



Retsevmo (selperkatynib)

we wskazaniu:

w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 19/2022

Data ukończenia: 03.02.2022

WYKAZ SKRÓTÓW

ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BOR	Najlepsza odpowiedź całkowita (ang. <i>best overall response</i>)
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Odpowiedź pełna (ang. <i>complete response</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EBRT	Radioterapia wiązką zewnętrzną
ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicine Agency (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
ETA	<i>European Thyroid Association</i>
fMTC	Rodzinny rak rdzeniasty tarczycy (ang. <i>familial medullary thyroid cancer</i>)
GBD	Globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
G-BA	<i>Der Gemeinsame Bundesausschuss</i>
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health-related quality of life</i>)
ICD-10	Dziesiąta wersja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICD-11	Jedenasta wersja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IHME	<i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MEN	Zespoły wielowydzielniczej neoplazji (ang. <i>multiple endocrine neoplasia</i>)
MEN2	Mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielniczej typu 2 (ang. <i>multiple endocrine neoplasia type 2</i>)
MKI	Inhibitory multikinazy
MTC	Rak rdzeniasty tarczycy z mutacją w genie RET (ang. <i>medullary thyroid cancer</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NE	Nieemożliwe do określenia
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>Next Generation Sequencing</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>non-small cell lung cancer</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)

PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLN/zł	Polski złoty
PPI	Inhibitory pompy protonowej
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PROs	Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (ang. <i>patient-reported outcome</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp Technologii Lekowych
RMP	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RTT	Rakiem rdzeniasty tarczycy
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
sMTC	Sporadyczny rak rdzeniasty tarczycy (ang. <i>sporadic medullary thyroid cancer</i>)
SRS	Radiochirurgia stereotaktyczna
TEAEs	Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>Treatment emergent adverse events</i>)
TKI	Inhibitory kinazy tyrozynowej
TLV	<i>Tandvårds</i>
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW	2
SPIS TREŚCI	4
1. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	7
1.1. Przedmiot analizy	7
1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	7
1.3. Ocena populacji docelowej	8
1.4. Ocena jakości dowodów naukowych	9
1.5. Ocena siły interwencji.....	9
1.6. Ocena ekonomiczna.....	10
1.7. Ocena niepewności wnioskowania	10
2. PRZEDMIOT ANALIZY	11
2.1. Informacje podstawowe	11
2.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1. Przeciwwskazania.....	12
2.2.2. Diagnostyka	12
3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	15
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	15
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	15
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	17
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	19
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	21
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	24
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	25
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	25
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	25
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	26
3.6. Horizon scanning.....	27
4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	29
4.1. Szacowanie wielkości populacji	29
4.1.1. Opis metodyki	29
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	29
4.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	29
5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	31
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	31
5.2. Opis badań	31
5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	32
5.4. Ocena jakości badań.....	34

5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	34
5.4.2.	Opis komparatora.....	34
5.4.3.	Opis punktów końcowych.....	34
5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania.....	35
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	35
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	35
5.5.	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	35
6.	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	36
6.1.	Ocena skuteczności klinicznej	36
6.2.	Ocena bezpieczeństwa stosowania	41
6.3.	Podsumowanie siły interwencji	44
7.	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	46
7.1.	Dane wejściowe do modelu	46
7.2.	Oszacowanie kosztów terapii.....	46
7.2.1.	Założenia	46
7.2.2.	Wyniki	46
7.2.3.	Podsumowanie	47
7.3.	Model farmakoekonomiczny	47
7.3.1.	Założenia	47
7.3.2.	Dane wejściowe	48
7.3.3.	Wyniki	48
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	50
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	53
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej	56
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	57
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	57
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability).....	57
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	57
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	57
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	57
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	57
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	58
9.1.	Populacja docelowa	58
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	58
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	58
10.	PIŚMIENNICTWO	59
11.	ZAŁĄCZNIKI.....	61
11.1	Załącznik 1 - Fragmenty EPAR dla leku Retsevmo	61
11.2	Załącznik 2 - Diagram selekcji publikacji.....	62

11.3 Załącznik 3 - Strategie wyszukiwania	62
---	----

1. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1. Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Retsevmo (kapsułki twarde, 40 lub 80 mg), którego substancją czynną jest selperkatynib, może być stosowany w następujących wskazaniach:

- w monoterapii w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem.
- w monoterapii w leczeniu dorosłych z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. *non-small cell lung cancer*) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

Retsevmo został zakwalifikowany do grupy ATC: **L01EX22** - leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych. Nie zalicza się do grupy leków sierocych. Dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej otrzymał 11.02.2021 r.

Zalecana dawka produktu leczniczego Retsevmo wyliczana jest na podstawie masy ciała i wynosi:

- 120 mg, dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg;
- 160 mg, dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała 50 kg lub więcej.

Terapia jest prowadzona do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedającej się zaakceptować toksyczności.

Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, tj.: celuloza mikrokrystaliczna; krzemionka koloidalna bezwodna; żelatyna; tytanu dwutlenek (E171); żelaza tlenek (E172); błękit brylantowy FCF (E133); szelak Etanol (96-procentowy); alkohol izopropylowy; butanol; glikol propylenowy; woda oczyszczona; roztwór amoniaku stężony; potasu wodorotlenek; żelaza tlenek czarny.

Badania wymagane przed kwalifikacją do leczenia Retsevmo, obejmują:

- badanie genetyczne na rearanżację genu RET ze względu na wymóg potwierdzenia fuzji genu RET lub mutacji w genie RET;
- test ciążowy ze względu na brak danych dotyczących wpływu selperkatynibu na płodność u ludzi.

1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zdefiniowanie stanu klinicznego

ICD-10 C73 Nowotwór złośliwy tarczycy

ICD-11 2D10 Nowotwór złośliwy tarczycy (ang. *Malignant neoplasms of thyroid gland*)

ICD-11 2D10.4 Rak rdzeniasty tarczycy (ang. *Medullary carcinoma of thyroid gland*)

Rak rdzeniasty tarczycy z mutacją w genie RET (ang. *medullary thyroid cancer, MTC*)

MTC Wywodzi się z komórek parafolikularnych (komórek C) tarczycy wytwarzających kalcytoninę. MTC stanowi 5% do 10% wszystkich raków tarczycy, przy czym 70% do 80% występuje jako jednostka sporadyczna (ang. *sporadic, sMTC*), a 25% jako rodzinna, dziedziczna MTC (ang. *familial, fMTC*). Rodzinny MTC może wystąpić jako sam fMTC lub jako część mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (ang. *multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2*). Większość MTC jest sporadyczna, w tym 10% zidentyfikowano jako dziedziczne z powodu mutacji aktywującej linię zarodkową w genie RET. Większość sporadycznych MTC ma również aktywujące mutacje RET. Dwie formy MTC, sporadyczne i dziedziczne, są związane z różnymi poziomami ryzyka choroby i wiadomo, że kilka rodzajów mutacji RET przyczynia się do onkogenności. Sporadyczne mutacje RET korelują z bardziej agresywnym fenotypem choroby, podczas gdy dziedziczne nasilenie MTC zależy od specyficznej mutacji.

Typowy wiek występowania sporadycznego MTC to piąta lub szоста dekada życia, z niewielką przewagą u kobiet. W momencie zgłoszenia 35% do 50% pacjentów z MTC ma przerzuty regionalne, a 13% do 15% ma odległe przerzuty głównie do płuc, kości i wątroby. MTC występuje bardzo rzadko u dzieci, ale najczęściej wiąże się z jednym z zespołów wielowydzielniczej neoplazji (ang. *multiple endocrine neoplasia, MEN*).

Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy w Polsce według danych KRN za 2019 r. wynosiła 4248. Zakładając, że 6,5% tych przypadków to MTC (276), oraz że mutacje RET występują u 60% pacjentów z MTC, częstość występowania nowych przypadków MTC z mutacją RET rocznie wynosi około 166.

MTC może mieć pośrednie lub ciężkie rokowanie. W Europie 5-letnie względne przeżycie pacjentów z MTC wynosiło 88% (kobiety) i 85% (mężczyźni). 10-letni wskaźnik OS pacjentów ze zlokalizowaną chorobą wynosi około 95%, podczas gdy wskaźnik pacjentów z chorobą w stadium regionalnym wynosi około 75%. 20% pacjentów z odległymi przerzutami (13% do 15% populacji MTC) w momencie rozpoznania przeżywa 10 lat od diagnozy.

Obciążenie chorobowe w związku z nowotworem złośliwym tarczycy w Polsce w 2019 roku wynosiło: szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) wynosiło 19,5000 (95% CI: 16,2-25,2) na 100 tys., a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs): 21,8000 (95% CI: 18,3-28,1) na 100 tys.

Wytyczne praktyki klinicznej

Spośród odnalezionych i przeanalizowanych wytycznych klinicznych tylko rekomendacje NCCN 2021 zostały opublikowane po rejestracji ocenianego leku i uwzględniają jego zastosowanie w MTC z obecnością mutacji RET. Doustne inhibitory kinaz: wandetanib i kabozantynib są pierwszą opcją terapii systemowej w leczeniu raka rdzeniastego u pacjentów z nieoperacyjną chorobą miejscowo zaawansowaną lub z przerzutami. Jednak wg wytycznych NCCN 2021 to inhibitory RET (selperkatynib i pralsetynib) są preferowanymi opcjami w przypadku choroby z obecnością mutacji RET. Pralsetynib jednak nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w UE (a jedynie w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuc z fuzją RET). Lek Retsevmo może być stosowany w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i/ lub wandetanibem.

Wcześniejsze oceny Agencji

Produkt leczniczy Retsevmo oraz substancja czynna selperkatynib nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Wcześniejsze opracowania dotyczą pierwszej linii leczenia raka rdzeniastego inhibitorami kinazy tyrozynowej tj. wandetanibem i kabozantynibem, na które populacja docelowa jest oporna lub u której nastąpił nawrót po leczeniu. Ponadto rozpatrywano zastosowanie sorafenibu w populacji pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy niezależnie od występowania mutacji RET.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

Możliwości leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym ograniczają się do ogólnoustrojowej terapii kabozantynibem lub wandetanibem. Wandetanib jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego: B.108. Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy, ICD-10 C73. Kabozantynib nie jest refundowany w tym wskazaniu. Schematy leczenia oparte na tych lekach nie stanowią jednak alternatywy dla ocenianej technologii a warunek (rejestracyjny) jej zastosowania. Wg wytycznych NCCN 2021 inhibitory RET (selperkatynib i pralsetynib) są preferowanymi opcjami w przypadku choroby z obecnością mutacji RET. Pralsetynib jednak nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w UE (a jedynie w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuc z fuzją RET).

U pacjentów, u których terapia wandetanibem i kabozantynibem nie powiodła się, występuje przeciwwskazanie czy też rozwinęła się nietolerancja/ oporność na te substancje czynne, nie ma innych zatwierdzonych możliwości leczenia poza BSC. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba bezpiecznego i skutecznego leczenia w tej grupie pacjentów po terapii MKI.

1.3. Ocena populacji docelowej

Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych KRN oraz literaturowych. Roczna liczba przypadków wymagających terapii wyniesie średnio 80 (dolna granica 37, górna granica 123).

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej w okresie stabilnym to ok. 315 (osobolata: 146-484). W okresie początkowym, szacowana populacja może obejmować ok. 40 (zakres 19-62) pacjentów w pierwszym roku refundacji oraz ok. 121 (zakres 56-185) pacjentów w drugim roku refundacji.

Powyższe wyliczenia mogą być przeszacowane z uwagi na dane wskazane przez ekspertów w AWA nr OT.4331.20.2018.

Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować produkt leczniczy Retsevmo. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować

jak górną granicę oszacowania populacji docelowej. Ze względu na brak danych o częstości występowania mutacji RET w polskiej populacji pacjentów z MTC, posłużono się danymi z EPAR.

Terapia selperkatynibem jest prowadzona do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Mediana PFS w badaniu rejestracyjnym nie została osiągnięta. Średni PFS, oszacowany na podstawie prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora i 2 lata (odpowiednio 76,9%, 67,9%, 61,4%) z wykorzystaniem rozkładu Weibulla, wyniósł 3,79 roku. Wartość tą przyjęto do powyższych wyliczeń. Z uwagi na przyjęty okres leczenia, obserwuje się zjawisko kumulacji pacjentów.

Ze względu na przyjęte założenia, przedstawione oszacowania mogą być ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

1.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne LIBRETTO-001 dla produktu Retsevmo, będące jednoramiennym badaniem klinicznym fazy 1/2, wieloośrodkowym, otwartym, bez grupy kontrolnej.

Jakość badania oceniono na wysoką (ocena 7/8) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych.

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie (ORR), czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).

Do ograniczeń badania rejestracyjnego LIBRETTO-001 należą przede wszystkim: krótki okres obserwacji biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby, brak grupy kontrolnej, czas trwania odpowiedzi (DOR) nie został określony odrębnie dla odpowiedzi pełnej (CR) i częściowej (PR).

Istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym. Krótki czas obserwacji uniemożliwia określenie wystąpienia potencjalnych zdarzeń odległych.

1.5. Ocena siły interwencji

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu LIBRETTO-001 nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Dla pacjentów zrekrutowanych do dnia 30 marca 2020 r. (n=143):

- obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 69,2% (99/143) (95%CI 61,0; 76,7), odsetek odpowiedzi całkowitych n (%): 6 (4,2%), odsetek odpowiedzi częściowych n (%): 93 (65%).
- mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta (95%CI 19,1; NE). Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 6 i 12 miesięcy u pacjentów oszacowano odpowiednio na 90,7% i 79,8%.
- mediana PFS nie została osiągnięta (95%CI 20,0; NE), u 36 (25,2%) wystąpiła progresja choroby. Mediana czasu obserwacji wynosiła 13,9 miesięcy. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora roku i 2 lata wynoszą odpowiednio 76,9%, 67,9% i 61,4%.
- mediana OS wyniosła 33,25 miesięcy (95%CI 33,2; NE), przy medianie czasu obserwacji 15,7 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia w 6, 12 i 18 miesiącu oszacowano na odpowiednio 94,3%, 86,9% i 76,7%.

Jakość życia i objawy chorobowe zgłaszane przez pacjentów były oceniane za pomocą kwestionariusza QLQ-C30. Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwia jednak interpretację danych dot. jakości życia oraz ocenę skuteczności ocenianej technologii.

Wśród pacjentów z MTC z mutacją RET, w trakcie badania LIBRETTO-001, 17,1% uczestników przerwało leczenie, a do całkowitego przerwania badania doszło u 12,7% osób. U prawie wszystkich pacjentów w trakcie leczenia pojawiły się zdarzenia niepożądane, w tym 30,8% stanowiły zdarzenia poważne. W czasie do 28 dnia po otrzymaniu ostatniej dawki selperkatynibu 28 pacjentów (8,9%) zmarło. 18 zgonów było wynikiem progresji choroby, 8 – zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano zgonów w okresie powyżej 28 dni po ostatniej dawce.

1.6. Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

Koszt roczny terapii jednego pacjenta, przy stałym dawkowaniu zależnym od masy ciała pacjenta wyniósł [REDACTED]

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii selperkatynibem (terapia ostatniej szansy, placebo komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, którego – na podstawie dostępnych danych – estymatorem wartości oczekiwanej może być średnia PFS oszacowana na podstawie prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora i 2 lata, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 3,79 (47,7 miesięcy).

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej niż oszacowana (wersja optymistyczna).

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio selperkatynibu z terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce, jednak należy wziąć pod uwagę, że pacjenci leczeni dostępnymi terapiami również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł [REDACTED]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [REDACTED]

[REDACTED] ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie [REDACTED]

Oszacowane wartości ICER [REDACTED]

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że selperkatynib uzyskał pozytywną ocenę we Francji, a warunkowo pozytywną ocenę w Niemczech, Szkocji i Wielkiej Brytanii, gdzie może być stosowany w ramach *Cancer Drugs Fund*. W Walii odstąpiono od oceny ze względu na pozytywną rekomendację NICE. W Irlandii i Kanadzie postępowanie refundacyjne jest w trakcie procedowania. W Szwecji rekomendacja jest negatywna.

1.7. Ocena niepewności wnioskowania

Produkt leczniczy Retsevmo został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego i dotyczyły:

- braku grupy porównawczej co powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością;
- braku długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji;
- niekontrolowanego projektu badania, co uniemożliwia rozróżnienie objawów związanych z chorobą nowotworową od zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem selperkatynibem, tym samym utrudnia ocenę relacji korzyści do zagrożeń ze stosowania terapii.

Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

Dodatkowo możliwe jest przeszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Retsevmo.

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania oraz uniemożliwiają zastosowanie stworzonego przez Agencję modelu farmakoekonomicznego.

Wymienione niepewności pokrywają się z informacjami przedstawionymi przez inne kraje europejskie: Niemcy, Szkocja, Wielką Brytania oraz przez Europejską Agencję Leków (EMA).

2. PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

2.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Retsevmo, kapsułki twarde, 40 mg, opakowanie 60 kapsułek Retsevmo, kapsułki twarde, 80 mg, opakowanie 60 kapsułek Retsevmo, kapsułki twarde, 80 mg, opakowanie 120 kapsułek
Substancja czynna	selperkatyn b
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Retsevmo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem.
Kryteria diagnostyczne	Badania przy kwalifikacji: <ul style="list-style-type: none">obecność fuzji genu RET (NDRP i rak tarczycy inny niż rak rdzeniasty) lub mutacji w genie RET (RRT, rak rdzeniasty tarczycy) należy potwierdzić zwalidowanym testem przed rozpoczęciem leczenia produktem Retsevmo;test ciążyowy. Pacjenci przed leczeniem powinni zgłosić się po poradę dotyczącą zachowania płodności.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Retsevmo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z: <ul style="list-style-type: none">zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny;zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafen bem i (lub) lenwatynibem.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Retsevmo wyliczona na podstawie masy ciała to: <ul style="list-style-type: none">mniej niż 50 kg: 120 mg dwa razy na dobę;50 kg lub więcej: 160 mg dwa razy na dobę.
Droga podania	doustne
Mechanizm działania	Selperkatynib jest inhibitorem receptora o aktywności kinazy tyrozynowej „przegrupowanego podczas transfekcji” (ang. rearranged during transfection, RET). Selperkatynib hamował aktywność kinazy RET typu dzikiego oraz wielu zmutowanych izoform RET, a także VEGFR1 i VEGFR3, których wartości IC50 są w zakresie od 0,92 nM do 67,8 nM. W innych testach enzymatycznych selperkatyn b hamował także FGFR 1, 2 i 3 w większych stężeniach, które nadal były osiągalne w warunkach klinicznych. W teście wiązania przy stężeniu selperkatyn bu wynoszącym 1 µM obserwowano istotną zdolność wiązania antagonisty (>50%) dla transportera 5-HT (serotoniny) (70,2% antagonisty) i receptora α2C-adrenergicznego (51,7% antagonisty). Stężenie wynoszące 1 µM jest około 7-krotnie większe niż maksymalne stężenie osoczowe frakcji niezwiązanej leku przy skutecznej dawce selperkatynibu. Pewne punktowe mutacje w genie RET lub rearanżacje chromosomowe obejmujące fuzje genu RET z zachowaniem ramki odczytu (ang. in-frame) z różnymi partnerami mogą spowodować powstanie aktywowanych konstytutywnie chimericznych białek fuzyjnych RET, które mogą działać jak aktywatory transformacji onkogennej, pobudzając proliferację komórek nowotworowych linii komórkowych. Wykazano, że w modelach nowotworów in vitro i in vivo selperkatynib miał działanie przeciwnowotworowe w komórkach, w których doszło do konstytutywnej aktywacji białka RET w wyniku fuzji i mutacji genu, w tym CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M i RET M918T. Ponadto wykazano przeciwnowotworowe działanie selperkatynibu u myszy, którym wszczepiono wewnątrzczaszkowo pochodzący od pacjenta nowotwór z fuzją genu RET.
Grupa ATC	L01EX22 - leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
Status leku sierocego	Nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	Dopuszczenie warunkowe. Podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:	
	Opis	Termin
	W celu dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania selperkatynibu w leczeniu pacjentów z NDRP z fuzją genu RET, rakiem tarczycy z fuzją genu RET i RRT z mutacją genu RET, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć końcowe dane z badania podstawowego LIBRETTO-001 do	31 grudnia 2023 r.
	W celu dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania selperkatynibu w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z fuzją genu RET podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć raport z badania klinicznego fazy 3 J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) dotyczący porównania leczenia selperkatynibem z leczeniem związkami platyny i pemetrekselem stosowanym łącznie z pembrolizumabem lub bez pembrolizumabu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP z fuzją genu RET. Raport z badania klinicznego należy złożyć do	31 października 2023 r.
	W celu dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania selperkatynibu w leczeniu pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją w genie RET podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć raport z badania klinicznego fazy 3 J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) dotyczący porównania selperkatynibu z wybraną przez lekarza terapią kabozantynibem lub wandetanibem u pacjentów z postępującym, zaawansowanym RRT z mutacją w genie RET nieleczonym wcześniej inhibitorem kinazy. Raport z badania klinicznego należy złożyć do	28 lutego 2025 r.
Data dopuszczenia do obrotu	11.02.2021 Retsevmo 40 mg, kapsułki twarde w butelce, 60 kapsulek – EU/1/20/1527/001 Retsevmo 80 mg, kapsułki twarde w butelce, 60 kapsulek – EU/1/20/1527/002 Retsevmo 80 mg, kapsułki twarde w butelce, 120 kapsulek – EU/1/20/1527/003 Retsevmo 40 mg, kapsułki twarde w blistrach, 14 kapsulek – EU/1/20/1527/004 Retsevmo 40 mg, kapsułki twarde w blistrach, 42 kapsułki – EU/1/20/1527/005 Retsevmo 40 mg, kapsułki twarde w blistrach, 56 kapsulek – EU/1/20/1527/006 Retsevmo 40 mg, kapsułki twarde w blistrach, 168 kapsulek – EU/1/20/1527/007 Retsevmo 80 mg, kapsułki twarde w blistrach, 14 kapsulek – EU/1/20/1527/008 Retsevmo 80 mg, kapsułki twarde w blistrach, 28 kapsulek – EU/1/20/1527/009 Retsevmo 80 mg, kapsułki twarde w blistrach, 56 kapsulek – EU/1/20/1527/010 Retsevmo 80 mg, kapsułki twarde w blistrach, 112 kapsulek – EU/1/20/1527/011	
Podmiot odpowiedzialny	Eli Lilly Nederland B.V.	

Źródło: ChPL Retsevmo, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_pl.pdf

2.2. Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, tj.: celuloza mikrokrystaliczna; krzemionka koloidalna bezwodna; żelatyna; tytanu dwutlenek (E171); żelaza tlenek (E172); błękit brylantowy FCF (E133); szelak Etanol (96-procentowy); alkohol izopropylowy; butanol; glikol propylenowy; woda oczyszczona; roztwór amoniaku stężony; potasu wodorotlenek; żelaza tlenek czarny.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Retsevmo, pacjenci powinni mieć wykonane badanie genetyczne ze względu na wymóg potwierdzenia mutacji w genie RET. Ponadto należy wykonać test ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki selperkatynibu. Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki selperkatynibu. Brak danych dotyczących wpływu selperkatynibu na płodność u ludzi. Na podstawie wyników z badań na zwierzętach można wnioskować, że leczenie produktem Retsevmo może

powodować zmniejszenie płodności u osobników płci męskiej i żeńskiej. Z tego powodu zarówno mężczyźni, jak i kobiety, przed leczeniem powinni zgłosić się po poradę dotyczącą zachowania płodności.

Komentarz:

Wg Charakterystyki produktu leczniczego Retsevmo obecność mutacji w genie RET (MTC) należy potwierdzić zwalidowanym testem przed rozpoczęciem leczenia produktem Retsevmo. W badaniu rejestracyjnym obecność mutacji w genie RET była oceniana przy pomocy różnych testów PCR oraz NGS (sekwencjonowanie nowej generacji, z ang. Next Generation Sequencing). Wynik molekularny pochodzący z badania FISH był dopuszczalny jedynie w 1 fazie badania klinicznego.^{1, 2} Wytyczne ESMO 2021 dotyczące opracowania standardu metod wykrywania fuzji i mutacji RET w praktyce klinicznej oraz badaniach klinicznych zalecają:

- *badanie przesiewowe w kierunku mutacji RET pacjentów dotkniętych MTC i objęcie ich poradnictwem genetycznym w celu zbadania pod kątem zespołu MEN lub FMTC. Badania te można wykonać z płwociny lub krwi pacjenta metodami Q-PCR lub NGS. W przypadku znanej rodzinnej mutacji RET można wykonać sekwencjonowanie metodą Sangera.*
- *w przypadku nieobecności mutacji RET linii germlinalnej, jeśli pacjent z MTC ma przerzuty, należy przeprowadzić analizę Q-PCR lub NGS na próbkach tkanek guza zatopionych w parafinie (FFPE) w celu potwierdzenia lub wykluczenia obecności tej zmiany.³*

Badania genetyczne metodą PCR i NGS są finansowane w ramach leczenia szpitalnego w rozpoznaniu rak tarczycy (ICD10- C73):

- *produkt rozliczeniowy 5.53.01.0005003 „Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” o wycenie 2434 pkt uwzględnia badanie NGS;*
- *produkt rozliczeniowy 5.53.01.0005002 „Złożone badanie genetyczne” o wycenie 1298 pkt uwzględnia sekwencjonowanie metodą Sangera oraz Q-PCR.*

W związku z powyższym w dalszych analizach koszt badania został pominięty.

2.2.1.2 Monitorowanie

W trakcie terapii produktem Retsevmo należy zachować szczególne środki ostrożności i monitorować Pacjentów w następującym zakresie:

- przed rozpoczęciem leczenia skontrolować aktywność AlAT i AspAT, po czym monitorować ją co dwa tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, co miesiąc przez następne 3 miesiące leczenia oraz w przypadkach wskazań klinicznych. W zależności od stopnia zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT może być wymagana modyfikacja dawki selperkatynibu.
- przed rozpoczęciem leczenia skontrolować ciśnienie tętnicze u pacjenta, a następnie monitorować je w trakcie leczenia i w razie potrzeby zastosować standardową terapię przeciwnadciśnieniową. W zależności od stopnia podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi może być wymagana modyfikacja dawki selperkatynibu. Jeśli istotnie nadciśnienie nie może zostać ustabilizowane lekami przeciwnadciśnieniowymi, należy na stałe zaprzestać podawania selperkatynibu.
- zachować ostrożność stosując selperkatynib u pacjentów z takimi zaburzeniami, jak wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT lub nabyty zespół wydłużonego odstępu QT, albo z innymi stanami klinicznymi zwiększającymi podatność na występowanie niemiaryowości serca. Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem długość odstępu QTcF u pacjentów powinna wynosić ≤ 470 ms, a stężenie elektrolitów w surowicy powinno mieścić się w zakresie wartości prawidłowych. U wszystkich pacjentów po 1 tygodniu leczenia selperkatynibem należy wykonywać badania elektrokardiograficzne i kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy oraz w przypadkach wskazań klinicznych, dostosowując częstość kontroli na podstawie występowania czynników ryzyka, w tym biegunki, wymiotów i (lub) nudności. Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem i w trakcie leczenia należy wyrównywać hipokaliemię, hipomagnezemię oraz hipokalcemię. Należy częściej monitorować odstęp QT za pomocą EKG u pacjentów, którzy wymagają jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT. Może być wymagane przerwanie podawania lub modyfikacja dawki selperkatynibu.

¹ EMA, Assessment raport, Retsevmo, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf

² Supplement to: Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. N Engl J Med 2020;383:825-35. DOI: 10.1056/NEJMoa2005651 [dostęp 05.01.2022]

³ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43197-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43197-7/fulltext) [dostęp 10.01.2022]

-
- unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia skuteczności selperkatynibu.
 - u pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano występowanie ciężkich, w tym zakończonych zgonem, incydentów krwotocznych. Należy na stałe zaprzestać podawania selperkatynibu u pacjentów z ciężkim lub zagrażającym życiu krwotokiem.

3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

ICD-10 C73 Nowotwór złośliwy tarczycy

ICD-11 2D10 Nowotwór złośliwy tarczycy (ang. *Malignant neoplasms of thyroid gland*)

ICD-11 2D10.4 Rak rdzeniasty tarczycy (ang. *Medullary carcinoma of thyroid gland*)

Rak rdzeniasty tarczycy z mutacją w genie RET (ang. *medullary thyroid cancer, MTC*)

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA)⁴, zaawansowany rak rdzeniasty tarczycy (MTC) z mutacją w genie RET klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: nowotwór złośliwy tarczycy, B.1.23 wg GBD (C73 wg ICD-10). W Polsce w 2019 roku odnotowano łącznie dla obu płci 4,7000 nowych przypadków na 100 tys. ludności (95%CI: 3,7 - 6,0) a chorobowość związana z tym rozpoznaniem wynosiła 36,5000 / 100 tys. ludności (95%CI: 28,8 - 46,9) u obu płci.

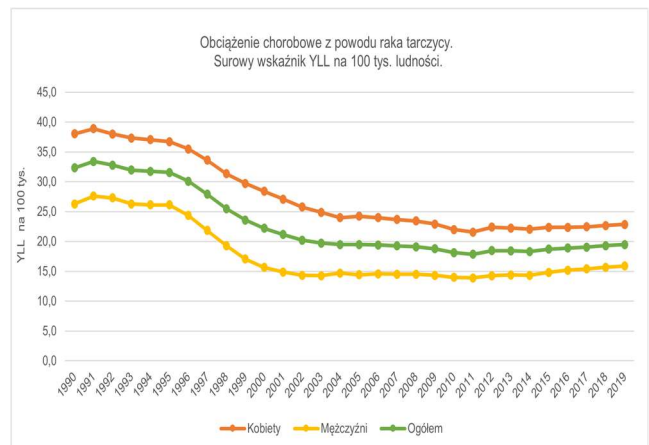
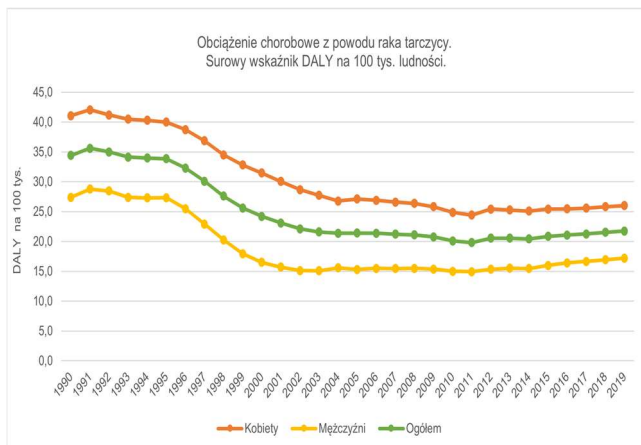
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life Years*), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 21,8000 (95%CI: (18,3 - 28,1),
 - Kobiety: 26,0000 (95%CI: 20,9 - 32,3),
 - Mężczyźni: 17,2000 (95%CI: 13,4 - 27,5),

w tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 19,5000 (95%CI: 16,2 - 25,2),
 - Kobiety: 22,9000 (95%CI: 18,0 - 28,8),
 - Mężczyźni: 15,9000 (95%CI: 12,2 - 25,1).

⁴ <https://www.healthdata.org/gbd/2019> [dostęp 24-27.01.2022 r.]



Rysunek 1. DALY oraz YLL z powodu nowotworu złośliwego tarczycy w Polsce w latach 1990 – 2019;
 Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 24-27.01.2022]

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 r. wagi niesprawności dla raka tarczycy zostały przedstawione w Tabeli 2

Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Rak tarczycy	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i Silny lęk oraz znacząco traci na wadze	0,288 (0,193-0,399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0,451 (0,307-0,6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/ wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0,54 (0,377-0,687)
	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/ wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0,569 (0,369-0,727)
	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek\ wątroby)	Łączone wagi	0,57 (0,391-0,727)
	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek\ wątroby)	Łączone wagi	0,591 (0,414-0,743)
	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek\ wątroby)	Łączone wagi	0,631 (0,456-0,782)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp 24-27.01.2022 r.]

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z nowotworem złośliwym tarczycy

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	4 531,5000 (95%CI: 3 568,9 - 5 706,3)	2 961,2000 (95%CI: 2 270,6 - 4 676,4)	7 492,7000 (95%CI: 6 214,7 - 9 692,9)
DALY	5 162,1000 (95%CI: 4 151,1 - 6 403,3)	3 203,6000 (95%CI: 2 491,3 - 5 110,8)	8 365,7000 (95%CI: 7 022,2 - 10 785,9)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp 24-27.01.2022 r.]

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10 C73 Nowotwór złośliwy tarczycy

ICD-11 2D10 Nowotwór złośliwy tarczycy (ang. *Malignant neoplasms of thyroid gland*)

ICD-11 2D10.4 Rak rdzeniasty tarczycy (ang. *Medullary carcinoma of thyroid gland*)

Rak rdzeniasty tarczycy z mutacją w genie RET (ang. *medullary thyroid cancer, MTC*)

Definicja i klasyfikacja^{5,6}

MTC Wywodzi się z komórek parafolikularnych (komórek C) tarczycy wytwarzających kalcytoninę. MTC stanowi 5% do 10% wszystkich raków tarczycy, przy czym 70% do 80% występuje jako jednostka sporadyczna (ang. *sporadic*, sMTC), a 25% jako rodzinna, dziedziczna MTC (ang. *familial*, fMTC). Rodzinny MTC może wystąpić jako sam fMTC lub jako część mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (ang. *multiple endocrine neoplasia type 2*, MEN2). Większość MTC jest sporadyczna, w tym 10% zidentyfikowano jako dziedziczne z powodu mutacji aktywującej linię zarodkową w genie RET. Większość sporadycznych MTC ma również aktywujące mutacje RET.

Etiologia i patogeneza⁷

Obecna wiedza nie pozwala jednoznacznie określić bezpośredniej przyczyny występowania raka rdzeniastego tarczycy. Jak dotąd udowodniono, że istotne czynniki ryzyka stanowią :

- ekspozycja na promieniowanie jonizujące – szczególnie jeżeli narażenie wystąpiło w dzieciństwie;
- uwarunkowania genetyczne - ok. 25% przypadków raka rdzeniastego tarczycy to nowotwory dziedziczne wynikające z aktywującej mutacji zarodkowej genu RET.

Epidemiologia^{8,9}

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczolów wydzielania wewnętrznego. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/ 100 000/ rok u mężczyzn. Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40. a 50. r.ż. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy w Polsce według danych KRN za 2019 r. wynosiła 4248 osób (758 zachorowań u mężczyzn i 3490 u kobiet). Zakładając, że 6,5% tych przypadków to MTC (276), oraz że mutacje RET występują u 60% pacjentów z MTC, częstość występowania nowych przypadków MTC z mutacją RET rocznie wynosi około 166.

⁵ EMA, Assessment raport, Retsevmo, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf

⁶ NICE. Single Technology Appraisal Selpercatinib for treating advanced thyroid cancer with RET alterations [ID3744] Committee Papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta742/evidence/committee-papers-pdf-9265004173> [dostęp 28.12.2021]

⁷ Szczeklik 2018

⁸ J. Didkowska, U. Wojciechowska i in., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/publikacje/> [dostęp: 31.01.2022].

⁹ Ibidem str. 13 Szczeklik 2018

Tabela 4. Współczynniki zachorowalności i umieralności na raka tarczycy w Polsce w 2019 roku

–	Współczynnik surowy (rzeczywisty) na 100 000		Współczynnik standaryzowany (ASW) na 100 000		Współczynnik standaryzowany (ESP2013) na 100 000	
	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
Współczynnik zachorowalności	17,6	4,1	13,5	2,9	17,2	4,2
Współczynnik umieralności	0,9	0,4	0,3	0,2	0,9	0,5

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych KRN, J. Didkowska, U. Wojciechowska i in., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/publikacje/> [dostęp: 31.01.2022].

W ciągu ostatnich dwóch dekad liczba zachorowań znacząco wzrosła. Częstość raka tarczycy wzrasta w krajach rozwiniętych, a dzięki dobremu rokowaniu w tym nowotworze populacja chorych wymagających leczenia i monitorowania po zakończonym leczeniu jest stosunkowo duża i w Polsce obejmuje prawdopodobnie > 20 000 osób.

Obraz kliniczny i rokowanie^{10,11}

Przebieg kliniczny MTC jest wysoce niejednorodny, waha się od guzów, które pozostają niezmienione przez wiele lat, do agresywnych nowotworów związanych z wysoką śmiertelnością. Dwie formy MTC, sporadyczne i dziedziczne, są związane z różnymi poziomami ryzyka choroby i wiadomo, że kilka rodzajów mutacji RET przyczynia się do onkogenności. Sporadyczne mutacje RET korelują z bardziej agresywnym fenotypem choroby, podczas gdy dziedziczne nasilenie MTC zależy od specyficznej mutacji.

Najczęściej początkowe symptomy sporadycznego MTC obejmują wyczuwalną masę na szyi, a następnie guzek szyi, ból szyi, chrypka, kaszel, dysfagia i duszność. Jednak ze względu na dodatkową deregulację sygnalizacji kalcytoniny często występują dodatkowe objawy takie, jak ciężka biegunka, zespół Cushinga, zaczerwienienie twarzy, ból kości, letarg i utrata masy ciała. Ciężka biegunka może być wyniszczająca i prowadzić do problemów z odżywianiem. Odległe przerzuty mogą powodować kolejne manifestacje, w tym ucisk rdzenia kręgowego, złamanie kości, niedrożność oskrzeli i ból. Wyniszczające objawy związane z MTC prowadzą do nieobecności w miejscu pracy i utraty wydajności.

Typowy wiek występowania sporadycznego MTC to piąta lub szósta dekada życia, z niewielką przewagą u kobiet. Dla porównania, MEN2A i fMTC zwykle występują w trzeciej dekadzie życia, a MEN2B zwykle pojawiają się u osób w wieku poniżej 20 lat. W momencie zgłoszenia 35% do 50% pacjentów z MTC ma przerzuty regionalne, a 13% do 15% ma odległe przerzuty głównie do płuc, kości i wątroby. MTC występuje bardzo rzadko u dzieci, ale najczęściej wiąże się z jednym z zespołów wielowydzielniczej neoplazji (ang. *multiple endocrine neoplasia*, MEN).

Spośród około 25% przypadków MTC, które są dziedziczne (występujące jako dziedziczne zespoły raka MEN2), prawie 100% jest związanych z mutacjami genu RET. Bardziej powszechny podtyp, MEN2A, stanowi >95% przypadków, przy czym większość mutacji wynika z substytucji reszt cysteiny w domenie zewnątrzkomórkowej RET (C609, C611, C618, C620, C634). MEN2B reprezentuje pozostałą część, z mutacją M918T o silnej asocjacji z ciężkim przebiegiem klinicznym. MTC pojawia się sporadycznie w około 75% przypadków, a mutacje somatyczne RET, głównie M918T, ale także E768 i V804, występują w około 40–50% sporadycznych MTC.

MTC może mieć pośrednie lub ciężkie rokowanie, co przyczynia się do większej liczby zgonów przypisywanych rakowi tarczycy. W Europie 5-letnie względne przeżycie pacjentów z MTC wynosiło 88% (kobiety) i 85% (mężczyźni). 10-letni wskaźnik OS pacjentów ze zlokalizowaną chorobą wynosi około 95%, podczas gdy wskaźnik pacjentów z chorobą w stadium regionalnym wynosi około 75%. Tylko 20% pacjentów z odległymi przerzutami (13% do 15% populacji MTC) w momencie rozpoznania przeżywa 10 lat od diagnozy. Rak rdzeniasty tarczycy odpowiada za 13,4% wszystkich zgonów związanych z rakiem tarczycy.

Leczenie¹²

MTC nie jest wrażliwy na radioaktywny jod, a uleczalny jedynie poprzez resekcję chirurgiczną, ale nawrót choroby występuje u około 50% pacjentów po resekcji. Miejscowo nawracająca choroba jest leczona reoperacją i/ lub radioterapią wiązką zewnętrzną. Jednak zabiegi te są związane ze znaczną zachorowalnością i często

¹⁰ EMA, Assessment raport, Retsevmo, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf

¹¹ NICE. Single Technology Appraisal Selpercatinib for treating advanced thyroid cancer with RET alterations [ID3744] Committee Papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta742/evidence/committee-papers-pdf-9265004173> [dostęp 28.12.2021]

¹² Ibidem, str. 12

nie są lecznicze. W przypadku przerzutów w MTC stosuje się resekcję, radioterapię lub terapię ogólnoustrojową. Dzieci i młodzież z MTC są leczone w taki sam sposób jak dorośli, z początkową tyreoidektomią, a następnie resekcją, radioterapią lub leczeniem ogólnoustrojowym przy nawrocie choroby. Brak leków ogólnoustrojowych zatwierdzonych w populacji pacjentów z zaawansowanym MTC z mutacją RET. Dwa inhibitory multikinyzy (MIKI): kabozantynib i wandetanib, posiadają rejestrację w zaawansowanym MTC, niezależnie od statusu mutacji RET. Rozważając ich zastosowanie w leczeniu I rzutu należy wziąć pod uwagę ich profil toksyczności w stosunku do oczekiwanego efektu klinicznego. Pacjenci, którzy nie reagują na leczenie wymienionymi wyżej inhibitorami multikinyzy lub nie kwalifikują się do terapii I linii z ich zastosowaniem (przeciwwskazania, zdarzenia niepożądane) pozostawieni są jedynie z najlepszą opieką podtrzymującą (BSC, z ang. *best supportive care*) jako opcją alternatywną. Mutacje RET przyczyniają się do onkogenności MTC, stąd zainteresowanie wysoce selektywną celowaną terapią inhibitorami receptora RET, które pozwolą na silną odpowiedź przeciwnowotworową przy minimalnych efektach ubocznych. Niniejsza analiza ma na celu ocenę, czy selperkatynib może stanowić bezpieczniejszą i skuteczniejszą alternatywę dla kabozantynibu i/ lub wandetanibu, ukierunkowaną na mutacje RET, jak również, czy selperkatynib stanowi opcję leczenia dla tych, którzy nie kwalifikują się do stosowania terapii pierwszego rzutu, a także dla tych, którzy nie reagują lub nie tolerują kabozantynibu i/ lub wandetanibu.

Tabela 5. Propozycja schematu leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym z obecnością mutacji RET

Pacjenci z rakiem rdzeniastym			
Częściowa lub całkowita tyreoidektomia (jeśli nie operacyjna, to radioterapia)			
Kwalifikuje się do terapii: kabozatyn bem i/lub wandetanibem		Nie kwalifikuje się do terapii: kabozatynibem i wandetanibem	
Kabozatynibem i/lub wandetanibem przy progresji, bez możliwości resekcji lokalnie, zaawansowanej chorobie lub przerzutach		Obecność mutacji RET (diagnostyka genetyczna)	
Obecność mutacji RET (diagnostyka genetyczna)		Tak	Nie
Tak	Nie	Selperkatynib lub BSC	BSC
Selperkatynib lub BSC	BSC		

BSC – najlepsza opieka podtrzymująca (z ang. *best supportive care*)

Źródło: opracowanie własne na podstawie rys. 4 str. 30 NICE. Single Technology Appraisal Selpercatinib for treating advanced thyroid cancer with RET alterations [ID3744] Committee Papers <https://www.nice.org.uk/guidance/ta742/evidence/committee-papers-pdf-9265004173> [dostęp 28.12.2021] oraz przeglądu wytycznych praktyki klinicznej.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

W tabeli poniżej przedstawiono zarejestrowane wskazanie leku Retsevmo oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym.

Tabela 6. Kryteria populacji docelowej według ChPL Retsevmo oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym

Kryteria wg ChPL Retsevmo	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<p><u>Wskazania do stosowania</u></p> <p>Produkt leczniczy Retsevmo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem.</p> <p><u>Przeciwwskazania</u></p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: selperkatyn b, celuloza m krokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, żelazyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek (E172), błękit brylantowy FCF (E133), szelak, etanol (96-procentowy), alkohol izopropylowy, butanol, glikol propylenowy, woda oczyszczona, roztwór amoniaku stężony, potasu wodorotlenek, żelaza tlenek czarny.</p>	<p><u>Kryteria włączenia do fazy 1:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym guzem litym: <ul style="list-style-type: none"> u których występuje progresja choroby lub nie tolerują standardowej terapii, lub u których nie może być zastosowana standardowa terapia, lub którzy w opinii badacza nie są kandydatami do standardowej terapii lub prawdopodobnie nie będą tolerować lub nie odniosą znaczących korzyści klinicznych ze standardowej terapii, lub którzy odrzucają terapię standardową. Wcześniejsze leczenie za pomocą MKI z aktywnością anti-RET jest dozwolone. Zmiana w genie RET nie jest wymagana na początku. Po osiągnięciu odpowiedniej ekspozycji farmakokinetycznej wymagane są dowody na zmianę w genie RET w nowotworze i/lub we krwi (np. rearanżacja genów i/lub mutacja, z wyłączeniem mutacji synonimicznych, przesunięcia ramki odczytu lub mutacji nonsensownych) zidentyfikowanych za pomocą testów molekularnych przeprowadzanych w celu oceny klinicznej. <p>Wynik zmiany RET powinien zostać wygenerowany w laboratorium z poprawkami do poprawy laboratorium klinicznego (CLIA), normami międzynarodowymi (ISO)/IEC, College of American Pathologists (CAP) lub innymi podobnymi certyfikatami. Należy skontaktować się ze Sponsorem w celu omówienia wyników testów z laboratoriów, w przypadku gdy taka certyfikacja nie jest wyraźnie wykazana w celu określenia kwalifikowalności.</p>

Kryteria wg ChPL Retsevmo	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
	<p>Uwagi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podczas fazy 1 zmiana genu RET nie jest początkowo wymagana. Dane przedkliniczne Sponsora wskazują, że stężenie selperkatyn bu w osoczu 70 ng/ml jest równoważne IC50 dla RET (skorygowane o wiązanie z białkami osocza ludzkiego). Dlatego po osiągnięciu poziomu dawki, który: (1) wiąże się ze wskaźnikiem DLT <33%; (2) został uznany przez SRC za bezpieczny; oraz (3) wiąże się z C_{min} >70 ng/ml w stanie stacjonarnym u ≥70% pacjentów w tej samej grupie dawkowania (np. 3/3, 3/4, 4/5, 5/6 pacjentów itp.), rekrutacja do kolejnych poziomów dawek podczas fazy 1 będzie ograniczona do pacjentów z: (1) guzami litymi z obecnością fuzji genu RET; (2) MTC; (3) zaawansowanym guzem litym ze zmianami genu RET (z wyłączeniem mutacji synonimicznych, przesunięcia ramki odczytu lub mutacji nonsensownych); lub (4) po uprzednim zatwierdzeniu przez Sponsora, zaawansowanym guzem litym z innymi dowodami aktywacji RET. • Dodatni wynik testu linii zarodkowej na mutację RET jest akceptowalny dla pacjentów z MTC. <ol style="list-style-type: none"> 4. Choroba mierzalna lub niemierzalna, zgodnie z RECIST 1.1 lub RANO w zależności od typu nowotworu. 5. Pacjent ma co najmniej 18 lat. (w przypadku krajów i ośrodków, które są zatwierdzone, można zarejestrować pacjentów w wieku od 12 lat). 6. Ocena stanu sprawności 0, 1 lub 2 (wiek ≥16 lat) wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) lub ≥40% (wiek <16 lat) wg Lansky Performance Score bez nagłego pogorszenia 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. 7. Minimalna przewidywana długość życia wynoszącą min. 3 miesiące. 8. Dostępna zarchiwizowana próbka tkanki nowotworowej. 9. Właściwy stan hematologiczny. 10. Właściwa czynność wątroby. 11. Właściwa czynność nerek. <p><u>Kryteria włączenia do fazy 2:</u></p> <p>Kryteria włączenia były takie same jak w fazie 1, z następującymi modyfikacjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kohorty 1 i 3: brak powodzenia lub nietolerowanie standardowej opieki. <ul style="list-style-type: none"> - Kohorta 1 (guz lity z obecnością fuzji genu RET). Tarczyca: sorafenib i (lub) lenwatynib; pacjenci muszą być również oporni na radioaktywny jod; - Kohorta 3 (MTC z mutacją RET). Kabozantyn b lub wandetanib lub oba. Kohorty 1-4: rekrutacja będzie ograniczona do pacjentów z dowodami na zmianę w genie RET w guzie (tj. nie tylko we krwi). Jednak pozytywny wynik testu DNA linii zarodkowej na mutację genu RET jest dopuszczalny przy braku badań tkanki nowotworowej u pacjentów z MTC. 2. Kohorty 1-4: co najmniej jedna mierzalna zmiana, zgodnie z definicją RECIST 1.1 lub RANO, w zależności od typu nowotworu i wcześniej nienapromieniana. <p><u>Kryteria wykluczenia z fazy 1 i 2:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kohorty od 1 do 4 fazy 2: dodatkowy zatwierdzony czynnik onkogenny, który może powodować oporność na leczenie selperkatynibem. 2. Wcześniejsze leczenie selektywnym inhibitorem(-ami) RET. 3. Radioterapia z ograniczonym polem napromieniania w celach paliatywnych w ciągu 1 tygodnia od podania pierwszej dawki badanego leku, z wyjątkiem pacjentów otrzymujących radioterapię do ponad 30% szpiku kostnego z szerokim polem napromieniania, które należy wykonać co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku. 4. Objawowy pierwotny guz OUN, przerzuty, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ang. leptomeningeal carcinomatosis) lub nieleczone kompresja rdzenia kręgowego. Wyjątek: pacjenci kwalifikują się, jeśli objawy neurologiczne i obrazowanie OUN są stabilne, a dawka steroidu jest stabilna przez 14 dni przed pierwszą dawką selperkatynibu i nie przeprowadzono operacji OUN ani radioterapii przez 28 dni, 14 dni w przypadku radiochirurgii stereotaktycznej (SRS). 5. Klinicznie istotna aktywna choroba sercowo-naczyniowa lub zawał mięśnia sercowego w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed planowanym rozpoczęciem leczenia selperkatynibem lub wydłużenie odstępu QT skorygowanego o częstość akcji serca za pomocą odstępu >470 ms według wzoru Fridericia (QTcF) na co najmniej 2/3 kolejnych elektrokardiogramach (EKG) i średni QTcF >470 ms we wszystkich 3 EKG podczas badania przesiewowego. Według uznania badacza można podjąć próbę skorygowania podejrzenia wydłużenia odstępu QTcF spowodowanego lekiem, jeśli jest to klinicznie bezpieczne.

Kryteria wg ChPL Retsevmo	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
	6. Niekontrolowana objawowa nadczynność tarczycy lub niedoczynność tarczycy. 7. Niekontrolowana objawowa hiperkalcemia lub hipokalcemia. 8. Aktualne leczenie niektórymi silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4. 9. Aktualne leczenie inhibitorami pompy protonowej (PPI). Uwaga: Leczenie PPI należy przerwać na 1 lub więcej tygodni przed podaniem pierwszej dawki selperkatynibu.

Źródło: ChPL Retsevmo, EMA Assessment report Retsevmo

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła danych w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip (<https://www.tripdatabase.com/>);

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [<http://onkologia.zalecenia.med.pl/>];
- European Society of Medical Oncology (ESMO) [<https://www.esmo.org/>];
- European Thyroid Association (ETA) [https://www.eurothyroid.com/guidelines/eta_guidelines.html];
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [<https://www.nice.org.uk/>];
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [<https://www.nccn.org/>];
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) [<https://www.asco.org/>].

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.12.2021 r. Odnaleziono 7 dokumentów wytycznych: polskie (Jarząb 2018, PTOK 2013), europejskie (ETA 2019, ESMO 2019), amerykańskie (NCCN 2021, ATA 2015) oraz włoskie (SIE 2018). Wszystkie odnalezione wytyczne, poza NCCN 2021, opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku tj. przed 11.02.2021. Opis rekomendacji klinicznych ograniczono do 4 dokumentów wytycznych kierując się przede wszystkim ich aktualnością. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczące analizowanego wskazania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Jarząb 2018, Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych* Polska</p>	<p>44. Postępowanie w nawrotowym raku rdzeniastym tarczycy.</p> <p>44.1. Podstawą leczenia nawrotu miejscowego i lokoregionalnego jest leczenie operacyjne. SoR: G1; QoE: +++</p> <p>44.2. Jeżeli wznowie miejscowej/lokoregionalnej towarzyszą przerzuty odległe, wskazania do operacji szyi/śródpiercia mają charakter względny. SoR: G2; QoE: +</p> <p>44.3. Rozsiew raka rdzeniastego bardzo rzadko ma charakter izolowanego przerzutu i leczenie operacyjne przerzutów (szczególnie przerzutów do wątroby) jest na ogół nieuzasadnione. SoR: G2; QoE: + / PolCon 62/62</p> <p>44.4. Teleradioterapia uzupełniająca jest wskazana jedynie w przypadku makro- lub m kroskopowo nieradykalnej operacji. Teleradioterapia paliatywna jest często stosowana w przypadku przerzutów do kości i mózgu, rzadziej w innych lokalizacjach. SoR: G2; QoE: +</p> <p>44.5. Klasyczna chemioterapia nie znajduje zastosowania w raku rdzeniastym tarczycy. SoR: G1; QoE: +++</p> <p>44.6. Terapia izotopowa z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków wybiórczo gromadzących się w komórkach raka ma na ogół charakter paliatywny. SoR: G1; QoE: +++</p> <p>44.7. Nie udowodniono skuteczności analogów somatostatyny dla stabilizacji wzrostu raka rdzeniastego tarczycy SoR: G1; QoE: +++</p> <p>44.8. Terapia z zastosowaniem leków celowanych molekularnie jest rekomendowana u chorych na raka rdzeniastego tarczycy z zaawansowaną, nieresekcyjną chorobą spełniającą kryteria progresji według RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) — terapia zarejestrowana w krajach Unii Europejskiej, nie jest refundowana w Polsce (stan na czerwiec 2017). SoR: G1; QoE: +++</p> <p>44.8.1. Jeżeli nie jest możliwe zastosowanie wandetanibu lub kabozantynibu należy dolożyć wszelkich starań, aby chorych leczyć w ramach kontrolowanych badań klinicznych. SoR: G1; QoE: +++ / PolCon 62/62</p> <p>44.8.2. Wandetanib — 300 mg raz na dobę. SoR: G1; QoE: +++</p> <p>44.8.3. Kabozantyn b — 140 mg raz na dobę. SoR: G1; QoE: +++</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>G1 – Silna rekomendacja (za lub przeciw) dotyczy wszystkich pacjentów w większości sytuacji klinicznych stosowanie się do tej rekomendacji jest zdecydowanie korzystne dla pacjenta;</p> <p>G2 - Słaba rekomendacja (za lub przeciw); optymalne postępowanie może różnić się w zależności od sytuacji epidemiologicznej lub wyników badań chorego. Stosowanie się do tej rekomendacji pozostawione jest do decyzji lekarza leczącego.</p> <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p>+++ Wysoka jakość danych, otrzymanych na podstawie randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych, odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji; ++ Umiarkowana jakość danych uzyskanych na podstawie badań wykazujących według EBM niedociągnięcia metodologiczne, z których wynika niejednoznaczne albo pośrednie wnioski;</p> <p>+ Niska jakość danych, otrzymanych na podstawie opisów przypadków lub obserwacji klinicznych; PolCon - Brak bezpośrednich danych, dokumentujących sytuację polską. Stwierdzenie oparte na konsensusie uzyskanym w czasie dyskusji przez Ekspertów polskich (podajemy liczbę Ekspertów, która poparła przedstawione stwierdzenie).</p>
<p>ESMO 2019, European Society for Medical Oncology Europa</p>	<p>Leczenie systemowe i medycyna personalizowana</p> <p>Kabozantynib [I, A] i wandetanib [I, A] są lekami pierwszej linii leczenia systemowego w zaawansowanym MTC z przerzutami [punktacja ESMO-MCBS v1.1: 2 dla obu leków].</p> <p>W przypadku planowania leczenia zaawansowanych MTC selektywnymi inhibitorami RET konieczne jest badanie RET w kierunku mutacji somatycznych w celu indywidualizacji terapii [III, C].</p> <p>Decyzje o ewentualnym zastosowaniu MKI muszą zawsze opierać się na preferencjach pacjenta, po dokładnym omówieniu z lekarzem prowadzącym oczekiwanych korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem poszczególnych leków. Wybór jednego z leków pierwszego rzutu może opierać się na potencjalnej toksyczności u każdego pacjenta.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I – Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności.</p> <p>II – Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</p> <p>III – Badania kohortowe prospektywne.</p> <p>IV – Badania kohortowe retrospektywne lub badania kliniczno-kontrolne.</p> <p>V – Badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A – Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</p> <p>B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany.</p>

	<p>C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna.</p> <p>D – Umiarkowanie silne dowody świadczące przeciwko skuteczności lub o niekorzystnym wyniku, interwencja zasadniczo nie rekomendowana.</p> <p>E – Silne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o negatywnych wynikach, interwencja nie rekomendowana.</p>
<p>NCCN 2021, National Comprehensive Cancer Network Stany Zjednoczone Ameryki</p>	<p>Rdzeniasty rak tarczycy (MTC)</p> <p>Chirurgia jest głównym sposobem leczenia MTC. Komórki MTC nie koncentrują RAI oraz nie reagują dobrze na konwencjonalną chemioterapię cytotoksyczną. Mimo że nie ma obecnie terapii systemowej MTC zapewniającej wyleczenie pacjenta, to w przypadku miejscowo zaawansowanego i przerzutowego MTC zaleca się stosować wandetanib i kabozantynib.</p> <p>Doustne inhibitory kinaz wykazały klinicznie istotną aktywność w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych w miejscowo nawracającym nieresekcyjnym i przerzutowym raku rdzeniastym tarczycy.</p> <p>Jeśli wskazane jest leczenie systemowe, preferowanymi opcjami kategorii 1 zalecanymi przez panel ekspertów NCCN są wandetanib i kabozantynib. Selperkatynib lub pralsetynib są preferowanymi opcjami dla pacjentów z obecnością mutacji RET. Przed podaniem jednego z tych dwóch leków należy przeprowadzić testy genomowe w tym genotypowanie somatyczne TMB lub RET u pacjentów z dzikim typem linii zarodkowej lub z nieznaną linią zarodkową.</p> <p>Pembrolizumab może również być opcją leczenia dla pacjentów z TMB-H (≥ 10 mut/Mb).</p> <p>W sytuacji choroby objawowej lub jej progresji, panel NCCN zaleca leczenie systemowe lub włączenie do badania klinicznego. Jak podano powyżej w przypadku choroby lokoregionalnej, preferowane opcje terapii systemowej obejmują: wandetan b (kategoria 1), kabozantynib (kategoria 1) i selperkatynib lub pralsetyn b dla pacjentów z chorobą z mutacją RET. Inne drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz (tj. sorafenib, sunitynib, lenwatinib pazopanib) można rozważyć, jeśli badania kliniczne lub preferowany przez NCCN systemowe opcje terapii nie są dostępne lub nie są odpowiednie. Jeśli u pacjenta występuje progresja mimo stosowania preferowanej opcji leczenia, można zastosować chemioterapię ogólnoustrojową z użyciem dakarbazyny lub kombinacji cytostatyków obejmujących dakarbazynę. Pembrolizumab jest również opcją dla pacjentów z TMB-H (≥ 10 mut/Mb) (przydatny w pewnych okolicznościach). EBRT lub IMRT mogą być stosowane w przypadku objawów miejscowych. W przypadku przerzutów do kości można rozważyć terapię bisfosfonianami dożylnymi lub denosumabem. Zalecana jest również BSC.</p> <p><u>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</u> Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej.</p>
<p>ATA 2015, The American Thyroid Association</p>	<p>ZALECENIE 27</p> <p>W przypadku rozległej choroby regionalnej lub przerzutowej mniej agresywna operacja w centralnej i bocznej części szyi może być odpowiednia w celu zachowania mowy, połykania, funkcji przytarczyc i ruchomości barku. Aby osiągnąć miejscową kontrolę guza, należy rozważyć radioterapię wiązką zewnętrzną (EBRT), systemową terapię medyczną i inne niechirurgiczne terapie. Zalecenie klasy C</p> <p>ZALECENIE 53</p> <p>Terapia systemowa nie powinna być stosowana u pacjentów z podwyższonym stężeniem Ctn i CEA w surowicy bez udokumentowanej choroby przerzutowej. Leczenie systemowe nie powinno być również stosowane u pacjentów ze stabilną chorobą przerzutową o małej objętości, co stwierdzono na podstawie badań obrazowych czasu podwojenia stężenia Ctn i CEA w surowicy przekraczającego 2 lata. Zalecenie klasy C</p> <p>ZALECENIE 59</p> <p>Resekcję chirurgiczną należy rozważyć u pacjentów z dużymi pojedynczymi przerzutami do płuc. Ablację falami radiowymi należy rozważyć, gdy przerzuty są obwodowe i małe. Leczenie systemowe należy rozważyć u pacjentów z licznymi przerzutami, których rozmiar stopniowo się powiększa. Zalecenie klasy C</p> <p>ZALECENIE 63</p> <p>Stosowanie schematów cytotoksycznych chemioterapeutyków jednoskładnikowych lub skojarzonych nie powinno być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z przetwiałym lub nawrotowym MTC, biorąc pod uwagę niski odsetek odpowiedzi i pojawienie się obiecujących nowych opcji leczenia. Zalecenie klasy D</p> <p>ZALECENIE 64</p> <p>U wybranych pacjentów można rozważyć leczenie radioznakowanymi cząsteczkami lub ukierunkowaną radioimmunoterapią, najlepiej w warunkach dobrze zaplanowanego badania klinicznego. Zalecenie klasy C</p> <p>ZALECENIE 65</p> <p>U pacjentów ze znaczną masą guza i objawową lub progresywną chorobą przerzutową według RECIST należy rozważyć leczenie systemowe inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) skierowanymi zarówno do kinaz tyrozynowych RET, jak i VEGFR. Należące do TKI wandetanib lub kabozantynib mogą być stosowane jako jednoskładnikowa terapia systemowa pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym postępującym MTC. Zalecenie klasy A</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A – Zdecydowanie zaleca się. Zalecenie opiera się na silnych dowodach, że usługa lub interwencja może: poprawić ważne wyniki zdrowotne. Dowody obejmują spójne wyn ki z dobrze zaprojektowanych, dobrze przeprowadzonych badań w reprezentatywnych populacjach, które bezpośrednio oceniają wpływ na wyn ki zdrowotne.</p> <p>B – Zaleca się. Zalecenie opiera się na rzetelnych dowodach, że usługa lub interwencja może poprawiać ważne wyniki zdrowotne. Dowody są wystarczające do określenia wpływu na wyn ki zdrowotne, ale siła dowodów jest ograniczona liczbą, jakością lub spójnością poszczególnych badań; możliwość uogólnienia na rutynową praktykę lub pośredni charakter dowodów dotyczących wyn ków zdrowotnych.</p> <p>C – Zaleca się. Rekomendacja oparta jest na opinii eksperta.</p> <p>D – Odradza się. Rekomendacja oparta jest na opinii eksperta.</p> <p>E – Nie rekomenduje się. Rekomendacja jest oparta na rzetelnych dowodach, że usługa lub interwencja nie poprawiają ważnych wyników zdrowotnych lub szkody przewyższają korzyści.</p> <p>F – Zdecydowanie nie rekomenduje się. Rekomendacja opiera się na silnych dowodach, że usługa lub interwencja nie poprawia ważnych wyników zdrowotnych lub szkody przewyższają korzyści.</p>

I – Nie rekomenduje się ani za, ani przeciw. Panel stwierdza, że dowody są niewystarczające, aby rekomendować za lub przeciw świadczeniu usługi lub interwencji, ponieważ brakuje dowodów na to, że usługa lub interwencja poprawia ważne wyniki zdrowotne, dowody są niskiej jakości lub dowody są sprzeczne. W rezultacie nie można ustalić równowagi korzyści i szkód.

* Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Tyreologiczne, Polskie Towarzystwo Patologów, Towarzystwo Chirurgów Polskich, Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej, Polskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Chirurgów Dziecięcych, Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie następujących wytycznych:

Jarząb 2018: https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.2018.0014/43163 [dostęp 06.12.2021];

ESMO 2019: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)32555-2/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)32555-2/fulltext) [dostęp 06.12.2021];

ETA 2019: <https://www.karger.com/Article/FullText/502229> [dostęp 06.12.2021];

NCCN 2021: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [dostęp 06.12.2021];

ATA 2015: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4490627/> [dostęp 18.01.2022].

PODSUMOWANIE

Doustne inhibitory kinaz: wandetanib i kabozantynib są pierwszą opcją terapii systemowej w leczeniu raka rdzeniastego u pacjentów z nieoperacyjną chorobą miejscowo zaawansowaną lub z przerzutami. Jednak wg wytycznych NCCN 2021 to inhibitory RET (selperkatynib i pralsetynib) są preferowanymi opcjami w przypadku choroby z obecnością mutacji RET. Z pośród odnalezionych i przeanalizowanych wytycznych klinicznych tylko rekomendacje NCCN 2021 zostały opublikowane po rejestracji ocenianego leku i uwzględniają jego zastosowanie w MTC z obecnością mutacji RET. Lek Retsevmo¹³ (selperkatynib; 3 punkty wg skali ESMO-MCBS v1.1) może być stosowany w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem¹⁴ i/ lub wandetanibem¹⁵ (2 punkty wg skali ESMO-MCBS v1.1). Dotychczas żadne MKI nie zostały zatwierdzone do stosowania w drugiej linii terapii. W Unii Europejskiej nie zostały również dotychczas zarejestrowane żadne leki w tym konkretnym wskazaniu, jakim jest terapia systemowa uprzednio leczonych pacjentów z zaawansowanym MTC i mutacją RET. Alternatywną opcję terapii w ocenianym wskazaniu stanowi pralsetynib¹⁶ (pralsetinib: 3 wg ESMO-MCBS v1.1). Jednak lek ten aktualnie zarejestrowany jest jedynie we wykazaniu: zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca z fuzją RET.

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Retsevmo oraz substancja czynna selperkatynib nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Wcześniejsze opracowania dotyczą pierwszej linii leczenia raka rdzeniastego inhibitorami kinazy tyrozynowej tj. wandetanibem^{17,18} i kabozantynibem¹⁹, na które jednak populacja docelowa jest oporna lub u której nastąpił nawrót po leczeniu. Ponadto rozpatrywano zastosowanie sorafenibu²⁰ w populacji pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy niezależnie od występowania mutacji RET.

Rekomendacje Agencji były **pozytywne** w zakresie objęcia refundacją wandetanibu (Caprelsa) w następujących wskazaniach:

- rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73),
- rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej,
- „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)”, w ramach programu lekowego.

Rekomendacje Agencji były **negatywne** w zakresie objęcia refundacją:

- kabozantynibu (Cometriq) w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”;
- sorafenibu (Nexavar) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73).

¹³ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-226-1> [dostęp 05.01.2022]

¹⁴ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-95-1> [dostęp 05.01.2021]

¹⁵ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-137-1> [dostęp 05.01.2021]

¹⁶ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-303-1> [dostęp 05.01.2022]

¹⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5233-168-2017-zlc> [dostęp 04.01.2022]

¹⁸ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5622-132-2018-zlc> [dostęp 04.01.2022]

¹⁹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4010-053-2015-zlc> [dostęp 04.01.2022]

²⁰ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6086-113-2019-zlc> [dostęp 04.01.2022]

3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

Rak rdzeniasty tarczycy z mutacją w genie RET (ang. medullary thyroid cancer, MTC)

Brak leków ogólnoustrojowych zatwierdzonych w populacji pacjentów z zaawansowanym MTC z mutacją RET. Dwa inhibitory multikinazy (MIKI): kabozantynib i wandetanib, posiadają rejestrację w zaawansowanym MTC, niezależnie od statusu mutacji RET. Rozważając ich zastosowanie w leczeniu I rzutu należy wziąć pod uwagę ich profil toksyczności w stosunku do oczekiwanego efektu klinicznego. Pacjenci, którzy nie reagują na leczenie wymienionymi wyżej inhibitorami multikinazy lub nie kwalifikują się do terapii I linii z ich zastosowaniem (przeciwwskazania, zdarzenia niepożądane) pozostawieni są jedynie z najlepszą opieką podtrzymującą (BSC, z ang. *best supportive care*) jako opcją alternatywną.²¹

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: brak;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - wg wytycznych NCCN 2021: inhibitory RET: pralsetynib (mutacja RET);
 - wg wytycznych ESMO 2019: brak;
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r.²² we wskazaniu: C73 Nowotwór złośliwy tarczycy refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: cyklofosfamid
- w ramach programu lekowego:
 - wandetanib (B.108. Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (ICD-10 C73);
- w ramach chemioterapii:
 - klasyczne leki cytostatyczne we wskazaniu „nowotwór złośliwy tarczycy” ICD10 C73: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, winkrystyna, winorelbina.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Doustne inhibitory kinaz: wandetanib i kabozantynib są pierwszą opcją terapii systemowej w leczeniu raka rdzeniastego u pacjentów z nieoperacyjną chorobą miejscowo zaawansowaną lub z przerzutami. Jednak wg wytycznych NCCN 2021 to inhibitory RET (selperkatynib i pralsetynib) są preferowanymi opcjami w przypadku choroby z obecnością mutacji RET²³. Pralsetynib nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu (leczenie dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i/ lub wandetanibem) w UE, a jedynie w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuc z fuzją RET.

Wandetanib jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego w następującym wskazaniu: B.108. Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy, ICD-10 C73²⁴. Kabozantynib nie jest refundowany w tym wskazaniu. Schematy leczenia

²¹ EMA, Assessment raport, Retsevmo, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf

²²<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywcznych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [dostęp 03.01.2022]

²³ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf

²⁴<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywcznych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [dostęp 03.01.2022]

oparte na tych lekach nie stanowią jednak alternatywy dla ocenianej technologii a warunek (rejestracyjny) jej zastosowania.

Wytyczne ESMO i NCCN wyraźnie wskazują, że schematy leczenia oparte na klasycznych cytostatykach podawanych ogólnoustrojowo, które są refundowane w ramach chemioterapii, okazywały się mieć bardzo małą skuteczność i wysoką toksyczność w MTC. Odpowiedzi częściowe są zgłaszane u około 10 do 20 % pacjentów, a odpowiedzi długoterminowe są rzadkie. Środki te są stosowane tylko u pacjentów, którzy nie tolerują selektywnych inhibitorów kinazy RET i antyangiogennych inhibitorów kinaz (aaMKI, ang. *antiangiogenic multikinase inhibitors*) lub nie odpowiedzieli na terapię z ich użyciem.

U pacjentów, u których terapia wandetanibem i kabozantynibem nie powiodła się, występuje przeciwwskazanie czy też rozwinęła się nietolerancja na te substancje czynne, nie ma innych możliwości leczenia poza BSC.

3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak rdzeniasty tarczycy (z ang. *medullary thyroid cancer*, MTC) klasyfikowany jest zgodnie z międzynarodową klasyfikacją chorób ICD-10 do nowotworów złośliwych tarczycy (z ang. *malignant neoplasms of the thyroid gland*) – kod C73. MTC Wywodzi się z komórek parafolikularnych (komórek C) tarczycy wytwarzających kalcytoninę. MTC stanowi 5% do 10% wszystkich raków tarczycy, przy czym 70% do 80% występuje jako jednostka sporadyczna (ang. *sporadic*, sMTC), a 25% jako rodzinna, dziedziczna MTC (ang. *familial*, fMTC). Rodzinny MTC może wystąpić jako sam fMTC lub jako część mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (ang. *multiple endocrine neoplasia type 2*, MEN2). Większość MTC jest sporadyczna, w tym 10% zidentyfikowano jako dziedziczne z powodu mutacji aktywującej linię zarodkową w genie RET. Większość sporadycznych MTC ma również aktywujące mutacje RET. Dwie formy MTC, sporadyczne i dziedziczne, są związane z różnymi poziomami ryzyka choroby i wiadomo, że kilka rodzajów mutacji RET przyczynia się do onkogenności. Sporadyczne mutacje RET korelują z bardziej agresywnym fenotypem choroby, podczas gdy dziedziczne nasilenie MTC zależy od specyficznej mutacji.

Typowy wiek występowania sporadycznego MTC to piąta lub szósta dekada życia, z niewielką przewagą u kobiet. Dla porównania, MEN2A i fMTC zwykle występują w trzeciej dekadzie życia, a MEN2B zwykle pojawiają się u osób w wieku poniżej 20 lat. W momencie zgłoszenia 35% do 50% pacjentów z MTC ma przerzuty regionalne, a 13% do 15% ma odległe przerzuty głównie do płuc, kości i wątroby. MTC występuje bardzo rzadko u dzieci, ale najczęściej wiąże się z jednym z zespołów wielowydzielniczej neoplazji (ang. *multiple endocrine neoplasia*, MEN).

Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy w Polsce według danych KRN za 2019 r. wynosiła 4248. Zakładając, że 6,5% tych przypadków to MTC (276), oraz że mutacje RET występują u 60% pacjentów z MTC, częstość występowania nowych przypadków MTC z mutacją RET rocznie wynosi około 166.

MTC może mieć pośrednie lub ciężkie rokowanie, co przyczynia się do większej liczby zgonów przypisywanych rakowi tarczycy. W Europie 5-letnie względne przeżycie pacjentów z MTC wynosiło 88% (kobiety) i 85% (mężczyźni). 10-letni wskaźnik OS pacjentów ze zlokalizowaną chorobą wynosi około 95%, podczas gdy wskaźnik pacjentów z chorobą w stadium regionalnym wynosi około 75%. 20% pacjentów z odległymi przerzutami (13% do 15% populacji MTC) w momencie rozpoznania przeżywa 10 lat od diagnozy. Rak rdzeniasty tarczycy odpowiada za 13,4% wszystkich zgonów związanych z rakiem tarczycy.

Choroba wiąże się z postępującą utratą jakości życia i prowadzi do przedwczesnego zgonu pomimo stosowanego obecnie leczenia. Możliwości leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym ograniczają się do ogólnoustrojowej terapii kabozantynibem lub wandetanibem. Wandetanib jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego: B.108. Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy, ICD-10 C73²⁵. Kabozantynib nie jest refundowany w tym wskazaniu. Schematy leczenia oparte na tych lekach nie stanowią jednak alternatywy dla ocenianej technologii a warunek (rejestracyjny) jej zastosowania. Ponadto u pacjentów, u których terapia wandetanibem i kabozantynibem nie powiodła się, występuje przeciwwskazanie czy też rozwinęła się nietolerancja/ oporność na te substancje czynne, nie ma innych zatwierdzonych możliwości leczenia poza BSC. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba bezpiecznego i skutecznego leczenia w tej grupie pacjentów po terapii MKI.

²⁵ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [dostęp 03.01.2022]

3.6. Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 11.01.2022 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „RET”. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, dla których wskazaniem jest rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET.

Tabela 8. Monitorowanie horyzontu (produkty w fazie przygotowania, ang. *product pipeline*)

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Punkt uchwytu	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	(Planowana) data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje
Cabometyx / Cometriq	kabozatynib	Exelixis, Inc.	postępujący, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak rdzeniasty tarczycy	mała cząsteczka	Receptory angiopoetyny (TIE-1 i TIE-2) / Kinaza tyrozynowa typu FMS 3 (FLT-3) / Receptor czynnika wzrostu hepatocytów (c-Met, HGFR) / KIT/c-KIT / RET / Receptor VEGF (VEGFR)	zatwierdzony	100%	11/2012	doustna	Analiza wyników badania klinicznego: 18.09.2021
Caprelsa	wandetanib	Sanofi	agresywny i objawowy, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak rdzeniasty tarczycy	mała cząsteczka	EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu) / RET / VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego)	zatwierdzony	100%	04/2011	doustna	Analiza wyników badania klinicznego: 12.12.2018
Gavreto	pralsetynib	Blueprint Medicines Corporation	rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET	mała cząsteczka	RET	zatwierdzony	100%	12/2020	doustna	Analiza wyników badania klinicznego: 02.10.2021

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Punkt uchwytu	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	(Planowana) data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje
Retevmo	selperkatynib	Eli Lilly and Company	rak rdzeniasty tarczycy i inne rodzaje raków tarczycy – u pacjentów, u których guzy wykazują zmianę (mutację lub fuzję) w genie RET	mała cząsteczka	RET	zatwierdzony	100%	05/2020	doustna	Analiza wyników badania klinicznego: 03.11.2021
IntelliPlex RET/NTRK1 Rearrangement Kit	test molekularny genu RET	PlexBio Co., Ltd.	choroby przebiegające z mutacją RET	nie dotyczy	RET	Brak danych	Brak danych	Brak danych	nie dotyczy	Analiza wyników badania klinicznego: 28.12.2016

Data przygotowania zestawienia: 11.01.2022

Źródło opracowanie AOTMiT na podstawie: BioMedTracker Pharma. Intelligence database.²⁶

Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) - prawdopodobieństwo przyznania dopuszczenia do obrotu oszacowane wg analityków platformy Informa,

²⁶ <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp 11.01.2022]

4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1. Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi wskazanymi w EPAR rak rdzeniasty tarczycy stanowi od 3% do 10% wszystkich raków tarczycy. W 60% przypadków stwierdza się obecność mutacji RET.

Wg danych KRN w 2019 r. zarejestrowano 4248 przypadki raka tarczycy (ICD10: C73). Zakładając, że 6,5% tych przypadków to MTC (276), oraz że mutacje RET występują u 60% pacjentów z MTC, częstość występowania nowych przypadków MTC z mutacją RET rocznie wynosi około 166.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem selperkatynib stosowany ma być u pacjentów wymagających terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem. W ramach programu lekowego „B108 - leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy” od marca 2020 r. refundowany jest wandetanib. Dane z realizacji programu lekowego są ograniczone, w 2020 r. terapii wandetanibem poddano 23 pacjentów.²⁷

Zgodnie z AWA Nr: OT.4331.20.2018 brak obiektywnej odpowiedzi na leczenie wandetanibem stwierdzano w 48% przypadków pacjentów z mutacją RET i odsetek ten założono jako procent pacjentów wymagających stosowania ocenianej w niniejszym dokumencie technologii.²⁸

Uwzględniając wyżej opisane założenia populację wymagającą terapii oszacowano na 80 osób rocznie. Dolną granicę populacji oszacowano przy założeniu odsetka MTC wynoszącego 3%, tej samej częstości występowania mutacji genu RET oraz odsetka pacjentów wymagających leczenia - wynosi ona 37 osób. Górną granicę oszacowano na 123 przypadków rocznie, zakładając częstość MTC wynoszącą 60% oraz analogiczną częstość mutacji w genie RET oraz odsetek pacjentów wymagających leczenia.

Tabela 9. Oszacowanie zapadalności na MTC z mutacją RET

	dolna granica	średnia	górną granicą
Częstość występowania MTC [^]	0,03	0,065	0,1
Częstość mutacji RET [^]		0,6	
Brak obiektywnej odpowiedzi na leczenie wandetanibem ^{^^}		0,48	
Populacja	37	80	123

Źródło opracowanie AOTMiT na podstawie:

[^]EPAR;

^{^^}AWA Nr: OT.4331.20.2018

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 80

Liczba osób leczonych rocznie: 315

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 80 (37 - 123)

Szacowana populacja w pierwszym roku: 40 (19 - 62)

Szacowana populacja w drugim roku: 121 (56 - 185)

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Na podstawie liczby przypadków raka tarczycy zgłoszonych do KRN w 2019 r., a także danych literaturowych oszacowano wielkość populacji pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją genu RET na ok. 80 rocznie. Powyższe wyliczenia mogą być przeszacowane z uwagi na dane wskazane przez ekspertów w AWA nr OT.4331.20.2018.

Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować produkt leczniczy Retsevmo. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować

²⁷ <https://statystyki.nfz.gov.pl/>, data dostępu 30.12.2021

²⁸ AWA Nr: OT.4331.20.2018

jak górną granicę oszacowania populacji docelowej. Ze względu na brak danych o częstości występowania mutacji RET w polskiej populacji pacjentów z MTC, posłużono się danymi z EPAR.

Terapia selperkatynibem jest prowadzona do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Mediana PFS w badaniu rejestracyjnym nie została osiągnięta. Średni PFS, oszacowany na podstawie prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora i 2 lata (odpowiednio 76,9%, 67,9%, 61,4%) z wykorzystaniem rozkładu Weibulla, wyniósł 3,79 roku. Wartość tą przyjęto do powyższych wyliczeń. Z uwagi na przyjęty okres leczenia, obserwuje się zjawisko kumulacji pacjentów.

5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa selperkatynibu we wskazaniu w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 13.01.2022 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 3 (0). Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	pacjenci dorośli i młodzież w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	selperkatynib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, prace przeglądowe, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.2. Opis badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 24 publikacje spełniających kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 8 publikacji. Na podstawie pełnych tekstów, stwierdzono, że wszystkie opisują wyniki badania klinicznego, będącego badaniem rejestracyjnym ocenianej technologii (LIBRETTO-001). Charakterystykę i wyniki badania przedstawiono w 6.1. Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

Tabela na podstawie EMA Assessment report, który zawiera wyniki pochodzące z najpóźniejszej dostępnej daty odcięcia danych. Do przeglądu systematycznego włączono 1 publikację badania rejestracyjnego przedstawiającego wyniki w zakresie innych punktów końcowych niż uwzględnionych w dokumentach rejestracyjnych EMA.²⁹ Wyniki przedstawiono w Tabeli 14.

5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 11. Trwające/zakończone badania kliniczne dotyczące selperkatynibu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC) z mutacją w genie RET

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531)	3	w trakcie rekrutacji	1.	11.02.2020	Szacunkowa data międzyokresowa: 20.05.2024	Szacunkowa data zakończenia badania: 13.11.2026	Szacowana liczba uczestników: 400	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04211337	–
Nie	A Phase 2 Study of Oral Selpercatinib (LOXO-292) in Patients with Advanced Solid Tumors, Including Rearranged in Transfection (RET) Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-321)	2	aktywne, nie rekrutuje	2./ kolejna	16.03.2020	25.03.2021	Szacunkowa data zakończenia badania: 20.11.2025	Szacowana liczba uczestników: 75	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280081	–
Tak	A Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001)	1/2	w trakcie rekrutacji	1./ 2./ kolejna	02.05.2017	Szacunkowa data międzyokresowa: 21.11.2022	Szacunkowa data zakończenia badania: 21.11.2023	Szacowana liczba uczestników: 989	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157128	Data pierwszej publikacji: 27.08.2020
Nie	Selpercatinib Before Surgery for the Treatment of RET-Altered Thyroid Cancer	2	w trakcie rekrutacji	2.	26.02.2021	Szacunkowa data międzyokresowa: 10.09.2024	Szacunkowa data zakończenia badania: 10.09.2024	Szacowana liczba uczestników: 30	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04759911	–
Nie	A Study of Oral LOXO-292 (Selpercatinib) in Pediatric Participants with Advanced Solid or Primary Central Nervous System (CNS) Tumors (LIBRETTO-121)	1/2	w trakcie rekrutacji	2. / kolejna	13.06.2019	Szacunkowa data międzyokresowa: 26.03.2023	Szacunkowa data zakończenia badania: 26.03.2024	Szacowana liczba uczestników: 100	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03899792	–

²⁹ EMA Assessment report Retsevmo, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf

PODSUMOWANIE

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających substancję czynną selperkatynib we wskazaniu zaawansowany rak rdzeniasty tarczycy (MTC) z mutacją w genie RET w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov, odnalezionych zostało 5 badań, w tym badanie rejestracyjne LIBRETTO-001. Dla pozostałych badań, wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Badanie LIBRETTO-531, jako jedyne w powyższych, jest prowadzone w Polsce, aktualnie, na etapie rekrutacji.

5.4. Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badania rejestracyjnego.

Tabela 12. Ocena jakości badania rejestracyjnego LIBRETTO-001 na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych

Pytanie	
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy badanie było prospektywne?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Tak
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Nie
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8

Źródło: Opracowanie własne.

PODSUMOWANIE

Przeprowadzono ocenę jakości badań z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych. Badanie LIBRETTO-001 uzyskało 7 punktów na osiem możliwych (7 odpowiedzi „TAK”) w związku z czym zostało ocenione jako badanie dobrej jakości. Jeden punkt odjęto z powodu braku jasnej definicji ocenianych punktów końcowych w badaniu.

5.4.2. Opis komparatora

Brak komparatora w badaniu rejestracyjnym.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) zdefiniowane jako liczba miesięcy, które upłynęły między datą podania pierwszej dawki selperkatynibu a datą zgonu (niezależnie od przyczyny). Pacjenci, którzy przeżyli lub wypadli z obserwacji w dniu odcięcia danych, zostaną ocenzeni z prawej strony. Data cenzurowania zostanie ustalona na podstawie daty, w której ostatnio wiadomo było, że pacjent żyje – punkt drugorzędowy.
- Jakości życia - punkty końcowe raportowane przez pacjenta (ang. PROs, *patient-reported outcomes*) w celu zbadania objawów związanych z chorobą i jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. HRQoL, *health-related quality of life*);
- Wyleczenia - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- Surogatowych punktów końcowych (wybrane):
 - Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR, *objective response rate*) zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą (BOR, *best overall response*) w postaci potwierdzonej odpowiedzi całkowitej (CR, *complete response*) lub potwierdzonej odpowiedzi częściowej (PR, *partial response*) na podstawie RECIST v1.1. – punkt pierwszorzędowy,
 - Czas trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response*) zdefiniowany jako liczba miesięcy od daty rozpoczęcia częściowej lub całkowitej odpowiedzi (w zależności od tego, która odpowiedź została zarejestrowana jako pierwsza), a następnie potwierdzona, do daty progresji choroby lub śmierci, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej – punkt drugorzędowy,

-
- Przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) zdefiniowane jako liczba miesięcy, które upłynęły od daty podania pierwszej dawki selperkatynibu do najwcześniejszej daty udokumentowanej progresji choroby lub zgonu (niezależnie od przyczyny) – punkt drugorzędowy.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie jednoramienne – brak komparatora;
- Badanie prowadzone metodą otwartej próby;
- Badanie 1/2 fazy;
- Krótki okres trwania obserwacji biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby;
- Czas trwania odpowiedzi (DOR) nie został określony odrębnie dla odpowiedzi pełnej (CR) i częściowej (PR).

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Badanie rejestracyjne jest badaniem jednoramiennym – brak komparatora;
- Krótki okres trwania obserwacji;
- Badanie rejestracyjne jest badaniem 1/2 fazy.

5.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Retsevmo do stosowania w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem oceniono w jednym badaniu klinicznym jednoramiennym fazy 1/2, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby.

Jakość badania oceniono na wysoką (ocena 7/8) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych. Do ograniczeń badania rejestracyjnego LIBRETTO-001 należą przede wszystkim: krótki okres obserwacji, brak grupy kontrolnej. Brak grupy porównawczej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością.

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie (ORR), czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania oraz uniemożliwiają zastosowanie stworzonego przez Agencję modelu farmakoekonomicznego.

6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

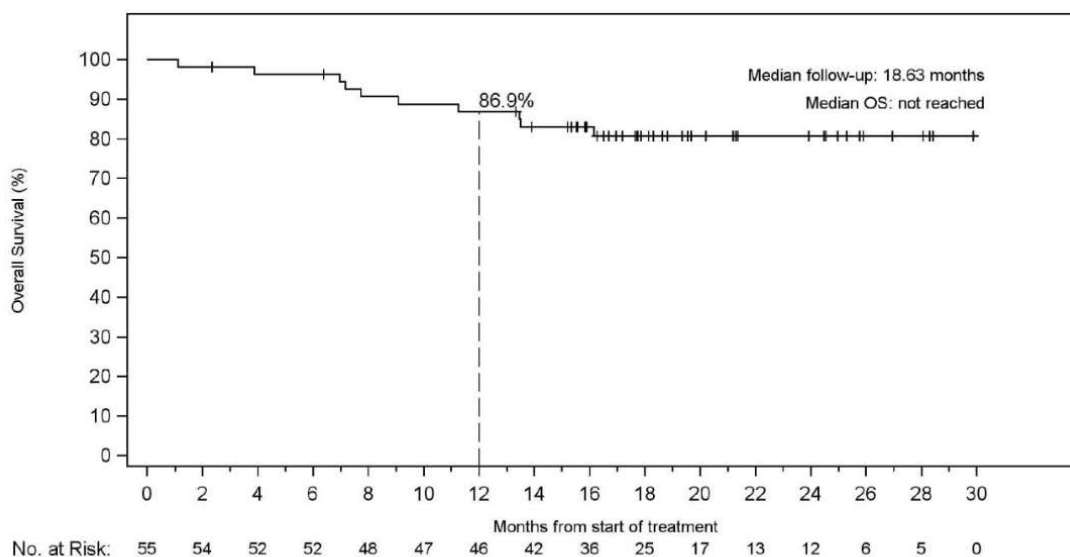
Tabela 13. Charakterystyka i wyniki skuteczności badania rejestracyjnego na podstawie EPAR i ChPL

Badanie 1		
Nazwa badania	A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumours, Including RET Fusion-Positive Solid Tumours, Medullary Thyroid Cancer and Other Tumours with RET Activation (LIBRETTO-001, LOXO-RET-17001)	
Ocena siły interwencji - typ badania	faza 1/2, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	<i>brak</i>
	Okres obserwacji	mediana czasu obserwacji 10,05 miesiąca
	Okres leczenia	mediana czasu trwania leczenia 11,7 miesiąca
	Liczba pacjentów	143
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR, objective response rate) zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą (BOR, best overall response) w postaci potwierdzonej odpowiedzi całkowitej (CR, complete response) lub potwierdzonej odpowiedzi częściowej (PR, partial response) na podstawie RECIST v1.1.	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	n (%)
	Wartość	99 (69,2%)
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	61,0
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	76,7
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	Mediana czasu obserwacji wynosiła 10,05 miesiąca. CR: 6 (4,2%) PR: 93 (65%)
	Punkt końcowy 2	Czas trwania odpowiedzi (DOR, duration of response) zdefiniowany jako liczba miesięcy od daty rozpoczęcia częściowej lub całkowitej odpowiedzi (w zależności od tego, która odpowiedź została zarejestrowana jako pierwsza), a następnie potwierdzona, do daty progresji choroby lub śmierci, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
Drugorzędowy		
Parametr statystyczny 1		Mediana [miesiące]
Wartość		nie osiągnięto
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica		19,1
Przedział ufności (95%CI) - górna granica		niemożliwe do określenia
Wartość p		
Wartość w ramieniu interwencji		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Wartość w ramieniu komparatora		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis		Mediana czasu obserwacji wynosiła 10,05 miesiąca.
Punkt końcowy 3		Przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival) zdefiniowane jako liczba miesięcy, które upłynęły od daty podania pierwszej dawki seliperkatyny do najwcześniejszej daty udokumentowanej progresji choroby lub zgonu (niezależnie od przyczyny)
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny 1	Mediana PFS
	Wartość	nie osiągnięto
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	20,0

	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	niemożliwe do określenia
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	Mediana czasu obserwacji 13,9 miesiący. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora roku i 2 lata wynoszą odpowiednio 76,9%, 67,9% i 61,4%.
Przeżycie		
Punkt końcowy 1	Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) zdefiniowane jako liczba miesięcy, które upłynęły między datą podania pierwszej dawki selperkatynibu a datą zgonu (niezależnie od przyczyny). Pacjenci, którzy przeżyli lub wypadli z obserwacji w dniu odcięcia danych, zostaną ocenzeni z prawej strony. Data cenzurowania zostanie ustalona na podstawie daty, w której ostatecznie wiadomo było, że pacjent żyje.	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Mediana OS
	Wartość	33,25 msc
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	33,2
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	niemożliwe do określenia (NE)
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	Mediana czasu obserwacji 15,7 miesiący. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego przez rok, półtora roku i 2 lata wynoszą odpowiednio 86,9%, 76,7% i 76,7%.
Ograniczenia badania		
Opis ograniczeń	Badanie fazy 1/2 bez grupy kontrolnej.	
Dodatkowe informacje		
Komentarz	<p>1. Badanie LIBRETTO-001 jest badaniem fazy 1/2, jednoramiennym, otwarte, wieloośrodkowe. W fazie 1 pierwszorzędowym celem było ustalenie dawki selperkatynibu zalecanej do stosowania w fazie 2. Celem pierwszorzędowym w fazie 2 była ocena przeciwnowotworowego działania selperkatynibu na podstawie wartości ORR ocenianej przez niezależną komisję weryfikacyjną.</p> <p>2. Pacjenci w fazie 2 badania otrzymywali produkt Retsevmo w dawce 160 mg doustnie dwa razy na dobę do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności lub progresji choroby.</p> <p>3. Spośród pacjentów z MTC z mutacją w genie RET leczonych wcześniej kabozantynibem i (lub) wandalanem i włączonych do badania LIBRETTO-001, 143 miało możliwość pozostania pod obserwacją przez co najmniej 6 miesięcy i zostało uznanych za osoby spełniające kryteria skuteczności. Pierwszorzędowa ocena skuteczności w MTC z mutacją w genie RET była oparta na danych pierwszych 55 spośród 143 zrekrutowanych kolejno pacjentów. (Dowody potwierdzające deklarowane wskazanie w MTC pochodziły od 55 pacjentów z grupy PAS (ang. primary analysis set) i 88 pacjentów wspierających z podgrupy SAS1 (ang. supplemental analysis set).)</p> <p>4. Przerzuty występowały u 98,2% pacjentów. 100% (n = 55) pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie systemowe, przy czym mediana liczby stosowanych uprzednio schematów terapii systemowej wynosiła 2, a 32,7% (n = 18) osób stosowało uprzednio 3 lub więcej schematów terapii systemowej.</p> <p>5. W grupie pacjentów uwzględnionych w analizie pierwszorzędowej mediana wieku wynosiła 57 lat (zakres: od 17 do 84 lat); 1 pacjent (1,3%) był w wieku <18 lat.</p>	
Podsumowanie siły interwencji		
Komentarz	<p>Dla grupy pacjentów zrekrutowanych do dnia 30 marca 2020 r.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR = 69,2% (99/143) (95%CI 61,0; 76,7), - mediana DOR nie została osiągnięta (95%CI 19,1; NE), - mediana PFS nie została osiągnięta (95%CI 20,0; NE), - prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora roku i 2 lata wyniosły odpowiednio 76,9%, 67,9% i 61,4%, - mediana OS wyniosła 33,25 miesiący (95%CI 33,2; NE), - prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego przez rok, półtora roku i 2 lata wynoszą odpowiednio 86,9%, 76,7% i 76,7%. <p>* NE - niemożliwe do określenia</p>	

Analiza przeżycia

Rysunek 2 przedstawia wykres Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego dla daty odcięcia danych 16 grudnia 2019 r. dla grupy 55 pacjentów. Mediana czasu obserwacji wynosiła 18,6 miesiąca. Mediana OS nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwo przeżycia po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oszacowano na 86,9%.



Note: + = Censored.

Rysunek 2. Wykres Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia – data odcięcia 16.12.2019 r.

Źródło: EMA Assessment report Retsevmo, s. 94, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf

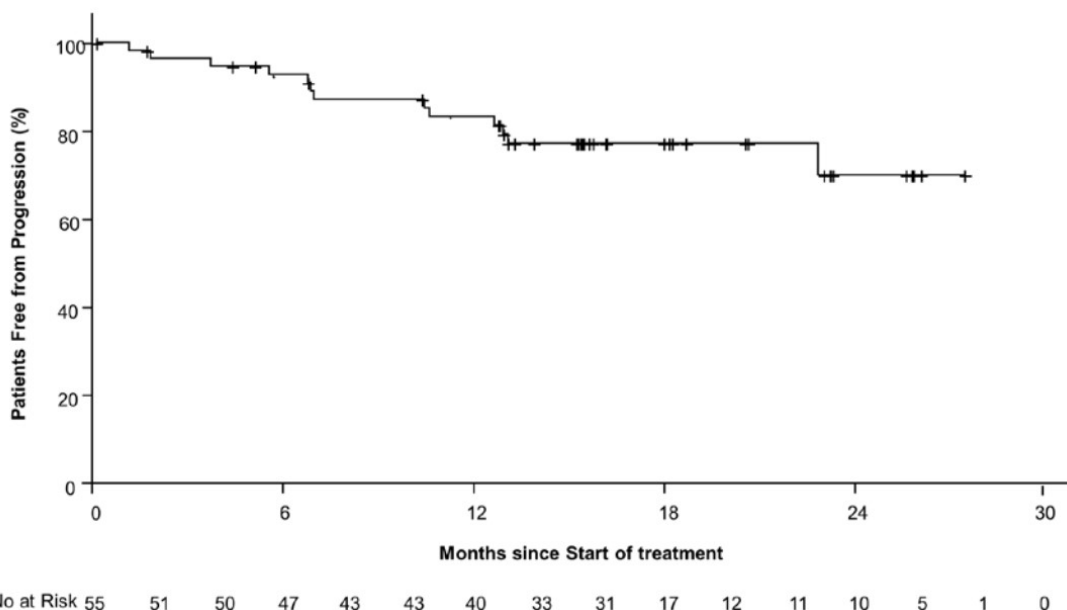
Dla bardziej liczebnej (n=143) grupy pacjentów zrekrutowanych do dnia 30 marca 2020 r., mediana OS wyniosła 33,25 miesiąca (95%CI: 33,2; NE) przy medianie czasu obserwacji 15,7 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia w 6, 12 i 18 miesiącu oszacowano na odpowiednio 94,3%, 86,9% i 76,7%. Wykres Kaplana-Meiera nie został dołączony dla tej grupy pacjentów.³⁰

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Na dzień daty odcięcia danych, tj. 16 grudnia 2019 r., dla grupy 55 pacjentów, według oceny przez zaślepioną niezależną komisję, mediana PFS nie została osiągnięta (95%CI: 24,4; NE). Mediana czasu obserwacji wynosiła 16,7 miesiąca. Prawdopodobieństwo braku postępu choroby w miesiącu 12 oszacowano na 82% (Rysunek 3).

Wg oceny przez badacza, przy tej samej medianie czasu obserwacji, mediana PFS wyniosła 27,4 miesiące (95%CI: 13,7; NE), a prawdopodobieństwo braku postępu choroby w miesiącu 12 oszacowano na 68% (Rysunek 4).

³⁰ EMA, Assessment report Retsevmo

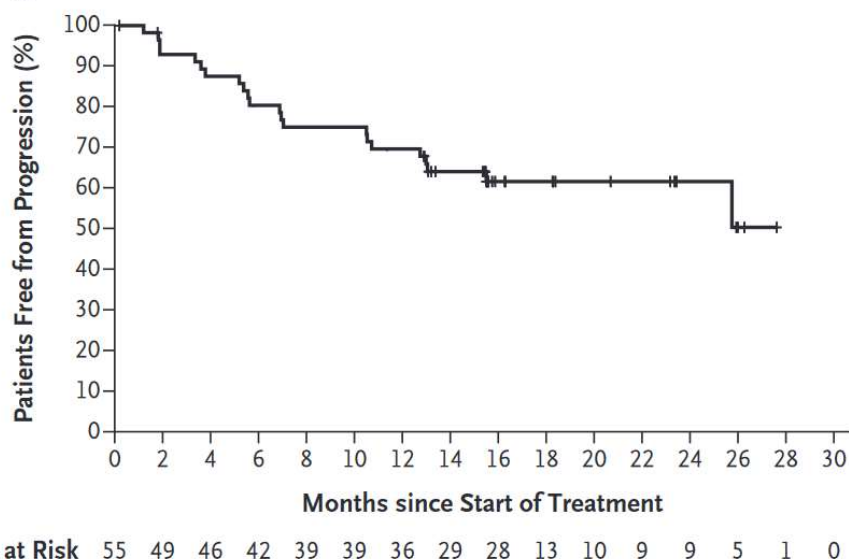


Rysunek 3. Wykres Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby – ocena przez zaślepioną niezależną komisję rewizyjną* (data odcięcia 16.12.2019 r.)

Źródło: Supplement to: Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in *RET*-altered thyroid cancers. *N Engl J Med* 2020;383:825-35. https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2005651/suppl_file/nejmoa2005651_appendix.pdf

* assessed by blinded independent review committee

B Progression-free Survival



Rysunek 4. Wykres Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby – ocena badacza (data odcięcia 16.12.2019 r.)

Źródło: Wirth LJ et al., Efficacy of Selpercatinib in *RET*-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):825-835., <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2005651?articleTools=true>

Dla bardziej liczebnej (n=143) grupy pacjentów zrekrutowanych do dnia 30 marca 2020 r., mediana PFS nie została osiągnięta (95%CI: 20,0; NE). Wśród 143 osób, u 36 (25,2%) wystąpiła progresja choroby. Mediana czasu obserwacji wynosiła 13,9 miesięcy. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora roku i 2 lata wynoszą odpowiednio 76,9%, 67,9% i 61,4%. Wykres Kaplana-Meiera nie został dołączony dla tej grupy pacjentów.

Tabela 14. Badanie LIBRETTO-001 – jakość życia

Badanie	Wyniki						
LIBRETTO-001	<p>Jednym z celów eksploracyjnych badania LIBRETTO-001 było opisanie zgłaszanych przez pacjentów objawów chorobowych i jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) podczas leczenia seliperkatyn bem, w tym czasu do poprawy lub pogorszenia u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET po wcześniejszej ekspozycji na wandetanib lub kabozantynib.</p> <p>Pacjenci wypełniali kwestionariusz QLQ-C30, wersja 3.0 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30) na początku badania (cykl 1, dzień 1) i co około 8 tygodni do cyklu 13.</p> <p>Charakterystyka pacjentów – rodzaj i liczba wcześniejszych terapii systemowych oraz rodzaje mutacji RET wśród pacjentów leczonych wcześniej wandetanibem/kabozatynibem (n=124)</p>						
	Rodzaj wcześniejszej terapii systemowej, n (%)						
	MKI	124 (100.0)					
	wandetan b	96 (77.4)					
	kabozantynib	72 (58.1)					
	lenwatyn b	12 (9.7)					
	Sorafenib	6 (4.8)					
	inne MKI	16 (12.9)					
	Chemioterapia	15 (12.1)					
	chemioterapia oparta na platynie	2 (1.6)					
	chemioterapia oparta na taksanie	3 (2.4)					
	Inhibitory PD-1/PD-L1	11 (8.9)					
	terapia jodem radioaktywnym	0 (0.0)					
	selektywne inhibitory RET	0 (0.0)					
	inna terapia systemowa	18 (14.5)					
	Liczba wcześniejszych terapii systemowych, n (%)						
	0	0 (0.0)					
	1–2	88 (71.0)					
	≥3	36 (29.0)					
	Rodzaje mutacji RET, n (%)						
	M918T	78 (62.9)					
	zwnątrkomórkowa mutacja cysteiny	19 (15.3)					
	V804M/L	7 (5.6)					
	inne	20 (18.2)					
	Wyniki dla pacjentów leczonych wcześniej wandetanibem/kabozatynibem (n=124) – data odcięcia: 19.12.2019						
<u>QLQ-C30 – ogólny stan zdrowia/jakość życia</u>							
<ul style="list-style-type: none"> Średnie +- SD wyniki wyjściowe: 60,6 +- 23.5. U większości pacjentów wynik się poprawił lub pozostał stabilny w każdym cyklu podczas leczenia seliperkatyn bem. 							
Zmiana w stosunku do cyklu 1. (wartości wyjściowej na początku badania), n=79	cykl 3.	cykl 5.	cykl 7.	cykl 9.	cykl 11.	cykl 13.	średnia zmiana*
Liczba pacjentów, n	73	64	55	48	34	24	-
Poprawa, %	39,7	43,8	45,5	43,8	58,8	54,2	45,7
Stabilność, %	39,7	48,4	41,8	47,9	35,3	45,8	43,3
Pogorszenie, %	20,5	7,8	12,7	8,3	5,9	0	11,1
<ul style="list-style-type: none"> 31,3% spełniało kryteria wyraźnej poprawy, a 12,5% - wyraźnego pogorszenia. Mediana czasu do pierwszej poprawy wyniosła 3,6 miesiąca (95% CI, 2,0-7,4). Mediana czasu do pierwszego pogorszenia wyniosła 11,1 miesiąca (3,8–nie osiągnięto). 							
<u>QLQ-C30 – biegunka</u>							
<ul style="list-style-type: none"> Średnie +- SD wyniki wyjściowe: 40,5 +- 36.9. Wartości wyjściowe osiągnęły próg znaczący klinicznie (wszystkie wyniki były większe niż 17). U większości pacjentów stan uległ poprawie lub pozostał stabilny w każdym cyklu podczas leczenia seliperkatynibem. 							
Zmiana w stosunku do cyklu 1. (wartości wyjściowej na początku badania), n=79	cykl 3.	cykl 5.	cykl 7.	cykl 9.	cykl 11.	cykl 13.	średnia zmiana*

Badanie	Wyniki							
	Liczba pacjentów, n	73	64	55	48	34	24	-
	Poprawa, %	52,1	60,9	60,0	68,8	61,8	31,6	57,6
	Stabilność, %	35,6	26,6	34,5	25,0	23,5	42,1	30,9
	Pogorszenie, %	12,3	12,5	5,5	6,3	14,7	26,3	11,5
	<ul style="list-style-type: none"> 51,3% pacjentów spełniało kryteria wyraźnej poprawy, a 7,5% - wyraźnego pogorszenia. Mediana czasu do pierwszej poprawy wyniosła 2,0 miesiące (95% CI, 1,9–5,6). Mediana czasu do pierwszego pogorszenia nie została osiągnięta. 							
	<u>QLQ-C30 – nudności/ wymioty</u>							
	<ul style="list-style-type: none"> Średnie +- SD wyniki wyjściowe: 9,58 +- 16,93 W trakcie trwania leczenia u większości pacjentów ich stan się nie zmienił. 							
	Zmiana w stosunku do cyklu 1. (wartości wyjściowej na początku badania), n=80	cykl 3.	cykl 5.	cykl 7.	cykl 9.	cykl 11.	cykl 13.	średnia zmiana*
	Liczba pacjentów, n	74	65	56	48	34	24	-
	Poprawa, %	29,7	27,7	26,8	25,0	20,6	29,2	26,9
	Stabilność, %	56,8	64,6	58,9	66,7	64,7	54,2	61,1
	Pogorszenie, %	13,5	7,7	14,3	8,3	14,7	16,7	12,0
	<u>QLQ-C30 – ból</u>							
	<ul style="list-style-type: none"> Średnie +- SD wyniki wyjściowe: 32,50 +- 31,25 U większości pacjentów, w trakcie trwania leczenia, ich stan się poprawił lub pozostał stabilny. 							
	Zmiana w stosunku do cyklu 1. (wartości wyjściowej na początku badania), n=80	cykl 3.	cykl 5.	cykl 7.	cykl 9.	cykl 11.	cykl 13.	średnia zmiana*
	Liczba pacjentów, n	74	65	56	48	34	24	-
	Poprawa, %	47,3	49,2	39,3	45,8	52,9	54,2	47,2
	Stabilność, %	35,1	32,3	39,3	35,4	35,3	37,5	35,5
	Pogorszenie, %	17,6	18,5	21,4	18,8	11,8	8,3	17,3
	<u>QLQ-C30 – funkcje fizyczne</u>							
	<ul style="list-style-type: none"> Średnie +- SD wyniki wyjściowe: 75,4 +- 21,9. Wartości wyjściowe osiągnęły klinicznie znaczący próg obniżonej sprawności fizycznej (poniżej wyn ku 83) U większości pacjentów wyn k pozostał stabilny w każdym cyklu podczas leczenia selperkatynibem. 22,5% pacjentów spełniało kryteria wyraźnej poprawy, a 11,3% - wyraźnego pogorszenia. Nie osiągnięto ani mediany czasu do pierwszej poprawy, ani czasu do pierwszego pogorszenia. 							
	<u>QLQ-C30 – utrata apetytu</u>							
	<ul style="list-style-type: none"> Średnie +- SD wyniki wyjściowe: 25,8 +- 30,9. Wartość nie osiągnęła progu >50 dla znaczenia klinicznego. 32,5% pacjentów spełniało kryteria wyraźnej poprawy, a 13,8% - wyraźnego pogorszenia. Nie osiągnięto ani mediany czasu do pierwszej poprawy, ani czasu do pierwszego pogorszenia. 							
	<u>QLQ-C30 – zaparcia</u>							
	<ul style="list-style-type: none"> Średnie +- SD wyniki wyjściowe: 9,6 +- 23,3. Nie osiągnięto progu >50 dla znaczenia klinicznego. 10,0% pacjentów spełniało kryteria wyraźnej poprawy, a 15,0% - wyraźnego pogorszenia. Mediana czasu do pierwszej poprawy nie została osiągnięta. Mediana czasu do pierwszego pogorszenia wyniosła 11,0 miesięcy (95% CI, 3,8–nie osiągnięto). 							

* oszacowania własne Agencji

Źródło: opracowanie własne na podstawie: Wirth LJ et al., Patient-Reported Outcomes with Selpercatinib Treatment Among Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer in the Phase I/II LIBRETTO-001 Trial. *Oncologist*. 2021 Sep 13.

<https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/onco.13977>, materiały dodatkowe

<https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fonco.13977&file=onco13977-sup-0001-TableS1.pdf>

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym

Wśród pacjentów z MTC z mutacją RET, w trakcie badania LIBRETTO-001, 17,1% uczestników przerwało leczenie, a do całkowitego przerwania badania doszło u 12,7% osób.

Tabela 15. Przerwanie leczenia lub badania (data odcięcia danych: 30.03.2020)

	MTC z mutacją RET N=315
Przerwanie leczenia, n (%)	54 (17,1)
Przyczyny, n (%):	
progresja choroby	25 (7,9)
zdarzenia niepożądane (AE)	14 (4,4)
wycofanie zgody	4 (1,3)
zgon	5 (1,6)
inne	3 (1,0)
Przerwanie badania, n (%)	40 (12,7)
Przyczyny, n (%):	
wycofanie zgody	10 (3,2)
zgon	28 (8,9)
stracony z obserwacji	1 (0,3)
inne	1 (0,3)

Źródło: opracowanie własne na podstawie EMA Assessment report, Retsevmo, 10 December 2020

U prawie wszystkich pacjentów w trakcie leczenia pojawiły się zdarzenia niepożądane, w tym 30,8% stanowiły zdarzenia poważne.

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (data odcięcia danych: 30.03.2020)

TEAEs, n (%)	MTC z mutacją RET N=315
Pacjenci z TEAEs	313 (99,4)
Pacjenci z TEAEs związane z selperkatynibem	293 (93,0)
Pacjenci z poważnymi TEAEs	97 (30,8)
Pacjenci z poważnymi TEAEs związane z selperkatynibem	20 (6,3)
Śmiertelne TEAEs	8 (2,5)
Śmiertelne TEAEs związane z selperkatynibem	0

TEAE (ang. treatment emergent adverse events) - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Źródło: opracowanie własne na podstawie EMA Assessment report, Retsevmo, 10 December 2020

W czasie do 28 dnia po otrzymaniu ostatniej dawki selperkatynibu 28 pacjentów (8,9%) zmarło. 18 zgonów było wynikiem progresji choroby, 8 – zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano zgonów w okresie powyżej 28 dni po ostatniej dawce.

Tabela 17. Zgony (data odcięcia danych: 30.03.2020)

Zgony	MTC z mutacją RET N=315
Zgony, które nastąpiły w ciągu 28 dni od ostatniej dawki, n (%)	28 (8,9)
Przyczyny, n (%):	
progresja choroby	18 (5,7)
zdarzenia niepożądane (AE)	8 (2,5)
inne	2 (0,6)
Zgony, które nastąpiły ponad 28 dni po ostatniej dawce, n (%)	0
Przyczyny, n (%):	
progresja choroby	0
zdarzenia niepożądane (AE)	0
inne	0

Źródło: opracowanie własne na podstawie EMA Assessment report, Retsevmo, 10 December 2020

Informacje z ChPL

W Tabeli 18. przedstawiono działania niepożądane leku Retsevmo. Większość działań występuje bardzo często. Należą do nich m.in. bóle i zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty.

Tabela 18. Działania niepożądane zgodnie z ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane leku
Zaburzenia układu immunologicznego	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często ($\geq 1/10$) Zmniejszenie łaknienia (apetytu)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często ($\geq 1/10$) Ból głowy Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$) Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane leku
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często (≥1/10) Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często (≥1/10) Ból brzucha Biegunka Nudności Wymioty Zaparcie Suchość w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często (≥1/10) Wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często (≥1/10) Gorączka Zmęczenie Obrzęk
Badania diagnostyczne	Bardzo często (≥1/10) Zwiększenie aktywności AlAT Zwiększenie aktywności AspAT Zmniejszenie liczby płytek krwi Zmniejszenie liczby limfocytów Zmniejszenie stężenia magnezu Zwiększenie stężenia kreatyniny
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często (≥1/10) Krwotoki

Źródło: ChPL Retsevmo.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

W ChPL przedstawiono plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Komunikaty związane z bezpieczeństwem:

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) [na dzień 31.12.2021] nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Retsevmo.

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO odnaleziono 344 [na dzień 31.12.2021] zgłoszeń o działaniach niepożądanych. Najczęściej odnotowywano działania:

- z grupy zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ang. *general disorders and administration site conditions*) (119), w tym m.in. zmęczenie (26), zgon (21), gorączka (20), obrzęk obwodowy (16), astenia (10);
- wynikające z badań diagnostycznych (ang. *investigations*) (92), w tym m.in. wzrost aktywności AST (18) i ALT (18);
- z grupy zaburzenia żołądkowo-jelitowe (75), w tym m. in. biegunka (22), suchość w ustach (17), zaparcia (10);
- z grupy zaburzenia naczyniowe (46), w tym. nadciśnienie (36);
- z grupy zaburzenia układu nerwowego (43), w tym m.in. ból głowy (12);
- z grupy zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (35).

Baza EudraVigilance: odnotowano 47 zgłoszeń u 22 osób [na dzień 31.12.2021]. Zgłoszenia dotyczyły m.in. (w nawiasach liczba zdarzeń poważnych): zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania – 6 (3), badań diagnostycznych – 6 (5), zaburzeń żołądkowo-jelitowych – 6 (3), zaburzeń naczyniowych – 5 (3), nowotworów 4 (4).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [na dzień 31.12.2012], zidentyfikowano 183 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 83 ciężkie, a w tym 30 zgonów dla produktu leczniczego Retevmo oraz 205 działań

niepożądanych, w tym 103 ciężkich, w tym 34 zgony dla substancji sulperkatynib. Oprócz zgonów, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były wysypka, zmęczenie, progresja nowotworu, gorączka.

PODSUMOWANIE

- Zgodnie z ChPL działaniami niepożądanymi, które mogą występować bardzo często są m.in.: zmniejszenie łaknienia (apetytu), ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, gorączka, zmęczenie, krwotoki.
- Niekontrolowany projekt badania uniemożliwia rozróżnienie objawów związanych z chorobą nowotworową od zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem selperkatynibem,³¹ co utrudnia ocenę relacji korzyści do zagrożeń ze stosowania terapii.
- Istotne dla oceny bezpieczeństwa byłyby randomizowane badania kliniczne, na podstawie których można by porównać dane z grupą kontrolną.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Analiza kliniczna

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących selperkatynibu we wskazaniu w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 13.01.2022 roku. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Kryteria włączenia publikacji do analizy:

Populacja:

- kryterium włączenia: pacjenci dorośli i młodzież w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem.
- kryterium wyłączenia: populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia

Interwencja:

- kryterium włączenia: selperkatynib
- kryterium wyłączenia: inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono

Rodzaj badań: poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności

Inne:

- kryterium włączenia: publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi;
- kryterium wyłączenia: publikacje w innych językach, prace przeglądowe, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 24 publikacje spełniające kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 8 publikacji. Na podstawie pełnych tekstów, stwierdzono, że wszystkie opisują wyniki badania klinicznego, będącego badaniem rejestracyjnym ocenianej technologii (LIBRETTO-001). Charakterystykę i wyniki badania przedstawiono na podstawie EMA Assessment report, który zawiera wyniki pochodzące z najpóźniejszej dostępnej daty odcięcia danych. Do przeglądu systematycznego włączono 1 publikację badania rejestracyjnego przedstawiającego wyniki w zakresie innych punktów końcowych niż uwzględnionych w dokumentach rejestracyjnych EMA.

³¹ EMA Assessment report Retsevmo, str. 113, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf

Badanie rejestracyjne LIBRETTO-001

1. Badanie LIBRETTO-001 jest badaniem fazy 1/2, jednoramiennym, otwartym, wieloośrodkowym. W fazie 1 pierwszorzędowym celem było ustalenie dawki selperkatynibu zalecanej do stosowania w fazie 2. Celem pierwszorzędowym w fazie 2 była ocena przeciwnowotworowego działania selperkatynibu na podstawie wartości ORR ocenianej przez niezależną komisję weryfikacyjną.
2. Pacjenci w fazie 2 badania otrzymywali produkt Retsevmo w dawce 160 mg doustnie dwa razy na dobę do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności lub progresji choroby.
3. Spośród pacjentów z MTC z mutacją w genie RET leczonych wcześniej kabozantynibem i (lub) wandetanibem i włączonych do badania LIBRETTO-001, 143 miało możliwość pozostania pod obserwacją przez co najmniej 6 miesięcy i zostało uznanych za osoby spełniające kryteria skuteczności. Pierwszorzędowa ocena skuteczności w MTC z mutacją w genie RET była oparta na danych pierwszych 55 spośród 143 zrekrutowanych kolejno pacjentów. (Dowody potwierdzające deklarowane wskazanie w MTC pochodziły od 55 pacjentów z grupy PAS (ang. primary analysis set) i 88 pacjentów wspierających z podgrupy SAS1 (ang. supplemental analysis set).)
4. Przerzuty występowały u 98,2% pacjentów. 100% (n = 55) pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie systemowe, przy czym mediana liczby stosowanych uprzednio schematów terapii systemowej wynosiła 2, a 32,7% (n = 18) osób stosowało uprzednio 3 lub więcej schematów terapii systemowej.
5. W grupie pacjentów uwzględnionych w analizie pierwszorzędowej mediana wieku wynosiła 57 lat (zakres: od 17 do 84 lat); 1 pacjent (1,3%) był w wieku <18 lat.

Wyniki

Dla grupy pacjentów zrekrutowanych do dnia 30 marca 2020 r. (mediana okresu obserwacji: 10,05 miesiąca):

Odpowiedź na leczenie

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 69,2% (99/143) (95%CI 61,0; 76,7); odsetek odpowiedzi całkowitych n (%): 6 (4,2%), odsetek odpowiedzi częściowych n (%): 93 (65%).

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta (95%CI 19,1; NE*). U 31,3% pacjentek z odpowiedzią na leczenie odpowiedź ta utrzymywała się przez 6 miesięcy lub dłużej, ale maksymalnie 12 miesięcy. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 6 i 12 miesięcy u pacjentów oszacowano odpowiednio na 90,7% i 79,8%.

Przeżycie całkowite, OS

Na dzień daty odcięcia danych, tj. 16 grudnia 2019 r., dla grupy 55 pacjentów, mediana OS nie została osiągnięta. Mediana czasu obserwacji wynosiła 18,6 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oszacowano na 86,9%.

Dla bardziej liczebnej (n=143) grupy pacjentów zrekrutowanych do dnia 30 marca 2020 r., mediana OS wyniosła 33,25 miesiąca (95%CI: 33,2; NE) przy medianie czasu obserwacji 15,7 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia w 6, 12 i 18 miesiącu oszacowano na odpowiednio 94,3%, 86,9% i 76,7%.

Przeżycie bez progresji choroby, PFS

Na dzień daty odcięcia danych, tj. 16 grudnia 2019 r., dla grupy 55 pacjentów, według oceny przez zaślepioną niezależną komisję, mediana PFS nie została osiągnięta (95%CI: 24,4; NE). Mediana czasu obserwacji wynosiła 16,7 miesiąca. Prawdopodobieństwo braku postępu choroby w miesiącu 12 oszacowano na 82%.

Wg oceny przez badacza, przy tej samej medianie czasu obserwacji, mediana PFS wyniosła 27,4 miesiąca (95%CI: 13,7; NE), a prawdopodobieństwo braku postępu choroby w miesiącu 12 oszacowano na 68%.

Dla bardziej liczebnej (n=143) grupy pacjentów zrekrutowanych do dnia 30 marca 2020 r., mediana PFS nie została osiągnięta (95%CI: 20,0; NE). Wśród 143 osób, u 36 (25,2%) wystąpiła progresja choroby. Mediana czasu obserwacji wynosiła 13,9 miesięcy. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora roku i 2 lata wynoszą odpowiednio 76,9%, 67,9% i 61,4%.

Jakość życia

Jakość życia i objawy chorobowe zgłaszane przez pacjentów były oceniane za pomocą kwestionariusza QLQ-C30. Największą poprawę zaobserwowano pod względem występowania biegunki u pacjentów. Uzyskane wyniki w zakresie poszczególnych obszarów przedstawiono poniżej.

- Ogólny stan zdrowia/jakość życia: 31,3% pacjentów spełniło kryteria wyraźnej poprawy, a 12,5% -- wyraźnego pogorszenia,
- biegunka: 51,3% pacjentów spełniło kryteria wyraźnej poprawy, a 7,5% - wyraźnego pogorszenia,

- ból: 31,3% pacjentów spełniło kryteria wyraźnej poprawy, a 12,5% - wyraźnego pogorszenia,
- funkcje fizyczne: 22,5% pacjentów spełniło kryteria wyraźnej poprawy, a 11,3% - wyraźnego pogorszenia,
- utrata apetytu: 32,5% pacjentów spełniło kryteria wyraźnej poprawy, a 13,8% - wyraźnego pogorszenia,
- zaparcia: 10,0% pacjentów spełniło kryteria wyraźnej poprawy, a 15,0% - wyraźnego pogorszenia.

* NE - niemożliwe do określenia

7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

7.1. Dane wejściowe do modelu

7.2. Oszacowanie kosztów terapii

7.2.1. Założenia

- Zgodnie z ChPL Retsevmo założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby.
- Dawkowanie leku przyjęto wg ChPL Retsevmo: 160 mg, 2 x doba u pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg i 120 mg, 2 x doba u pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg.
- W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może być konieczne przerwanie lub zmniejszenie dawki produktu. Zasady modyfikacji dawki produktu Retsevmo:
 - w grupie o masie ciała <50 kg - pierwsze zmniejszenie dawki 80 mg dwa razy na dobę, drugie zmniejszenie dawki 40 mg dwa razy na dobę,
 - w grupie o masie ciała ≥ 50 kg - pierwsze zmniejszenie dawki 120 mg dwa razy na dobę, drugie zmniejszenie dawki 80 mg dwa razy na dobę, trzecie zmniejszenie dawki 40 mg dwa razy na dobę.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt Retsevmo, nie innych uwzględniono kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji, koszty badań genetycznych. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Cena produktu leczniczego Retsevmo pochodzi z bazy [redacted]. Na czas pobierania danych z bazy [redacted] tj. 11.01.2021 dane o cenie Retsevmo były dostępne dla sześciu krajów [redacted]. Dostępna cena była ceną hurtową netto, którą przeliczono na cenę hurtową brutto przy zastosowaniu 8% VAT, a następnie na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli [redacted] na złote polskie użyto średniego kursu walut NBP z 21.01.2022 r wynoszącego [redacted].

7.2.2. Wyniki

Tabela 19. Oszacowanie kosztu terapii na jednego pacjenta

Wariant terapii	Przedział wagi ciała pacjenta	Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na 1 podanie	Dawka dzienna substancji czynnej	Liczba cykli w okresie	Dawka roczna substancja	Cena za 1 mg	Roczny koszt
Jednostka	[kg]	[dni]	-	[mg]	[mg]	[dni]	[mg]	[PLN]	[PLN]

Dawka podstawowa	<50	1	2	120	240	365	87 600	■	■
Pierwsze zmniejszenie dawki	<50	1	2	80	160	365	58 400	■	■
Drugie zmniejszenie dawki	<50	1	2	40	80	365	29 200	■	■
Dawka podstawowa	≥50	1	2	160	320	365	116 800	■	■
Pierwsze zmniejszenie dawki	≥50	1	2	120	240	365	87 600	■	■
Drugie zmniejszenie dawki	≥50	1	2	80	160	365	58 400	■	■
Trzecie zmniejszenie dawki	≥50	1	2	40	80	365	29 200	■	■

Źródło: Opracowanie własne.

7.2.3. Podsumowanie

Koszt roczny terapii jednego pacjenta, oszacowany na podstawie powyższych danych wyniósł:

- ■ w przypadku pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg przy stałej dawce 160 mg, 2 x doba,
- ■ w przypadku pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg przy stałej dawce 120 mg, 2 x doba.

7.3. Model farmakoekonomiczny

Nie modelowano. Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

7.3.1. Założenia

Założenia dotyczące części klinicznej:

- W związku z brakiem komparatora przyjęto założenie, że terapia ta stanowi ostatnią linię leczenia. W grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0. Założono, że okres PFS w grupie leku badanego oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego. Wobec braku danych przyjęto, że jakość życia w okresie PFS nie jest obniżona w stosunku do populacji generalnej. Przyjęto założenie, że po okresie wstrzymania choroby progresja u osób leczonych przebiega w analogiczny sposób, jak u osób nieleczonych (założenie to jest na korzyść interwencji – stan pacjenta w kolejnych liniach leczenia pogarsza się i należy liczyć się z szybszym przebiegiem choroby).
- Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby – PFS=0 i LY=0.
- Przy takich założeniach PFS=LYG.
- Wartość oczekiwaną czasu do progresji estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla.
- Parametry rozkładu Weibulla (α , β) wyznaczono metodą minimalizacji sumy kwadratów błędów (przy pomocy dodatku do programu Microsoft Excel – Solver). Na ich podstawie oszacowano wartość oczekiwaną PFS w horyzoncie dożywotnym, którą przyjęto za korzyść zdrowotną wyrażoną w LY.

Założenia dotyczące części ekonomicznej:

- Zgodnie z ChPL Retsevmo założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby.
- Zalecane dawkowanie leku przyjęto wg ChPL Retsevmo.
- Koszty leku oszacowano zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2 „Oszacowanie kosztów terapii”. Cena produktu leczniczego Retsevmo pochodzi z bazy ■
- Nie uwzględniano innych kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Ze względu na to, że wykorzystane w badaniu rejestracyjnym metody sekwencjonowania NGS oraz FISH potwierdzające obecność fuzji genu RET przed rozpoczęciem leczenia są objęte refundacją w ramach wykazu badań genetycznych w chorobach nowotworowych (m.in. w ICD-10: **C73** – z rozszerzeniami

do pięciu znaków) zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, w oszacowaniach nie uwzględniono ich kosztów.

Założenia dla analizy wrażliwości:

- Zakres niepewności przyjęto na podstawie podanych w badaniu wartości 95% przedziału ufności dla wartości PFS w poszczególnych punktach czasowych.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii.

7.3.2. Dane wejściowe

Tabela 20. Prawdopodobieństwo PFS w wybranych punktach czasowych dla populacji MTC z mutacją RET

Punkt czasowy		Prawdopodobieństwo PFS		
Miesiące	Lata	%	Dolna granica 95%CI	Górna granica 95%CI
0	0,00	100%	100%	100%
6	0,50	90%	83%	94%
12	1,00	77%	68%	84%
18	1,50	68%	57%	77%
24	2,00	61%	48%	72%

Źródło: EPAR Retsevmo.

Zgodnie z danymi KRN rak tarczycy występuje rzadko w populacji pediatrycznej. W badaniu rejestracyjnym mediana wieku dla analizowanej populacji wyniosła 57,5 (zakres 17-90). Do badania włączono 1 pacjenta poniżej 18 roku życia. Z tego względu przyjęto, że terapia jest prowadzona u pacjentów dorosłych o masie ciała równej lub wyższej 50 kg.

Tabela 21. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka dobową u pacjenta [mg]	320	ChPL Retsevmo
Cykl [dn]	1	ChPL Retsevmo
Liczba cykli w roku	365	ChPL Retsevmo
Dawka roczna [mg]	116 800	Oszacowanie własne na podstawie danych z ChPL Retsevmo
Średnia cena za 1 jednostkę [PLN]		
Próg opłacalności (3 x PKB) [PLN]	166 758	GUS

Źródło: Opracowanie własne.

7.3.3. Wyniki

W poniższej tabeli (Tabela 22) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii przy powyższych założeniach na korzyść interwencji.

Tabela 22. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny

Wariant	Interwencja [LY]	Hipotetyczny komparator [LY]	LYG
Optymistyczny (górną granicą 95% CI)	5,74	0	5,74
Oczekiwany	3,97	0	3,97
Pesymistyczny (dolną granicą 95% CI)	2,77	0	2,77

Źródło: Opracowanie własne.

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Retsevmo, w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii oraz kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS zgodnie z powyższymi założeniami.

Tabela 23. Oszacowanie rocznych kosztów terapii

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)			
Średni (cena podstawowa leku)			
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)			

Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 24. Oszacowanie kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego (odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS=3,97 lat)

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)			
Oczekiwany (cena podstawowa leku)			
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)			

Źródło: Opracowanie własne.

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progiem efektywności kosztów, wynoszącym

Tabela 25. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (wartość oczekiwana PFS=LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych (wartość oczekiwana PFS=LYG)				
Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				

Źródło: Opracowanie własne.

PODSUMOWANIE

Przy założeniu, że okres PFS w grupie interwencji oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego, a w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0, przyjęto, że oszacowana oczekiwana wartość PFS dla ocenianej technologii jest równa LYG.

W związku z powyższym oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywnim wyniósł:

- w wariantcie oczekiwany: 3,97 LYG;
- w wariantcie optymistycznym: 5,74 LYG (górną granicę 95% CI);
- w wariantcie pesymistycznym: 2,77 LYG (dolną granicę 95% CI).

Oszacowany przez AOTMIŁ oczekiwany ICER w horyzoncie dożywnim wyniósł

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie

Oszacowane wartości ICER

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniu 16.12.2021 przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „retsevmo”, „selpercatinib”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje znajdujące się w tabeli poniżej.

Tabela 26. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
NICE 2021 ^{32,33}	<p>Typ analizy: podzielony model ekonomiczny przetrwania, który obejmował 3 stany zdrowia: przed progresją, po progresji i śmierć (a <i>partitioned-survival economic model that included 3 health states: pre-progression, post-progression and death</i>).</p> <p>Źródła danych: badania LIBRETTO-001 i EXAM</p>	selperkatynib vs. BSC selperkatynib vs. kabozantynib	Szacowany przez firmę koszt 28-dniowego cyklu selperkatynibu wynosi 8736,00 GBP. Firma posiada porozumienie handlowe, które sprawia, że selperkatynib jest dostępny w ramach NHS ze zniżką. Dane ICER są poufne.

³² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta742> [data dostępu: 14.12.2021]

³³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta742/resources/selpercatinib-for-treating-advanced-thyroid-cancer-with-ret-alterations-pdf-82611311612101> [data dostępu: 14.12.2021]

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy						
SMC 2021 ^{34,35}	<p>Populacja: młodzież (w wieku ≥12 lat) i dorośli z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją w genie RET po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem.</p> <p>Typ analizy: analiza ekonomiczna wykorzystująca standardowy, partycjonowany model przeżycia z trzema stanami zdrowia (bez progresji, progresja i śmierć). (<i>The economic analysis used a standard partitioned survival model with three health states (progression free, progressed and death).</i>)</p> <p>Cykl modelu: tygodniowy</p> <p>Horyzont czasowy: horyzont życia 25 lat.</p> <p>Źródła danych: dane kliniczne dotyczące selperkatynibu dotyczące charakterystyki pacjenta, PFS, OS, czasu leczenia i AEs pochodziły z badania LIBRETTO-001.</p>	selperkatynib vs. BSC selperkatynib vs. kabozantynib	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Analiza</th> <th>ICER (koszt/QALY)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>selperkatynib vs. BSC</td> <td>48 965 £</td> </tr> <tr> <td>selperkatynib vs. kabozantynib</td> <td>37 277 £</td> </tr> </tbody> </table> <p>Koszt roczny stosowania selperkatynibu w schemacie dawkowania 120 lub 160 mg dwa razy dziennie, wyniósł 85 176 £ - 113 568 £.</p>	Analiza	ICER (koszt/QALY)	selperkatynib vs. BSC	48 965 £	selperkatynib vs. kabozantynib	37 277 £
Analiza	ICER (koszt/QALY)								
selperkatynib vs. BSC	48 965 £								
selperkatynib vs. kabozantynib	37 277 £								
G-BA 2021 ^{36,37}	Ocena rocznych kosztów terapii	selperkatynib/BSC vs. kabozantynib/wandetanib/BSC	<p>Roczne koszty terapii na pacjenta leczenia wyniosły dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • selperkatynibu: 128 051,13 € - 169 382,39 €, • kabozantynibu: 70 025,64 €, • wandetanibu: 27 642,91 € - 54 609,23 €. <p>Koszty BSC różnią się w zależności od pacjenta.</p>						
IQWiG 2021 ^{38, 39}	<p>Populacja: dorośli i młodzież w wieku 12 lat i więcej z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją w genie RET, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego po leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem.</p> <p>Ocena rocznych kosztów terapii</p>	Selpercatinib vs. BSC	Koszt leków wyniósł 127 374,96 – 169 382,39 € (dane od firmy) i był taki sam jak koszt roczny terapii. Koszty BSC różnią się w zależności od pacjenta.						
TLV 2021 ^{40,41}	-	-	<p>Cena sprzedaży została ustalona na poziomie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dla Retsevmo 40 mg (60 tab.): 30 600,00 SEK, • dla Retsevmo 80 mg (60 tab.): 61 200,00 SEK. 						

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w przypisach.

PODSUMOWANIE

W ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA w poszukiwaniu analiz ekonomicznych odnaleziono 5 dokumentów, w których dokonano głównie obliczeń rocznych kosztów leczenia selperkatynibem w odniesieniu do BSC lub pierwszej linii leczenia. Organizacje HTA wskazują na ograniczenia i niepewności, co do prawidłowości założeń modeli farmakoekonomicznych dostarczonych przez firmy odpowiedzialne za ich przygotowanie. Główne niepewności dotyczą badania, na którym oparte zostały analizy

³⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selpercatinib-retsevmo-tc-full-smc2370/> [data dostępu: 14.12.2021]

³⁵ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6247/selpercatinib-retsevmo-final-august-2021-for-website.pdf> [data dostępu: 14.12.2021]

³⁶ <https://www.g-ba.de/beschluesse/4999/> [data dostępu: 16.12.2021]

³⁷ https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4999/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-656_BAnz.pdf [data dostępu: 16.12.2021]

³⁸ <https://www.iqwig.de/projekte/a21-28.html> [data dostępu: 16.12.2021]

³⁹ https://www.iqwig.de/download/a21-28_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [data dostępu: 16.12.2021]

⁴⁰ <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/tillfallig-subvention/avslutade/arkiv/2021-09-22-den-tillfalliga-subventionen-for-retsevmo-upphor.html> [data dostępu: 16.12.2021]

⁴¹ https://www.tlv.se/download/18.129f584917976cd4f81ea685/1622620345811/bes210524_retsevmo.pdf [data dostępu: 16.12.2021]

ekonomiczne, tj. badania LIBRETTO-001, które jest badaniem jednoramiennym, a także braku danych na temat długotrwałej skuteczności ocenianego leku.

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Retsevmo we wskazaniu w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 10 grudnia 2020 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w Tabeli .

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania odnaleziono 6 publikacji. Do przeglądu systematycznego włączono 1 analizę, ponieważ jako jedyna dotyczyła budżetu i ekonomii. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych (baza Medline, via PubMed)

Zapytanie	Liczba trafień
(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (Retsevmo)	6

Tabela 28. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy												
Veritas Health Economics Consulting, Inc., Blueprint Medicines, 2021	<p><u>Populacja:</u> - NSCLC z przerzutami z dodatnim wynikiem fuzji RET, - zaawansowany lub przerzutowy MTC z mutacją RET, który wymaga leczenia systemowego, - zaawansowany lub przerzutowy rak tarczycy z fuzją RET, który wymaga leczenia systemowego i jest oporny na radioaktywny jod</p> <p><u>Stopa dyskontowa:</u> brak <u>Horyzont czasowy:</u> 3 lata <u>Perspektywa analizy:</u> Horyzont czasowy analizy wpływu na budżet uwzględnia zmianę kombinacji leczenia z obecnego standardu leczenia (obecny scenariusz rynkowy) dla 3 wskazań do kombinacji obejmującej pralsetinib (przyszły scenariusz rynkowy).</p> <p><i>The time horizon of the budget impact analysis accounts for the shift in treatment mix from current standard of care treatments (current market scenario) for the 3 indications to a mix that includes pralsetinib (future market scenario).</i></p> <p><u>Typ analizy:</u> Model wpływu na budżet (BIM) został opracowany w programie Microsoft Excel w celu oszacowania wpływu na budżet dodania pralsetynibu do receptariusza amerykańskiego planu zdrowotnego jako leczenia pacjentów z 1 z 3 określonych wskazań.</p> <p><i>The budget impact model (BIM) was developed in Microsoft Excel to estimate the budget impact of adding pralsetinib to a US health plan formulary as a treatment of patients with 1 of 3 specific indication.</i></p> <p><u>Źródła danych:</u> program National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER); opublikowana literatura;</p>	<p><u>Substancja badana:</u> pralsetynib <u>Komparator:</u> selperkatynib, kabozantynib, pembrolizumab, pemetreksed + karboplatyna</p>	<p>Analiza wpływu na budżet w 3 letnim horyzoncie czasowym szacuje, że około 6 nowych pacjentów (uwzględniając wszystkie 3 wskazania/populacje) będzie kwalifikować się rocznie do leczenia w ramach planów ubezpieczenia zdrowotnego w przeliczeniu na milion jego uczestników.</p> <p>Populacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) NSCLC z przerzutami z dodatnim wynikiem fuzji RET, 2) zaawansowany lub przerzutowy MTC z mutacją RET, który wymaga leczenia systemowego 3) zaawansowany lub przerzutowy rak tarczycy z fuzją RET, który wymaga leczenia systemowego i jest oporny na radioaktywny jod <p><i>The model estimated that there would be approximately 6 new treatment-eligible patients in a 1 million-member plan annually.</i></p> <p>Koszty selperkatynbu</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Koszty</th> <th>MTC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Koszty testów w kierunku RET</td> <td>1 845 \$</td> </tr> <tr> <td>Długość terapii (miesiące)</td> <td>22,0</td> </tr> <tr> <td>Koszt nabycia leku (miesięczny)</td> <td>20 600 \$</td> </tr> <tr> <td>Koszt zw. z AEs (1-razowy)</td> <td>1 050 \$</td> </tr> <tr> <td>Koszt monitorowania (miesięczny)</td> <td>178 \$</td> </tr> </tbody> </table>	Koszty	MTC	Koszty testów w kierunku RET	1 845 \$	Długość terapii (miesiące)	22,0	Koszt nabycia leku (miesięczny)	20 600 \$	Koszt zw. z AEs (1-razowy)	1 050 \$	Koszt monitorowania (miesięczny)	178 \$
Koszty	MTC														
Koszty testów w kierunku RET	1 845 \$														
Długość terapii (miesiące)	22,0														
Koszt nabycia leku (miesięczny)	20 600 \$														
Koszt zw. z AEs (1-razowy)	1 050 \$														
Koszt monitorowania (miesięczny)	178 \$														

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
	wewnętrzne analizy Blueprint Medicines; inne dane		

Źródło: Duff S et al., *The budget impact of adding pralsetinib to a US health plan formulary for treatment of non-small cell lung cancer and thyroid cancer with RET alterations*. J Manag Care Spec Pharm. 2021 Nov 2:1-14.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Retsevmo (selpercatinib) we wskazaniu do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.12.2021 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Retsevmo, selpercatinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, w tym 1 rekomendacja pozytywna, 4 rekomendacje pozytywne warunkowo i 1 rekomendacja negatywna. Ponadto 2 procesy o wydanie rekomendacji refundacyjnych są w toku. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Nazwa instytucji, rok, zasięg/kraj, link	Wskazanie	Wynik oceny	Uzasadnienie oceny
<p>NICE, 2021, Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/ta742 [data dostępu: 06.12.2021] https://www.nice.org.uk/guidance/ta742/resources/selpercatinib-for-treating-advanced-thyroid-cancer-with-ret-alterations-pdf-82611311612101 [data dostępu: 06.12.2021]</p>	<p>Zaawansowany rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET u osób w wieku 12 lat i starszych, które wymagają leczenia systemowego po kabozantynie lub wandetanibie</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>	<p>Komisja stwierdziła, że selperkatynib nie może być zalecany do rutynowego stosowania jednak jest zalecany do stosowania w ramach Funduszu Leków Onkologicznych (ang. Cancer Drugs Fund) jako opcja w leczeniu.</p> <p>Jest to zalecane tylko wtedy, gdy przestrzegane są warunki umowy o dostęp zarządzany.</p> <p>Dane z badań klinicznych dla selperkatynibu są wysoce niepewne, ponieważ opierają się na trwającym jednoramiennym badaniu i nie wszystkie subpopulacje reprezentują praktykę NHS. Wyniki porównujące pośrednio selperkatynib z najlepszym leczeniem podtrzymującym są również wysoce niepewne.</p> <p>Selperkatynib może być opłacalny, jeśli dostępnych będzie więcej danych z trwającego badania, które pokazuje, że ludzie żyją dłużej dzięki leczeniu. Dane z badania i praktyki NHS pomogłyby również rozwiązać niepewność dotyczącą jego skuteczności klinicznej. Selperkatynib jest zatem zalecany do stosowania w Funduszu Leków Onkologicznych, aby można było zebrać więcej danych.</p>
<p>SMC, 2021, Szkocja https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selpercatinib-retsevmo-tc-full-smc2370/ [data dostępu: 06.12.2021] https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6247/selpercatinib-retsevmo-final-august-2021-for-website.pdf [data dostępu: 06.12.2021] https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6241/selpercatinib-retsevmo.pdf [data dostępu: 06.12.2021]</p>	<p>Wskazanie w trakcie oceny: Selperkatynib w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC) z mutacją RET, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego po wcześniejszym leczeniu kabozantyną i (lub) wandetanibem.</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>	<p>Selperkatynib (Retsevmo) jest dopuszczony do użytku w ramach NHSScotland na zasadzie tymczasowej, z zastrzeżeniem ciągłej oceny i przyszłej ponownej oceny.</p> <p>Ta rekomendacja SMC uwzględnia poufną zniżkę oferowaną przez firmę farmaceutyczną, która poprawia efektywność kosztową selperkatynibu. Ponadto SMC był w stanie zastosować bardziej elastyczne podejście w ocenie, ponieważ dotyczy to rzadkiego schorzenia, w którym oczekiwana długość życia pacjentów przy obecnie dostępnych metodach leczenia jest krótsza niż trzy lata.</p> <p>Gdy dostępne będą dalsze dowody, SMC dokona ponownej oceny leku i przedstawi zaktualizowaną decyzję dotyczącą jego rutynowej dostępności w NHS Scotland.</p>
<p>NCPE, 2021, Irlandia https://www.ncpe.ie/drugs/selpercatinib-retsevmo-for-advanced-ret-mutant-medullary-thyroid-cancer-hta-id-21020a/ [data dostępu: 04.01.2022]</p>	<p>U dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC) z mutacją RET, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego po wcześniejszym leczeniu kabozantyną i (lub) wandetanibem.</p>	<p>W trakcie</p>	<p>Oczekiwanie na złożenie pełnej oceny HTA od Wnioskodawcy w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności selperkatynibu w porównaniu z aktualnym standardem leczenia.</p>
<p>CADATH, 2022, Kanada https://www.cadth.ca/selpercatinib-b-0 [data dostępu: 04.01.2022]</p>	<p>W monoterapii w leczeniu: raka rdzeniastego tarczycy z mutacją RET u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z nieoperacyjną chorobą zaawansowaną lub z przerzutami</p>	<p>W trakcie</p>	<p>Data opublikowania raportu z przeglądu: 01.04.2022 r.</p>

<p>HAS SANTE, 2021, Francja https://www.has-sante.fr/jcms/p_3294124/fr/ret-sevmo-40-80-mg-selpercatinib-cbnpic [data dostępu: 06.12.2021] https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19498_RETSEVMO_PIS_INS_COMPLEMENT_GAMME_A_VISD%C3%A9f_CT19498.pdf [data dostępu: 06.12.2021]</p>	<p>Leczenie dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC) z mutacją w genie RET, którzy wymagają leczenia systemowego po uprzednim leczeniu kabozantyn bem i/lub wandetanibem.</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Komitet pozytywnie opiniuje wpisanie Retsevmo (selperkatynib), w ocenianym wskazaniu, na listę leków refundowanych oraz na listę produktów leczniczych dopuszczonych do leczenia szpitalnego.</p>
<p>G-BA, 2021, Niemcy, https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/ntzenbewertung/665/ [data dostępu: 04.01.2022] https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7816/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-656_TrG.pdf [data dostępu: 04.01.2022]</p>	<p>Rak rdzeniasty tarczycy, z mutacją RET, po wcześniejszej terapii kabozantyn bem i/lub wandetanibem, ≥ 12 lat</p>	<p>Pozytywna warunkowo</p>	<p>Nie udowodniono, na podstawie udostępnionych danych, dodatkowej korzyści ze stosowania selperkatyn bu (Retsevmo) w ocenianym wskazaniu. W indywidualnych przypadkach dla obecnego wskazania, selperkatynib może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną.</p>
<p>IQWiG, 2021, Niemcy, https://www.iqwig.de/projekte/a21-28.html [data dostępu: 04.01.2022] https://www.gesundheitsinformation.de/selpercatinib-retsevmo-bei-fortgeschrittenem-schildddruesenkrebs.html [data dostępu: 04.01.2022] https://www.iqwig.de/download/a21-28_selpercatinib_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-0.pdf [data dostępu: 04.01.2022] https://www.iqwig.de/download/a21-28_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-0.pdf [data dostępu: 04.01.2022]</p>	<p>Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego po leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem.</p>	<p>Pozytywna warunkowo</p>	<p>IQWiG w imieniu G-BA w ramach wczesnej oceny korzyści leków, zbadał, czy selperkatynib wykazuje zalety lub wady dla wymienionych grup osób w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą (BSC, ang. <i>best supportive care</i>). Producent nie dostarczył jednak żadnych odpowiednich danych, aby odpowiedzieć na to pytanie, wobec czego dodatkowa korzyść nie została udowodniona. Po zakończeniu oceny przez IQWiG, G-BA przeprowadza procedurę komentowania i zdecyduje o dodatkowej korzyści selperkatyn bu (Retsevmo) na podstawie opinii ekspertów i otrzymanych uwag. Może to dostarczyć dodatkowych informacji, a następnie prowadzić do zmiany oceny korzyści.</p>
<p>TLV, 2021, Szwecja https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/tillfallig-subvention/avslutade/arkiv/2021-09-22-den-tillfalliga-subventionen-for-retsevmo-upphor.html [data dostępu: 06.12.2021]</p>		<p>Negatywna</p>	<p>Retsevmo (selperkatynib) stosowany w leczeniu raka płuc i raka tarczycy był wcześniej przepisywany na podstawie tzw. licencji. W związku z ubieganiem się przez firmę o dotację dla Retsevmo, lekowi przyznano tzw. dotację tymczasową na czas rozpatrywania wniosku przez TLV. We wrześniu firma wycofała wniosek o dotację i tym samym zakończyła tymczasową dotację dla Retsevmo.</p>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

PODSUMOWANIE

W rekomendacji pozytywnej (HAS SANTE, Francja) zwraca się głównie uwagę na brak alternatywnych form terapii zatwierdzonych do stosowania w analizowanej populacji oraz że oceniana interwencja stanowi drugą lub dalszą linię leczenia. Szacuje się również, że zastosowanie Retsevmo zgodnie z ocenianym wskazaniem będzie dotyczyć niewielkiej grupy chorych. Rekomendacja negatywna (TLV Szwecja) związana jest wycofaniem wniosku producenta leku o dotację. W 4 ocenach pozytywnych warunkowo wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Aktualnie dowody badań klinicznych selperkatynibu (LIBRETTO-001) są wysoce niepewne, ponieważ opierają się na trwającym badaniu jednoramiennym z krótkim czasem obserwacji. Dane dotyczące długoterminowego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) nie są jeszcze dostępne. Wyniki porównujące selperkatynib pośrednio z najlepszą opieką podtrzymującą są również wysoce niepewne. Dodatkowa korzyść terapeutyczna nie może zostać udowodniona ze względu na brak odpowiednich do oceny danych (śmiertelność, zachorowalność, jakość życia, działania niepożądane).

Kontynuacja pozytywnej rekomendacji dla refundacji wyrobu leczniczego Retsevmo będzie zależeć od dalszych dowodów na korzyści kliniczne płynące z jego zastosowania m.in. od przedłożenia ostatecznych danych z badania LIBRETTO-001, realizacji badania klinicznego III fazy (LIBRETTO-531) i sprawozdania porównującego selperkatynib do pierwszego rzutu leczenia kabozantynibem lub wandetanibem, u pacjentów z postępującą lub zaawansowaną chorobą opornych na leczenie inhibitorami kinazy, z mutacją genu RET i innymi.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

Koszt roczny terapii jednego pacjenta, przy stałym dawkowaniu zależnym od masy ciała pacjenta wyniósł [REDACTED]

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii selperkatynibem (terapia ostatniej szansy, placebo komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, którego – na podstawie dostępnych danych – estymatorem wartości oczekiwanej może być średnia PFS oszacowana na podstawie prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora i 2 lata, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 3,97 (47,7 miesięcy).

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej niż oszacowana (wersja optymistyczna). Efekt leczenia powinien zostać pomniejszony o PFS dla ramienia kontrolnego, którego nie uwzględniono w badaniu rejestracyjnym. Tym samym rzeczywista efektywność ocenianej interwencji będzie niższa. Przykładowo mediana PFS dla ramienia kontrolnego (placebo) wyniosła 4 miesiące w badaniu EXAM oceniającym skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu w zaawansowanym MTC.⁴²

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio selperkatynibu z terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce, jednak należy wziąć pod uwagę, że pacjenci leczeni dostępnymi terapiami również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnym wyniósł [REDACTED]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [REDACTED]

[REDACTED] ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie [REDACTED]

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że selperkatynib uzyskał pozytywną ocenę we Francji, a warunkowo pozytywną ocenę w Niemczech, Szkocji i Wielkiej Brytanii, gdzie może być stosowany w ramach *Cancer Drugs Fund*. W Walii odstąpiono od oceny ze względu na pozytywną rekomendację NICE. W Irlandii i Kanadzie postępowanie refundacyjne jest w trakcie procedowania. W Szwecji rekomendacja jest negatywna.

⁴² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164813/> [dostęp 25.01.2022]

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli i młodzież w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- OS – przeżycie całkowite.
- PFS – przeżycie bez progresji choroby.
- Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza QLQ-C30.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Prawdopodobieństwo OS w punktach czasowych co najmniej:

- 6 miesięcy: 94%,
- 12 miesięcy: 86%,
- 18 miesięcy: 76%.

Prawdopodobieństwo PFS w punktach czasowych co najmniej:

- 12 miesięcy: 76%,
- 18 miesięcy: 67%,
- 24 miesięcy: 61%.

Jakość życia (% pacjentów spełniających kryteria wyraźnej poprawy) co najmniej:

- ogólny stan zdrowia: 30%,
- biegunka: 50%,
- ból: 30%,
- funkcje fizyczne: 22%,
- utrata apetytu: 32%,
- zaparcia: 10%.

10. PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Didkowska 2021** Didkowska J, Wojciechowska U i in., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa 2021. <http://onkologia.org.pl/publikacje/> [dostęp: 31.01.2022].
- Duff 2021** Duff S et al., *The budget impact of adding pralsetinib to a US health plan formulary for treatment of non-small cell lung cancer and thyroid cancer with RET alterations*. J Manag Care Spec Pharm. 2021 Nov 2:1-14.
- LIBRETTO-001** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157128> [data dostępu: 18.01.2022]
- LIBRETTO-121** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03899792> [data dostępu: 18.01.2022]
- LIBRETTO-321** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280081> [data dostępu: 18.01.2022]
- LIBRETTO-531** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04211337> [data dostępu: 18.01.2022]
- NCT04759911** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04759911> [data dostępu: 18.01.2022]
- Wirth 2020** Supplement to: Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. *Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers*. N Engl J Med 2020;383:825-35. DOI: 10.1056/NEJMoa2005651.
- Wirth 2021** Wirth LJ et al., *Patient-Reported Outcomes with Selpercatinib Treatment Among Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer in the Phase I/II LIBRETTO-001 Trial*, Oncologist. 2021 Sep 13. <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/onco.13977> [data dostępu: 20.12.2021]
- Wirth 2021** Supplemental Tables for: *Patient-Reported Outcomes with Selpercatinib Treatment Among Patients with RET Mutant Medullary Thyroid Cancer in the Phase 1/2 LIBRETTO-001 Trial*, Jan Schellens et al.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ATA 2015** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4490627/> [dostęp 18.01.2022]
- Belli 2021** Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, et al. *ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research*, Ann Oncol. 2021;32(3):337-350. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.021.
- CADTH 2022** <https://www.cadth.ca/selpercatinib-0> [data dostępu: 04.01.2022]
- ESMO 2013** <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-95-1> [data dostępu: 05.01.2021]
- ESMO 2019** [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)32555-2/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)32555-2/fulltext) [data dostępu: 06.12.2021];
- ESMO 2019** <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-137-1> [data dostępu: 05.01.2021]
- ESMO 2021** <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-226-1> [data dostępu: 05.01.2022]
- ESMO 2021** <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-303-1> [data dostępu: 05.01.2022]
- ETA 2019** <https://www.karger.com/Article/FullText/502229> [data dostępu: 06.12.2021];
- Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2021** <https://www.g-ba.de/beschluesse/4999/> [data dostępu: 16.12.2021]
- Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2021** https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4999/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-656_BAnz.pdf [data dostępu: 16.12.2021]
- Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2021** <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/665/> [data dostępu: 04.01.2022]
- Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2021** https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7816/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-656_TrG.pdf [data dostępu: 04.01.2022]
- HAS SANTE 2021** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3294124/fr/retsevmo-40-80-mg-selpercatinib-cbnpc [data dostępu: 06.12.2021]
- HAS SANTE 2021** https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19498_RETSEVMO_PIS_INS_COMPLEMENT_GAMME_AVISD%C3%A9_CT19498.pdf [data dostępu: 06.12.2021]
- IQWiG 2021** <https://www.iqwig.de/projekte/a21-28.html> [data dostępu: 16.12.2021]
- IQWiG 2021** https://www.iqwig.de/download/a21-28_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [data dostępu: 16.12.2021]
- IQWiG 2021** <https://www.gesundheitsinformation.de/selpercatinib-retsevmo-bei-fortgeschrittenem-schilddruesenkrebs.html> [data dostępu: 04.01.2022]
- IQWiG 2021** https://www.iqwig.de/download/a21-28_selpercatinib_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [data dostępu: 04.01.2022]
- Jarząb 2018** https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.2018.0014/43163 [dostęp 06.12.2021]
- NCCN 2021** https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [dostęp 06.12.2021]
- NCCN 2021** https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [data dostępu: 18.01.2022]
- NCPE 2021** <https://www.ncpe.ie/drugs/selpercatinib-retsevmo-for-advanced-ret-mutant-medullary-thyroid-cancer-hta-id-21020a/> [data dostępu: 04.01.2022]
- NICE 2021** <https://www.nice.org.uk/guidance/ta742> [data dostępu: 06.12.2021]
- NICE 2021** <https://www.nice.org.uk/guidance/ta742/resources/selpercatinib-for-treating-advanced-thyroid-cancer-with-ret-alterations-pdf-82611311612101> [data dostępu: 14.12.2021]
- NICE 2021** <https://www.nice.org.uk/guidance/ta742/evidence/committee-papers-pdf-9265004173> [data dostępu 28.12.2021]

SMC 2021	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selpercatinib-retsevmo-tc-full-smc2370/ [data dostępu: 06.12.2021]
SMC 2021	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6247/selpercatinib-retsevmo-final-august-2021-for-website.pdf [data dostępu: 06.12.2021]
SMC 2021	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6241/selpercatinib-retsevmo.pdf [data dostępu: 06.12.2021]
TLV 2021	https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/tillfallig-subvention/avslutade/arkiv/2021-09-22-den-tillfalliga-subventionen-for-retsevmo-upphor.html [data dostępu: 16.12.2021]
TLV 2021	https://www.tlv.se/download/18.129f584917976cd4f81ea685/1622620345811/bes210524_retsevmo.pdf [data dostępu: 16.12.2021]
Pozostałe publikacje	
AOTMiT-OT.4351-14/2015	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4010-053-2015-zlc [data dostępu: 04.01.2022]
AOTMiT 168/2017	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5233-168-2017-zlc [data dostępu: 04.01.2022]
AOTMiT OT.4331.20.2018	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5622-132-2018-zlc [data dostępu: 04.01.2022]
AOTMiT OT.4331.20.2018	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6086-113-2019-zlc [data dostępu: 04.01.2022]
Biomedtracker	https://www.biomedtracker.com/ [data dostępu: 11.01.2022]
GHDx	http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [data dostępu: 24-27.01.2022]
Eliseli 2013	Eliseli et al., <i>Cabozantinib in Progressive Medullary Thyroid Cancer</i> , J Clin Oncol. 2013 Oct 10; 31(29): 3639–3646. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164813/ [dostęp 25.01.2022]
EMA, Assessment raport, Retsevmo	https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 18.01.2022]
EMA, ChPL Retsevmo	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 18.01.2022]
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia-2021 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia-2021 r w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r [data dostępu: 03.01.2022]
Szczeklik 2018 Statystyki NFZ	Gajewski P., Interna Szczeklik – mały podręcznik 2018 https://statystyki.nfz.gov.pl/ [data dostępu: 30.12.2021]

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1 Załącznik 1 - Fragmenty EPAR dla leku Retsevmo

Epidemiology and risk factors

Thyroid cancer can be broken down into 4 main types: papillary, follicular, medullary, and anaplastic. Of these 4, medullary thyroid cancer (MTC) is a rare subtype representing about 3% to 5% of all thyroid cancers (Accardo et al. 2017). Medullary thyroid cancer is an uncommon malignant tumour arising from the calcitonin-producing parafollicular cells (C cells) of the thyroid. Robust epidemiology data specific to MTC are sparse.

MTC accounts for 5% to 10% of all thyroid cancers, with 70% to 80% occurring as a sporadic entity (sMTC) and 25% as familial MTC (fMTC). Familial MTC can occur as fMTC alone or as part of multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2) (Figlioli et al. 2013). The majority of MTCs are sporadic, with about 10% identified as hereditary due to a germline activating mutation in the RET gene. Most sporadic MTCs also have activating RET mutations (Figlioli et al. 2013). Medullary thyroid cancer accounts for 13.4% of all thyroid cancer-related deaths (Figlioli et al. 2013).

The typical age of presentation of sporadic MTC is in the fifth or sixth decade, with a slight preponderance in females. In contrast, MEN2A and fMTC typically present in the third decade of life, and MEN2B usually presents in those younger than age 20 (Roy et al. 2013). At presentation, 35% to 50% of patients with MTC have regional metastasis, while 13% to 15% have distant metastasis mainly to the lung, bone, and liver (Priya et al. 2017).

In Europe, an estimated 53,000 patients developed thyroid cancer in 2012. Assuming 5% of those cases were MTC (2,650), and assuming RET-mutations are present in 60% of MTC patients the incidence of new cases of RET-mutant MTC was approximately 1590 per year (ENRC 2019; Roskoski and Sadeghi-Nejad 2018).

Biologic features

Genetic alterations in the RET gene have been implicated in the pathogenesis of several human cancers. RET can become oncogenically activated through two primary mechanisms: 1) chromosomal rearrangements that fuse the RET kinase domain with a partner protein dimerisation domain (e.g., Coiled-coil domain-containing protein 6 (CCDC6)/papillary thyroid cancer-1 (PTC1), Kinesin Family Member 5B (KIF5B), NCOA4/PTC3), producing hybrid proteins that endow the kinase with ligand-independent, constitutive activity; and 2) point mutations that directly or indirectly activate the kinase (Drilon et al. 2018).

Clinical presentation, diagnosis

The clinical course of MTC is highly heterogeneous, varying from indolent tumours that remain unchanged for many years to aggressive cancers associated with high mortality. Medullary thyroid cancer can present at late stages and does not respond to thyroid stimulating hormone suppression or iodine, conferring reduced survival compared with thyroid cancer overall (Machens et al. 2014).

MTC may have an intermediate or severe prognosis accounting for a larger proportion of deaths attributed to thyroid cancer (Dal Maso et al. 2017). In Europe, the 5-year relative survival for patients with MTC was 88% (women) and 85% (men) (Dal Maso et al. 2017). The 10-year OS rate of patients with localised disease is approximately 95%, while that of patients with regional stage disease is about 75%. Only 20% of patients with distant metastases (13% to 15% of the MTC population) at diagnosis survive 10 years after diagnosis (Priya et al. 2017).

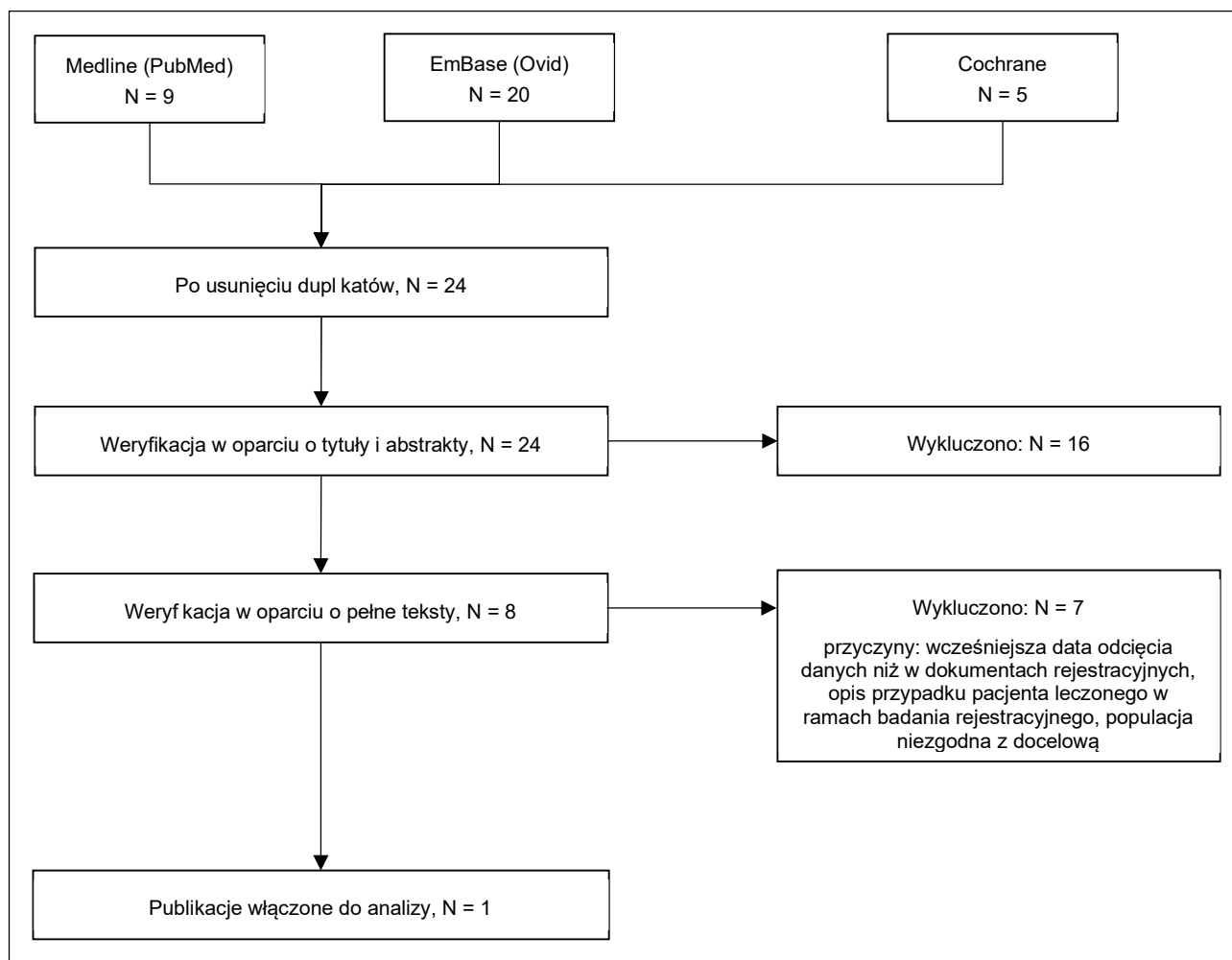
In paediatrics, MTC is most frequently associated with a family history of MEN2A, and children typically receive the diagnosis in the presymptomatic phase secondary to a family history of a known RET mutation transmitted in an autosomal dominant pattern of inheritance (Hanley et al. 2016).

Management

MTC is not sensitive to radioactive iodine and is only curable through surgical resection (Pacini et al. 2012), but recurrent disease occurs in approximately 50% of patients after resection. (Wells et al. 2015). Locally recurrent disease is treated with reoperation and/or external beam radiation therapy; however, these treatments are associated with significant morbidity and are often not curative. Metastatic MTC is managed with resection, radiation, or systemic therapies as noted below, but is currently incurable. Children and adolescents with MTC are treated in the same manner as adults, with initial thyroidectomy then re-resection, radiation, or systemic therapy with recurrent disease (Starenki et al. 2015).

No systemic agents are approved specifically for patients with advanced RET-mutant MTC, who are treated with standard of care for MTC. Two available multikinase inhibitors (MKIs) cabozantinib and vandetanib, which have received regulatory approval for advanced MTC, irrespective of the presence or absence of a RET mutation.

11.2 Załącznik 2 - Diagram selekcji publikacji



11.3 Załącznik 3 - Strategie wyszukiwania

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 13.01.2022)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	((("RET-mutant"[Title/Abstract] OR "RET-mutant"[Title/Abstract]) AND ("MTC"[Title/Abstract] OR "medullary carcinoma"[Title/Abstract] OR "medullary thyroid cancer"[Title/Abstract] OR "carcinoma, medullary"[MeSH Terms] OR "Thyroid Neoplasms"[MeSH Terms])) OR ("RET-mutant"[All Fields] AND ("medulla oblongata"[MeSH Terms] OR ("medulla"[All Fields] AND "oblongata"[All Fields]) OR "medulla oblongata"[All Fields] OR "Medullary"[All Fields] OR "adrenal medulla"[MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "medulla"[All Fields]) OR "adrenal medulla"[All Fields]) AND ("Thyroid Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "Thyroid Neoplasms"[All Fields] OR ("thyroid"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "thyroid cancer"[All Fields]))) AND ("retvmo"[Title/Abstract] OR "selpercatinib"[Title/Abstract])	9
#16	((("RET-mutant"[Title/Abstract] OR "RET-mutant"[Title/Abstract]) AND ("MTC"[Title/Abstract] OR "medullary carcinoma"[Title/Abstract] OR "medullary thyroid cancer"[Title/Abstract] OR "carcinoma, medullary"[MeSH Terms] OR "Thyroid Neoplasms"[MeSH Terms])) OR ("RET-mutant"[All Fields] AND ("medulla oblongata"[MeSH Terms] OR ("medulla"[All Fields] AND "oblongata"[All Fields]) OR "medulla oblongata"[All Fields] OR "Medullary"[All Fields] OR "adrenal medulla"[MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "medulla"[All Fields]) OR "adrenal medulla"[All Fields]) AND ("Thyroid Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "Thyroid Neoplasms"[All Fields] OR ("thyroid"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "thyroid cancer"[All Fields]))) AND ("retvmo"[Title/Abstract] OR "selpercatinib"[Title/Abstract])	28

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	medulla"[MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "medulla"[All Fields]) OR "adrenal medulla"[All Fields]) AND ("Thyroid Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "Thyroid Neoplasms"[All Fields] OR ("thyroid"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "thyroid cancer"[All Fields]))	
#15	("RET-mutant"[Title/Abstract] OR "RET-mutant"[Title/Abstract]) AND ("MTC"[Title/Abstract] OR "medullary carcinoma"[Title/Abstract] OR "medullary thyroid cancer"[Title/Abstract] OR "carcinoma, medullary"[MeSH Terms] OR "Thyroid Neoplasms"[MeSH Terms])	28
#14	"RET-mutant"[Title/Abstract]	58
#13	"MTC"[Title/Abstract] OR "medullary carcinoma"[Title/Abstract] OR "medullary thyroid cancer"[Title/Abstract] OR "carcinoma, medullary"[MeSH Terms] OR "Thyroid Neoplasms"[MeSH Terms]	60 867
#12	"retevmo"[Title/Abstract] OR "selpercatinib"[Title/Abstract]	93
#11	Retsevmo[Title/Abstract]	0
#10	"retevmo"[Title/Abstract]	4
#9	"selpercatinib"[Title/Abstract]	93
#8	"MTC"[Title/Abstract]	5 105
#7	"medullary carcinoma"[Title/Abstract]	2 544
#6	"medullary thyroid cancer"[Title/Abstract]	1 801
#5	"ret mutant"[Title/Abstract]	58
#4	"RET-mutant"[Title/Abstract]	58
#3	"ret mutant medullary thyroid cancer"[Title/Abstract]	10
#2	"carcinoma, medullary"[MeSH Terms]	3 334
#1	"Thyroid Neoplasms"[MeSH Terms]	57 073

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 13.01.2022)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	#16 AND #12	5
#16	#15 OR #3	6
#15	#14 AND #13	6
#14	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8	1 102
#13	#4 OR #5	30
#12	#9 OR #10 OR #11	17
#11	(Retevmo):ti,ab,kw	0
#10	(Retsevmo):ti,ab,kw	1
#9	(selpercatinib):ti,ab,kw	17
#8	(MTC):ti,ab,kw	359
#7	(Medullary Carcinoma):ti,ab,kw	177
#6	(medullary thyroid cancer):ti,ab,kw	126
#5	(RET mutant):ti,ab,kw	30
#4	(RET-mutant):ti,ab,kw	5
#3	(RET-mutant medullary thyroid cancer):ti,ab,kw	5
#2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Medullary] explode all trees	16
#1	MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees	674

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2022)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	13 and 16	20
#16	14 and 15	59
#15	3 or 4 or 5	96
#14	1 or 2 or 6 or 7 or 8	90 498
#13	9 or 12	152
#12	10 or 11	4
#11	Retsevmo.ab,kf,ti.	0
#10	retevmo.ab,kf,ti.	4
#9	selpercatinib.ab,kf,ti.	152
#8	MTC.ab,kf,ti.	7 250
#7	medullary carcinoma.ab,kf,ti.	2 508

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	medullary thyroid cancer.ab,kf,ti.	2 619
#5	ret mutant.ab,kf,ti.	96
#4	RET-mutant.ab,kf,ti.	96
#3	ret mutant medullary thyroid cancer.ab,kf,ti.	25
#2	exp medullary carcinoma/	10315
#1	exp thyroid tumor/	84994