au avut un răspuns obiectiv la tratamentul cu selpercatinib a fost în general consistent pentru grupurile de pacienți cu cancer tiroidian medular, reprezentând aproximativ 70% din totalul pacienților, indiferent de tratamentul anterior cu vandetanib, cabozantinib, sau cu ambele. Regresia tumorală a fost observată la aproape toți pacienții indiferent de mutația RET individuală.

Efectul terapeutic a fost durabil la pacienții cu cancer tiroidian medular cu mutații RET, cu 86% și 91% dintre răspunsuri în curs de derulare la o perioadă de urmărire de 1 an, în cazul pacienților tratați anterior cu vandetanib, cabozantinib, sau cu ambele și respectiv, în cazul pacienților netratați anterior cu vandetanib sau cu cabozantinib. Urmărirea continuă a pacienților implicați în acest studiu va fi necesară pentru a defini durabilitatea finală a eficacității selpercatinibului în cazul tuturor cohortelor.

Tabelul nr.2. Datele de eficacitate ale studiului LIBRETTO-001

Table 2. Efficacy.*						
Response	RET-Mutant MTC Previously Treated		RET-Mutant MTC Not Previously Treated		Previously Treated RET Fusion-Positive Thyroid Cancer	
	Independent Review (N=55)	Investigator Assessment (N=55)	Independent Review (N=88)	Investigator Assessment (N=88)	Independent Review (N=19)	Investigator Assessment (N=19)
Objective response — % (95% CI)	69 (55–81)	62 (48–75)	73 (62–82)	71 (60–80)	79 (54–94)	58 (34–80)
Best response — no. (%)						
Complete response	5 (9)	3 (5)	10 (11)	3 (3)	1 (5)	0
Partial response	33 (60)	31 (56)	54 (61)	59 (67)†	14 (74)	11 (58)
Stable disease	14 (25)	16 (29)	20 (23)	24 (27)	4 (21)	7 (37)
Progressive disease	1 (2)	3 (5)	2 (2)	0	0	0
Could not be evaluated	2 (4)‡	2 (4)‡	2 (2)	2 (2)	0	1 (5)
Duration of response						
No. of patients with objective response	38	34	64	59§	15	11
Data censored — no. (%)	32 (84)	25 (74)	60 (94)	56 (95)	9 (60)	8 (73)
Median (95% CI) — mo	NE (19.1–NE)	NE (18.4–NE)	22.0 (NE–NE)¶	22.0 (NE–NE)¶	18.4 (7.6–NE)	NE (9.5–NE)
Median follow-up — mo	14.1	14.8	7.8	8.0	17.5	17.5
Progression-free survival						
Data censored — no. (%)	42 (76)	33 (60)	80 (91)	82 (93)	11 (58)	12 (63)
Median (95% CI) — mo	NE (24.4–NE)	27.4 (13.7–NE)	23.6 (NE–NE)¶	23.6 (23.6–NE)¶	20.1 (9.4–NE)	NE (10.0–NE)
Median follow-up — mo	16.7	16.7	11.1	11.1	13.7	19.3
Prevalence at 1 yr (95% CI) — %	82 (69–90)	68 (54–79)	92 (82–97)	95 (86–98)	64 (37–82)	61 (33–81)

* Percentages may not total 100 because of rounding. For RET-mutant MTC, “previously treated” indicates previously treated with vandetanib, cabozantinib, or both, and “not previously treated” indicates not previously treated with vandetanib or cabozantinib. NE denotes could not be estimated.

† Included are three patients with unconfirmed partial responses pending confirmation.

‡ Included is one patient who died before the first response assessment.

§ Included are confirmed responses only.

¶ The median is unstable because it is based on less than 10% of the total number of events.

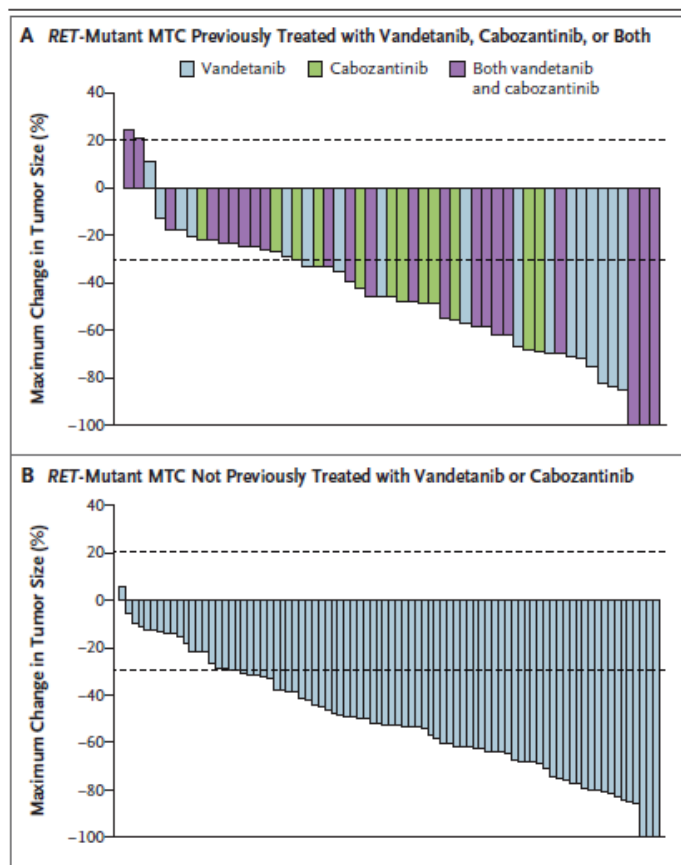


Figura 1. Graficele în cascadă ale schimbării maxime ale dimensiunii tumorii

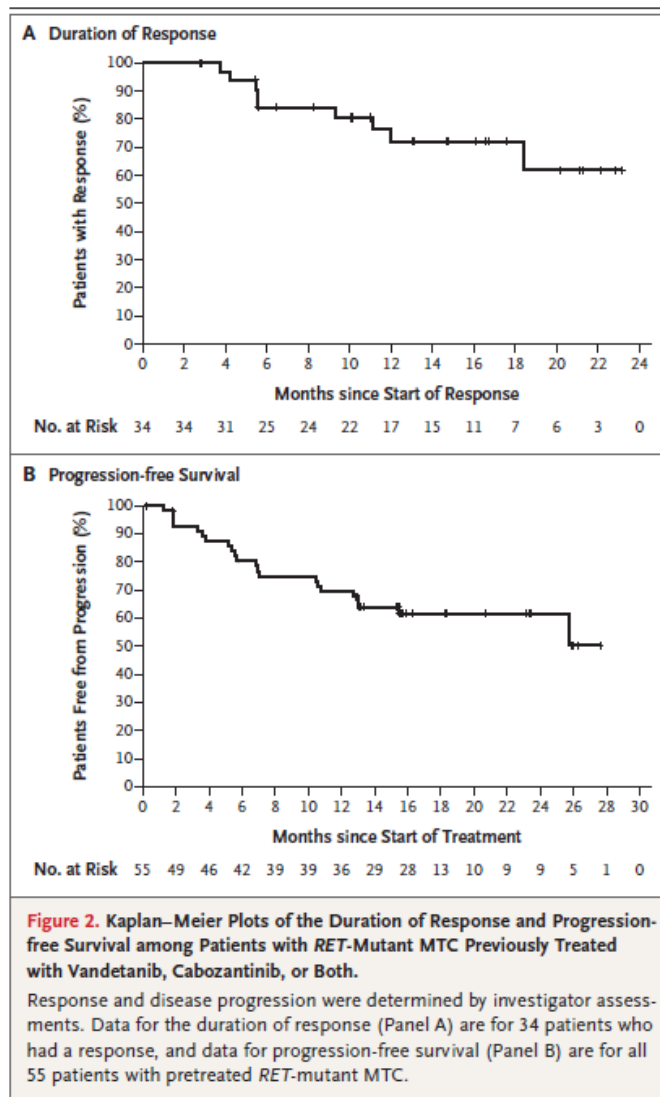


Figura 2. Graficele Kaplan-Meier ale duratei răspunsului și supraviețuirii fără progresia bolii în rândul pacienților cu MTC cu mutații RET tratați anterior cu Vandetanib, Cabozantinib sau cu ambele terapii

În ceea ce privește obiectivele secundare, mediana PFS nu a fost atinsă și mediana OS a fost de 33,25 luni (IC 95%: 33,2; NE). Studiul clinic LIBRETTO-001 este încă în desfășurare, iar datele ulterioare care vor fi obținute ar putea ajuta la reducerea incertitudinilor legate de PFS și OS pe termen lung.

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Întrucât conform criteriilor de includere ale studiului clinic LIBRETTO-001, în studiu au fost incluși pacienți cu o speranță de viață de cel puțin 3 luni, pentru obținerea de date mai exacte în legătură cu speranța medie de supraviețuire a acestor pacienți, ne vom raporta la rezultatele de eficacitate ale studiilor clinice care au stat la baza autorizării terapiilor de linia 1 ale MTC cu mutații RET și anume la studiile EXAM și ZETA, pentru Cabozantinib și respectiv, Vandetanib, terapii cu care au fost tratați anterior și pacienții incluși în studiul LIBRETTO-001.

Criteriile de includere și excludere ale celor două studii au fost practic identice, cu excepția faptului că participanților la studiul EXAM cu cabozantinib li s-a cerut să aibă dovezi radiografice de boală progresivă (PD) la momentul inițial. Acesta nu a fost un criteriu de eligibilitate pentru studiul vandetanib ZETA, procentul de participanți cu „boală agresivă și simptomatică” la momentul inițial raportat a fost de 56% (186/331), reprezentând populația ZETA trial EU-label de 186 de participanți.

Studiul cu cabozantinib a avut o urmărire mediană de 13,9 luni, comparativ cu 24 de luni pentru vandetanib. Cele două studii au avut obiective comune primare (PFS) și secundare [OS, rata de răspuns obiectiv (ORR), RET starea mutației, nivelurile CTN și CEA].

În studiul EXAM, curba Kaplan-Meier estimează o proporție de participanți în viață și fără progresie la 1 an raportată de 47,3% pentru cabozantinib, comparativ cu 7,2% pentru placebo. În studiul ZETA, proporția de participanți în populația ITT în viață și fără progresie la 6 luni a fost raportată a fi de 91% pentru vandetanib, comparativ cu 74% pentru placebo.

Rezultatele PFS pentru studiile EXAM și ZETA sunt redată în tabelele 3 și 4 de mai jos. Starea mutației RET și valorile PFS privind starea mutației RET în analiza post-hoc a studiului EXAM sunt prezentate în tabelele 5 și 6.

Valorile medianei PFS pentru populația cu mutația RET pozitivă din studiul EXAM a fost de 60 de săptămâni, iar pentru mutația RET M918T pozitivă a fost de 61 de săptămâni. Datele referitoare la această populație, pentru studiul ZETA nu sunt disponibile în analiza post-hoc.

Luând în considerare valorile PFS ale populației din studiul EXAM tratată cu cabozantinib și cele ale populației similare din studiul ZETA tratată cu vandetanib, respectiv ale populației ZETA trial EU-label și efectuând o medie ponderată a rezultatelor, obținem o valoare ponderată a PFS de 19 luni.

Prin urmare, putem afirma că Selpercatinib este singura alternativă terapeutică ce se adresează ca terapie de linia a 2-a și ulterioare la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

Tabel nr.3. Durata medie a PFS (luni) pentru studiile EXAM și ZETA

	Trial arm		
Assessed by	Cabozantinib (n = 219)	Placebo (n = 111)	HR (95% CI; p-value)
EXAM trial, (n = 330)²⁸			
Central review	11.2	4.0	0.28 (0.19 to 0.40; < 0.001)
Investigator	13.8	3.1	0.29 (0.21 to 0.42; < 0.001)
	Vandetanib (n = 231)	Placebo (n = 100)	
ZETA trial ITT population (n = 331)²⁷			
Central review (ITT population) ^a	30.5	19.3 ^b	0.46 (0.31 to 0.69; < 0.001)
Central review (excluding open-label) ^a	32.4	16.4 ^b	^b 0.28 (0.18 to 0.42; < 0.001 ^c)
Investigator (all patients, ITT population)	22.3	8.3 ^b	0.40 (0.27 to 0.58; < 0.001)
	Vandetanib (n = 126)	Placebo (n = 60)	
ZETA trial EU-label population (n = 186)^{57,66}			
Central review (all patients) ^{a,b}	28.0	16.4	0.47 (0.29 to 0.77; 0.0024)
Central review (excluding open-label) ^{a,d}	30.1	11.1	0.32 (0.19 to 0.54; < 0.0001)
Investigator ^d	22.1	8.3	0.33 (0.2 to 0.53; ^e 0.0226)
	Vandetanib (confidential information has been removed)	Placebo (confidential information has been removed)	
ZETA trial restricted EU-label population (confidential information has been removed)			
(Confidential information has been removed)	(Confidential information has been removed)	(Confidential information has been removed)	(Confidential information has been removed)
NR, not reported. a Weibull model-predicted median because median not reached. b CS only. c 0.27, 95% CI 0.18 to 0.41; p < 0.001. ²⁷ d Kreisl <i>et al.</i> ⁵⁷ e Confidence intervals only provided in the Sanofi CS, ⁶⁶ tables 18 and 22, which also states a p-value of < 0.0001 for this HR.			

Tabel nr.5. Starea mutației RET în studiul EXAM în analiza post-hoc a studiului EXAM (Ipsen CS, Sherman et al.)

Mutation status	Patients, <i>n</i> (%)		
	Total (<i>N</i> = 330)	Cabozantinib arm (<i>N</i> = 219)	Placebo arm (<i>N</i> = 111)
RET mutation subgroup			
Positive	NR (51.2)	46.1 (48.9)	52.3 (55.9)
Negative	NR (13.9)	14.2 (16.0)	9.0 (9.9)
Unknown	NR (34.8)	39.7 (35.2)	38.7 (34.2)
RET M918T status			
Positive	NR (38.2)	34.2 (37.0)	38.7 (40.5)
Negative	NR (32.4)	30.6 (34.2)	27.0 (28.8)
Unknown	NR (29.4)	35.2 (28.8)	34.2 (30.6)
NR, not reported.			

Tabel nr.6. Supraviețuirea fără progresie privind starea mutației RET în analiza post-hoc a studiului EXAM (Ipsen CS, Sherman et al.)

Mutation status	Trial arm				HR (95% CI)	p-value
	Cabozantinib		Placebo			
	n	Median PFS (weeks)	n	Median PFS (weeks)		
RET positive	107	60	62	20	0.23 (0.14 to 0.38)	< 0.0001
RET negative	35	25	11	23	0.53 (0.19 to 1.50)	0.2142
RET unknown	77	48	38	13	0.30 (0.16 to 0.57)	0.0001
RET M918T positive	81	61	45	17	0.15 (0.08 to 0.28)	< 0.0001
RAS positive	13	47	3	8	0.15 (0.02 to 1.10)	0.0317
RET negative and RAS negative	22	24	8	23	0.88 (0.24 to 3.22)	0.8330

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:
a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau
b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Având în vedere rezultatele de eficacitate ale studiului LIBRETTO-001 referitoare la populația de pacienți cu MTC cu mutații RET cu tratament anterior cu cabozantinib/vandetanib, astfel :

- În populația PAS (setul de analiză primară) (n=55), ORR (evaluarea IRC) a fost de 69,1% (IC 95%: 55,2; 80,9%), iar 76% dintre pacienți au prezentat răspunsuri cu o durată ≥ 6 luni. La momentul DCO (Data cut-off), cu o urmărire mediană de 17,45 luni, DoR (durata răspunsului) mediană nu a fost atinsă (IC 95%: 19,1; NE). În ceea ce privește alte obiective secundare, mediana PFS nu a fost atinsă și mediana OS a fost de 33,25 luni (IC 95%: 33,2; NE).

- În populația IAS (setul integrat de analiză), la data limită din martie 2020, numărul de pacienți evaluabili a fost de 143, iar ORR a fost de 69,2% (IC 95%: 61, 76,7). DoR mediană nu a fost atinsă (IC 95%: 19,1; NE), cu o urmărire mediană de 10,05 luni. În conformitate cu populația PAS, mediana PFS nu a fost atinsă la momentul DCO și mediana OS a fost de 33,25 luni (18% evenimente),

putem afirma faptul că *terapia cu Selpercatinib crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni și determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.*

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform Orphanet, carcinomul medular tiroidian (MTC) este clasificat ca fiind o boală rară și este definit ca fiind un carcinom dezvoltat din celulele C tiroidiene care secretă calcitonină (CT).

Epidemiologie

La nivel UE, MTC reprezintă 5-10% din cancerele tiroidiene cu o incidență de 1-2% în bolile tiroidiene nodulare. Prevalența estimată în populația generală este de 1/14.300.

Prognoză

Supraviețuirea pentru o perioadă de zece ani este de aproximativ 80% atunci când pacienții nu sunt vindecați chirurgical și ajunge la 95% când markerul biologic CT este normalizat după intervenția chirurgicală. Cancerul medular tiroidian reprezintă 5 până la 10% din cancerele tiroidiene, iar mutația RET se găsește în 40-60% din cazuri pentru forma sporadică și 90-100% din cazuri pentru forma ereditară. Supraviețuirea pacienților cu CMT este puternic corelată cu stadiul bolii la diagnostic. Rata de supraviețuire este mai mică de 20% pe o perioadă de 10 ani la pacienții cu metastaze la diagnosticare.

Conform Globocan 2020, la nivelul țării noastre se înregistrează o incidență de 1707 cazuri noi de cancer tiroidian. Considerând cancerul medular tiroidian ca reprezentând 10 % dintre acestea și faptul că la 60% dintre MTC este prezentă mutația RET, se obține o incidență de 103 cazuri noi de MTC cu mutații RET, respectiv o incidență de 0,052 cazuri la 10000 de locuitori.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 7 – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0

3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)

3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
--	-----------

4. Stadiul evolutiv al patologiei

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	72

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Selpercatinibum, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** 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, 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.

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de introducere pe piață și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum- rezultat în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Selpercatinibum și DC Retsevmo pentru indicația: „Retsevmo 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”.

Referințe bibliografice:

1. RCP RETSEVMO(Retsevmo, INN-selpercatinib (europa.eu))
2. AVIZ HAS (Microsoft Word - DC 2022 0164 RETSEVMO AUTORISATION AP73 VISASJ.docx (has-sante.fr))
3. AVIZ HAS 06.10.2021 (1 (has-sante.fr))
4. NICE GUIDANCE (Selpercatinib for treating advanced thyroid cancer with RET alterations (nice.org.uk))
5. AVIZ SMC (selpercatinib-retsevmo.pdf (scottishmedicines.org.uk))
6. IQWiG (A21-28 - Selpercatinib - Kurzfassung - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de))
7. G-BA (Beschluss (g-ba.de))
8. N Engl J Med 2020; 383:825-835 DOI: 10.1056/NEJMoa2005651(Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers | NEJM)
9. Orphanet: Medullary thyroid carcinoma
10. GLOBOCAN 2020 (<https://qco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf>)
11. EPAR nr. EMEA/H/C/005375/0000 (RETSEVMO - INN: selpercatinib (europa.eu))
12. Cancer Manag Res. 2019; 11: 7893–7907 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6708888/>)
13. Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review and economic model (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537887/>)

Raport finalizat în data de: 05.08.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu