



Retsevmo (selperkatynib)

we wskazaniu:

**leczenie dorosłych z zaawansowanym
rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu
RET, którzy wymagają terapii systemowej
po wcześniejszym leczeniu sorafenibem
i (lub) lenwatynibem**

Opracowanie analityczne

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

Nr: 20/2022

Data ukończenia: 03.02.2022

WYKAZ SKRÓTÓW

| | |
|---------------|--|
| ASCO | <i>American Society of Clinical Oncology</i> |
| ATC | Anaplastyczny rak tarczycy (z ang. <i>anaplastic thyroid cancer</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>) |
| DTC | Raki zróżnicowane (ang. <i>differentiated thyroid cancer</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> |
| FTC | Pęcherzykowy rak tarczycy (z ang. <i>follicular thyroid cancer</i> .) |
| FISH | <i>Fluorescence in situ hybridisation</i> |
| FFPE | Próbka guza w postaci bloczku parafinowego |
| GBD | Globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>) |
| G-BA | <i>Der Gemeinsame Bundesausschuss</i> |
| HCC | Rak z komórek Hürthle'a (ang. <i>Hürthle cell carcinoma</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>) |
| 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> |
| 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>) |
| ORR | Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>) |
| OS | Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>) |

| | |
|---------------|--|
| PDTC | Słabo zróżnicowane podtypy raka tarczycy (z ang. <i>poorly differentiated thyroid cancer</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>) |
| PTC | Brodawkowaty rak tarczycy (z ang. <i>papillary thyroid cancer</i>) |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| RAI | Rak tarczycy z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym |
| RCT | Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>) |
| RMP | Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>) |
| SMC | <i>Scottish Medicines Consortium</i> |
| SRS | Radiochirurgia stereotaktyczna |
| TEAE | 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 | 6 |
| 1.1. Przedmiot analizy | 6 |
| 1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej | 6 |
| 1.3. Ocena populacji docelowej | 7 |
| 1.4. Ocena jakości dowodów naukowych | 8 |
| 1.5. Ocena siły interwencji | 8 |
| 1.6. Ocena ekonomiczna | 8 |
| 1.7. Ocena niepewności wnioskowania | 9 |
| 2. PRZEDMIOT ANALIZY | 10 |
| 2.1. Informacje podstawowe | 10 |
| 2.2. Szczegółowe warunki stosowania | 11 |
| 2.2.1. Przeciwwskazania | 11 |
| 2.2.2. Diagnostyka | 11 |
| 3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ | 14 |
| 3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego | 14 |
| 3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY) | 17 |
| 3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne | 19 |
| 3.1.3. Kryteria populacji docelowej | 20 |
| 3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej | 22 |
| 3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT | 25 |
| 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 | 26 |
| 3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej | 27 |
| 3.6. Horizon scanning | 29 |
| 4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ | 30 |
| 4.1. Szacowanie wielkości populacji | 30 |
| 4.1.1. Opis metodyki | 30 |
| 4.1.2. Wyniki oszacowań | 30 |
| 4.2. Podsumowanie szacowania populacji | 31 |
| 5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH | 32 |
| 5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych | 32 |
| 5.2. Opis badań | 32 |
| 5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii | 33 |
| 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 |
| 5.4.5. | 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 | 38 |
| 6.3. | Podsumowanie siły interwencji | 40 |
| 7. | OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI | 42 |
| 7.1. | Założenia i dane wejściowe do modelu..... | 42 |
| 7.2. | Oszacowanie kosztów terapii..... | 42 |
| 7.2.1. | Założenia | 42 |
| 7.2.2. | Wyniki | 42 |
| 7.2.3. | Podsumowanie | 43 |
| 7.3. | Model farmakoekonomiczny | 43 |
| 7.3.1. | Założenia | 43 |
| 7.3.2. | Dane wejściowe | 44 |
| 7.3.3. | Wyniki | 44 |
| 7.4. | Przegląd opublikowanych analiz HTA..... | 45 |
| 7.5. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych | 48 |
| 7.6. | Podsumowanie oceny ekonomicznej..... | 51 |
| 8. | OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA | 52 |
| 8.1. | Niepewność metodyki materiału dowodowego | 52 |
| 8.2. | Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>) | 52 |
| 8.3. | Niepewność dodatkowych danych | 52 |
| 8.4. | Niepewność założeń modelu ekonomicznego | 52 |
| 8.5. | Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego | 53 |
| 8.6. | Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania..... | 53 |
| 9. | ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH..... | 54 |
| 9.1. | Populacja docelowa | 54 |
| 9.2. | Wskaźniki oceny efektywności..... | 54 |
| 9.3. | Oczekiwane korzyści zdrowotne | 54 |
| 10. | PIŚMIENNICTWO | 55 |
| 11. | ZAŁĄCZNIKI | 57 |
| 11.1. | Załącznik 1 - Fragmenty EPAR dla leku Retsevmo | 57 |
| 11.2. | Załącznik 2 - Diagram selekcji publikacji..... | 58 |
| 11.3. | Załącznik 3 - Strategie wyszukiwania..... | 58 |

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 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 z 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;
- 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.

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

Produkt leczniczy Retsevmo może być stosowany 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.

ICD-10 C73 Nowotwór złośliwy tarczycy

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

Nowotwór złośliwy tarczycy, wywodzący się z komórek pęcherzykowych, jest bardzo heterogeniczny ze względu na odmienny przebieg choroby w poszczególnych typach histologicznych. Zróżnicowane raki tarczycy: brodawkowaty rak tarczycy (z ang. *papillary thyroid cancer*, PTC) i pęcherzykowy rak tarczycy (z ang. *follicular thyroid cancer*, FTC) są najczęstszymi nowotworami tarczycy, stanowiącymi odpowiednio 80%-85% i 10%-15% wszystkich przypadków raka tarczycy. Słabo zróżnicowane podtypy (z ang. *poorly differentiated thyroid cancer*, PDTC) i anaplastyczny rak tarczycy (z ang. *anaplastic thyroid cancer*, ATC) stanowią 5%-10% raków tarczycy i charakteryzują się mniej zróżnicowanymi cechami histologicznymi i bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym niż podtypy zróżnicowane.

Rearanżacje RET różnią się częstością występowania w zależności od podtypu histologicznego nowotworu, a także położenia geograficznego i innych czynników etiologicznych. Występują w 5-10% sporadycznych PTC, a analiza *Cancer Genome Atlas* wykazała ich obecność w 6,8% próbek PTC. Fuzje RET są natomiast rzadkie w raku pęcherzykowym, czy anaplastycznym. Niektóre dane sugerują, że fuzje RET mogą być związane

z gorszym rokowaniem. Ustalenia te są jednak wciąż dyskusyjne w związku ze sprzecznymi danymi literaturowymi.

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów 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 według danych KRN za 2019 r. wynosiła 4 248 osób, z czego 758 zachorowań wystąpiło u mężczyzn i 3 490 u kobiet.

Obciążenie chorobowe 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)

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)

Rokowanie jest korzystne dla brodawkowatych i pęcherzykowych podtypów raka tarczycy, ponieważ są to wolniej rosnące i rzadko śmiertelne nowotwory, o czym świadczy wysokie 5-letnie względne przeżycie w badaniu EURO CARE-5: ponad 95% w PTC i 87% w FTC. Pięcioletnie przeżycie z anaplastycznym rakiem tarczycy wynosi 10% zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. 5-letni wskaźnik przeżycia w zaawansowanej chorobie z przerzutami wynosi 78% dla PTC, 63% dla FTC i 4% dla raka anaplastycznego. Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak tarczycy z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 – 3,5 lat. Około 5 – 15% pacjentów staje się opornych na terapię RAI.

Wytyczne praktyki klinicznej

Spośród odnalezionych i przeanalizowanych wytycznych klinicznych tylko rekomendacje NCCN 2021 zostały opublikowane po rejestracji ocenianego leku i uwzględniają zastosowanie występującej w nim substancji czynnej. Według niech selperkatynib może być stosowany w leczeniu dorosłych z zaawansowanym stadium raka tarczycy oraz chorobie przerzutowej niepodatnej na terapię RAI, po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz: sorafenib i/ lub lenwatynib przy dodatnim wyniku fuzji RET. Pralsetynib wg wytycznych NCCN 2021 wskazany jest jako alternatywna farmakoterapia do ocenianej technologii. Jednak lek ten jest zarejestrowany jedynie we wskazaniu: zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca z fuzją RET, które nie pokrywa się z analizowaną populacją.

Wcześniejsze oceny Agencji

Produkt leczniczy Retsevmo oraz substancja czynna selperkatynib nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Wcześniejsze opracowania dotyczą pierwszej linii leczenia raka tarczycy inhibitorami kinazy tyrozynowej tj. lenwatynibu i sorafenibu, na które populacja docelowa jest oporna lub u której nastąpił nawrót po leczeniu.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

W Polsce do leczenia selperkatynibem mogą być zakwalifikowani pacjenci po leczeniu sorafenibem w ramach programu lekowego B.119 oraz pacjenci po leczeniu lenwatynibem w ramach np. badań klinicznych, pod warunkiem potwierdzenia obecności fuzji RET.

Pralsetynib wg wytycznych NCCN 2021 wskazany jest jako alternatywna farmakoterapia do ocenianej technologii, jednak lek ten nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w UE (a jedynie w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuc z fuzją RET).

1.3. Ocena populacji docelowej

Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych KRN oraz literaturowych. Roczna liczba przypadków wymagających terapii wyniesie średnio 124 (dolna granica 97, górna granica 151).

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej to ok. 229 osoby w okresie stabilnym (zakres 178-277). W okresie początkowym, szacowana populacja może obejmować ok. 62 (zakres 49-76) pacjentów w pierwszym roku refundacji oraz ok. 185 (zakres 144-224) pacjentów w drugim roku refundacji.

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 fuzji RET w polskiej populacji pacjentów z rakiem tarczycy, posłużono się danymi z EPAR.

Terapia selperkatynibem jest prowadzona do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Wartość oczekiwana czasu do progresji estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla, wyniosła 22,9 miesięcy. Wartość tą przyjęto do powyższych wyliczeń. Z uwagi na przyjęty okres leczenia, obserwuje się zjawisko kumulacji pacjentów.

1.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Retsevmo w leczeniu dorosłych z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem. Było to jednoramiennie, wielośrodkowe, otwarte badania kliniczne fazy 1/2.

Jakość badań oceniono na wysoką (ocena 7/8 dla badania LIBRETTO-001) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych.

Do ograniczeń wynikających z metodyki i jakości badania należą:

- badanie jednoramiennie, bez komparatora, I/II fazy, prowadzone metodą otwartej próby,
- mała liczebność i heterogeniczność grupy badanej (n=22),
- Nie zbierano danych o jakości życia pacjentów,
- Krótki okres obserwacji,
- 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

Dla pacjentów zrekrutowanych do dnia 30 marca 2020 r. (n=22):

- mediana OS wyniosła 27,20 miesiąca (95%CI: 25,2; NE) przy medianie czasu obserwacji 20,27 miesiąca;
- mediana PFS wyniosła 20,07 (95%CI: 10,8; NE) przy medianie czasu obserwacji 16,49 miesięcy;
- mediana OS wyniosła 27,20 (95%CI: 25,2; NE).

Wśród 22 osób, u 10 (45,5%) wystąpiła progresja choroby. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora roku i 2 lata oszacowano na odpowiednio 68,6%, 52,3% i 41,8%.

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 77,3% (95%CI 54,6; 92,2); odsetek odpowiedzi całkowitych, który może być uznany za wskaźnik remisji: 9,1% a odsetek odpowiedzi częściowych 68,2%.

Wszyscy leczeni pacjenci doświadczyli co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (TEAE) dowolnego stopnia, niezależnie od związku z badanym lekiem podczas badania. U 97,6% pacjentów wykazano związek z przyjmowaniem selperkatynibu. Poważne TEAE zaobserwowano u 33,3% pacjentów, z czego 2,4% miało związek z przyjmowaniem selperkatynibu. W sumie zmarło 6 pacjentów w przeciągu 28 dni od otrzymania ostatniej dawki. U 1 pacjenta przyczyną zgonu były zdarzenia niepożądane, u pozostałych – progresja choroby. Do przerwania leczenia w badaniu lub całkowitego przerwania badania doszło u 19% odpowiednio w obu przypadkach.

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

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 mediany PFS, 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 1,91 (23 miesiące).

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 dożywočním 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 warunkowo 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 i Francji 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 klinicznej ze stosowania tego produktu leczniczego. Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego, w tym: braku grupy kontrolnej uniemożliwiającej porównanie ocenianej terapii do innych alternatywnych opcji leczenia, braku długoterminowych danych dotyczących skuteczności ocenianego leku, małej grupy badanej i jej heterogeniczności, oraz ograniczeń związanych z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Retsevmo.

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

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 | W leczeniu dorosłych z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatinibem. |
| 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 ciążowy. 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: zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP z ang. <i>non-small cell lung cancer</i>) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny. 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. |
| 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. <i>rearranged during transfection</i> , 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. <i>in-frame</i>) 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 pemetrekseidem 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

1.1.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Retsevmo, pacjenci powinni mieć wykonane badanie na rearanżację genu RET ze względu na wymóg potwierdzenia fuzji genu RET lub 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 fuzji genu *RET* 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 (z ang. fluorescence in situ hybridisation) 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:

- **Scenariusz A:** Pacjenci dotknięci guzami litymi z rozpoznaniem nowotworu tarczycy nie-MTC, z dostępną próbką guza w postaci bloczku parafinowego (FFPE), muszą zostać poddani badaniom przesiewowym w celu wykrycia fuzji *RET*. Jeśli NGS nie jest dostępny, wskazany jest FISH lub RT-PCR w zależności od lokalnej dostępności, kosztu i (lub) ilości komórek nowotworowych. W przypadku negatywnego wyniku testu, zaleca się wykonanie panelu NGS. ESMO sugeruje stosowanie wielogenowego NGS do oceny fuzji *RET* oraz mutacji *RET*. Jeśli nie jest to możliwe, można zastosować Q-PCR. W żadnym z powyższych przypadków nie zaleca się badania *RET* IHC;
- **Scenariusz B:** Pacjenci dotknięci guzami litymi z rozpoznaniem nowotworu tarczycy nie-MTC, dla których próbki guza w postaci bloczków parafinowych (FFPE) nie są dostępne lub są niewystarczające, sugeruje się wykonanie płynnej biopsji (panel NGS na próbce wolnokrążącego kwasu nukleinowego z ang. cell-free nucleic acid NGS panel) w celu zbadania rearanżacji *RET*;
- **Ważne:** jeśli zmiany *RET* nie wykryto w płynnej biopsji, badanie tkanki nowotworowej jest nadal wymagane, aby ostatecznie wykluczyć możliwość fuzji *RET*.³

Badania genetyczne metodą PCR i NGS są finansowane w ramach leczenia szpitalnego w rozpoznaniu raka 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 Sanger oraz Q-PCR.

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

1.1.1.2 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

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]

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.

- 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 2D10.0 Rak pęcherzykowy tarczycy (ang. *Follicular carcinoma of thyroid gland*)

ICD-11 2D10.1 Rak brodawkowy tarczycy (ang. *Papillary carcinoma of thyroid gland*)

ICD-11 2D10.2 Słabo zróżnicowany rak tarczycy (ang. *Poorly differentiated carcinoma of thyroid gland*)

ICD-11 2D10.3 Niezróżnicowany rak tarczycy (ang. *Undifferentiated carcinoma of thyroid gland*)

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

ICD-11 2D10.Y Inne określone nowotwory złośliwe tarczycy (ang. *Other specified malignant neoplasms of thyroid gland*)

ICD-11 2D10.Z Nowotwory złośliwe tarczycy, nieokreślone (ang. *Malignant neoplasms of thyroid gland, unspecified*)

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się:

- z komórek pęcherzykowych tarczycy:
 - raki zróżnicowane (DTC, z ang. *differentiated thyroid cancer*):
 - rak brodawkowy (PTC, z ang. *papillary thyroid cancer*);
 - rak pęcherzykowy (FTC, z ang. *follicular thyroid cancer*);
 - rak z komórek Hürthle'a (HCC, z ang. *Hürthle cell carcinoma*); wiele publikacji zalicza HCC jako jeden z rodzajów raka pęcherzykowego, jednak autorzy nowej klasyfikacji WHO uznali dowody, że gruczolaki i raki oksyfilne (synonimy: onkocytarne, z ang. *Hurthle cell*) są odrębnymi nowotworami i nie powinny być traktowane jako wariant FTC;
 - rak niezróżnicowany (anaplastyczny – 2 – 5%);
- z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę:
 - rak rdzeniasty (MTC, z ang. *Medullary thyroid cancer*) (5%).

Innym rzadkim nowotworem złośliwym tarczycy jest chłoniak, najczęściej strefy brzeżnej systemu MALT (z komórek B), który jest odmianą złośliwego chłoniaka nieziarnicznego.

Klasyfikacja

Klasyfikacja TNM opiera się na ocenie trzech cech w rozwoju choroby nowotworowej:

- **Cecha T** określa wielkość guza pierwotnego (ang. *tumor*) w skali od 0 do. Im wyższy stopień T, tym nowotwór jest bardziej zaawansowany;
- **Cecha N** określa stopień rozprzestrzenienia nowotworu do regionalnych węzłów chłonnych. Jeśli nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych (ang. *nodes*), to cechę N opisuje się jako N0, zaś w przypadku obecności przerzutów opisuje się ją jako N1 (pojedyncze przerzuty), N2, N3 (mnogie przerzuty lub konglomerat przerzutów);
- **Cecha M** opisuje brak lub obecność przerzutów odległych (ang. *metastases*) w skali od 0 do 1. M0 oznacza brak przerzutów odległych, M1 oznacza obecność przerzutów odległych.

Tabela 2. Klasyfikacja TNM AJCC/UICC 2017 — stopnie zaawansowania klinicznego

| Stopień | T | N | M |
|--|---------------|---------|----|
| Rak brodawkowaty, pęcherzykowy, oksyfilny i niskozróżnicowany; wiek < 55. roku życia | | | |
| Stopień I | Każde T | Każde N | M0 |
| Stopień II | Każde T | Każde N | M1 |
| Rak brodawkowaty, pęcherzykowy, oksyfilny i niskozróżnicowany; wiek ≥ 55. roku życia | | | |
| Stopień I | T1a, T1b, T2 | N0 | M0 |
| Stopień II | T3 | N0 | M0 |
| | T1, T2, T3 | N1 | M0 |
| Stopień III | T4a | Każde N | M0 |
| Stopień IVA | T4b | Każde N | M0 |
| Stopień IVB | Każde T | Każde N | M1 |
| Rak niezróżnicowany (anaplastyczny) | | | |
| Stopień IVA | T1, T2, T3a | N0 | M0 |
| Stopień IVB | T1, T2, T3a | N1 | M0 |
| | T3b, T4a, T4b | Każde N | M0 |
| Stopień IVC | Każde T | Każde N | M1 |

TNM — *tumour, node, metastasis*, UICC — *Union for International Cancer Control*

Źródło: Jarząb B., Dedecjus M., Słowińska-Klencka D. et al. *Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma 2018 Update*. Endokrynol Pol 2018; 69 (1): 34–74.

Etiologia i patogeneza⁴

Na występowanie nowotworów tarczycy mają wpływ:

- dostępność jodu w środowisku – na terenach ubogich w jod przewaga częstości występowania raka brodawkowatego nad rakiem pęcherzykowym zmniejsza się;
- ekspozycja na promieniowanie jonizujące – jedyny udowodniony czynnik ryzyka raka brodawkowatego, szczególnie jeżeli narażenie wystąpiło w dzieciństwie. W praktyce dotyczy to głównie chorych poddanych radioterapii;
- płeć – ryzyko rozwoju raka tarczycy jest większe u kobiet, u których nowotwór ten występuje co najmniej 3 do 4 krotnie częściej w porównaniu do mężczyzn;
- uwarunkowania genetyczne – ok. 25% przypadków raka rdzeniastego tarczycy to nowotwory dziedziczne wynikające z aktywującej mutacji zarodkowej genu RET;
- onkogeny.

Nowotwór z komórek Hürthle’a występuje częściej na terenach bogatych w jod oraz u osób po napromienianiu szyi.

Epidemiologia^{5,6}

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów 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 według danych KRN za 2019 r. wynosiła 4 248 osób, z czego 758 zachorowań wystąpiło u mężczyzn i 3 490 u kobiet.

⁴ Szczeklik 2018

⁵ 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]

⁶ Szczeklik 2018

Tabela 3. 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/publ/kacje/> [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^{7, 8}

Obraz kliniczny raka tarczycy jest niespecyficzny. PTC jest zwykle diagnozowany u bezobjawowych pacjentów podczas ocen medycznych z innych powodów. Guzki w szyi są najczęstszym głównym objawem u pacjentów z symptomami, a następnie trudności w połykaniu lub oddychaniu, ból lub tkliwość wokół szyi lub uszu oraz zmiana jakości głosu, a także kaszel. Pacjenci z rakiem tarczycy mają gorszą jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) niż populacja ogólna. Kluczowe obawy obejmują ból, guzki w szyi, zmęczenie, wyczerpanie fizyczne i psychiczne, jakość snu, strach przed nawrotem choroby lub drugiej operacji oraz problemy ze zdolnością do pracy. Podczas gdy rokowanie jest korzystne dla nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem tarczycy (roczne i 5-letnie całkowite przeżycie wynosi odpowiednio 91,4% i 87,4%), to prognoza jest znacznie gorsza dla pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi 78% dla przerzutowego PTC, 63% dla przerzutowego FTC i 4% dla przerzutowego raka anaplastycznego. Niniejsza analiza dotyczy populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem tarczycy, u których nie ma możliwości radykalnego leczenia, a zastosowane wcześniej leczenie systemowe z wykorzystaniem sorafenibu i/ lub lenwatinibu nie przyniosło oczekiwanego efektu. Istnieje niezaspokojona potrzeba bezpiecznego i skutecznego leczenia po leczeniu TKI (inhibitorami kinazy tyrozynowej, z ang. *tyrosine kinase inhibitors*), ponieważ jedyną opcją dla pacjenta jest najlepsza opieka wspierająca (BSC, z ang. *best supportive care*).

Rokowanie^{9, 10}

Przebieg naturalny raka tarczycy ma pozytywną prognozę, choć jest to zależne od podtypu. Przerzutowe nowotwory tarczycy stanowiące 4-15%, wiążą się z wyższą śmiertelnością, przy czym bardziej agresywne formy (anaplastyczne, MTC i komórki Hürthle'a) mają wyższe wskaźniki przerzutów.

Brodawkowaty i pęcherzykowy rak tarczycy, sklasyfikowane jako zróżnicowane nowotwory tarczycy (DTC), stanowią około 90% wszystkich nowotworów tarczycy. PTC jest najczęstszym podtypem, stanowiącym około 80 do 85% nowotworów złośliwych tarczycy w Europie i wiąże się z dobrym profilem rokowania 5-letniego przeżycia wynoszącym u mężczyzn około 90% i 95% u kobiet. Pęcherzykowy rak tarczycy (FTC) jest drugim najczęstszym typem, obejmującym około 5-10% wszystkich nowotworów tarczycy i wiąże się z nieco wyższą śmiertelnością oraz z pięcioletnim przeżyciem wynoszącym 90% zarówno u mężczyzn, jak i kobiet. Nowotwory z komórek Hürthle'a są rzadkim rodzajem raka tarczycy stanowiącym około 4% nowotworów tarczycy. Są zwykle grupowane z pęcherzykowymi nowotworami tarczycy, ponieważ mają pewne podobieństwa, ale dotknięta tkanka tarczycy jest histologicznie odrębna, a guzy rosną bardziej agresywnie. Rak tarczycy z komórek Hürthle'a występuje u większej liczby kobiet niż mężczyzn. Anaplastyczne lub niezróżnicowane nowotwory tarczycy stanowią 1-3% wszystkich nowotworów tego narządu i wiążą się z wyższą śmiertelnością ze względu na ich stosunkowo szybki wzrost. Pięcioletnie przeżycie z anaplastycznym rakiem tarczycy wynosi 10% zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Odległe przerzuty występują u 4-15% pacjentów z rakiem tarczycy, przy czym bardziej agresywne formy mają większą tendencję do przerzutów, a płuca są najczęściej narażonym na nie narządem. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) są nietypowe, występują u ok. 1% pacjentów z DTC i MTC. Mogą one powodować ostre objawy upośledzenia i znaczne zmniejszenie przeżycia pacjentów. U pacjentów z DTC mediana

⁷ Szczeklik 2018

⁸ 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]

⁹ 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]

¹⁰ Ibidem, str. 13

szacowanego przeżycia waha się od 7,1 do 19 miesięcy u pacjentów z przerzutami do mózgu i dłuższym czasem przeżycia zgłaszanym u pacjentów leczonych inhibitorami multikinaz (MKIs).

Rearanżacje RET różnią się częstością występowania w zależności od podtypu histologicznego nowotworu. Fuzje RET zidentyfikowano w od 5 do 40% przypadków PTC, przy czym częstość występowania różni się w zależności od położenia geograficznego i czynników etiologicznych. Fuzje RET są natomiast rzadkie w raku pęcherzykowym. Fuzja CCDC6-RET (zwana także RET/PTC1) jest najczęstsza i stanowi około 60% PTC związanego z RET. Druga pod względem częstości występowania: NCOA4-RET (zwana również RET/PTC3) stanowi około 30%, a trzecia: PRKAR1A-RET (RET/PTC2) – 10%. Pozostałe warianty rodziny RET/PTC są niezwykle rzadkie.

Niektóre dane sugerują, że fuzje RET mogą być związane z gorszym rokowaniem u pacjentów z DTC. Ekspresja fuzji NCOA4-RET (RET/PTC3) jest łączona ze stosunkowo agresywnym wariantem PTC. Natomiast ekspresja CCDC6-RET (RET/PTC1) została powiązana z wolniej rozwijającym się wariantem klasycznym. Ustalenia te są jednak wciąż dyskusyjne w związku ze sprzecznymi danymi literaturowymi.

W większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny, jednak w przypadku miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) jest bardziej oporny i wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 – 3,5 lat. Około 5 – 15% pacjentów staje się opornych na terapię RAI. Wzrost raków tarczycy jest wolny, co może prowadzić do fałszywego przekonania o łagodnym charakterze guzka. U ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego, kiedy rokowanie jest już gorsze. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejodochwytnych przerzutów odległych. W jodochwytnych przerzutach do płuc można osiągnąć remisję całkowitą. W przerzutach do kości, nawet jodochwytnych, rokowanie jest znacznie gorsze. Przerzuty do węzłów chłonnych wiążą się z pogorszeniem rokowania. Nieleczony rak zróżnicowany tarczycy nieuchronnie, chociaż często bardzo wolno, prowadzi do zgonu, najczęściej z powodu niedrożności górnych dróg oddechowych lub niewydolności oddechowej wskutek przerzutów do płuc.

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)¹¹, zaawansowany rak tarczycy z fuzją 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 4,7 nowych przypadków na 100 tys. ludności (95%CI: 3,7; 6,0), a chorobowość związana z tym rozpoznaniem wynosiła 36,50/ 100 tys. ludności (95%CI: 28,8; 46,9) u obu płci.

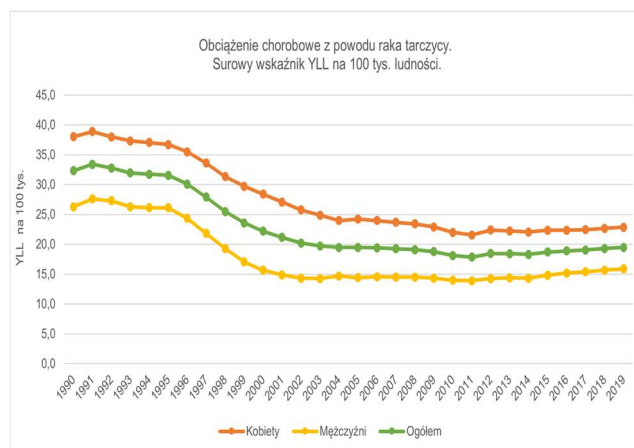
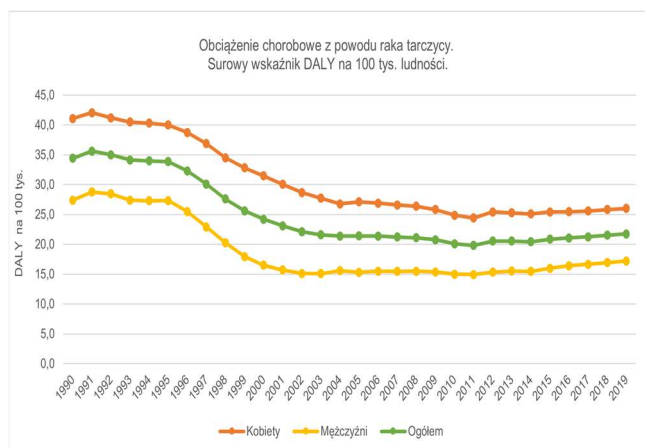
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- 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)

¹¹ <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 4

Tabela 4. Wagi niesprawności we GBD 2019

| 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 11.01.2022 r.]

Tabela 5. 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

Rak tarczycy z obecnością fuzji genu RET (ang. Thyroid Cancer, TC)

Zróżnicowane raki tarczycy: brodawkowaty rak tarczycy (z ang. *papillary thyroid cancer*, PTC) i pęcherzykowy rak tarczycy (z ang. *follicular thyroid cancer*, FTC) są najczęstszymi nowotworami tarczycy, stanowiącymi odpowiednio 80%-85% i 10%-15% wszystkich przypadków raka tarczycy. Słabo zróżnicowane podtypy (ang. *poorly differentiated thyroid cancer*, PDTC) i anaplastyczny rak tarczycy (z ang. *anaplastic thyroid cancer*, ATC) stanowią 5%-10% raków tarczycy i charakteryzują się mniej zróżnicowanymi cechami histologicznymi i bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym niż podtypy zróżnicowane.

Fuzje genu RET występują w 5-10% sporadycznych PTC, a analiza *Cancer Genome Atlas* wykazała ich obecność w 6,8% próbek PTC. FTC oraz ATC nie są zwykle związane z fuzjami genu RET. Większość zróżnicowanych raków tarczycy, w tym PTC, to bezobjawowe, uleczalne guzy o dobrym rokowaniu po resekcji chirurgicznej i terapii jodem radioaktywnym.

Somatyczne rearanżacje genu RET obejmują długie ramię chromosomu 10 i powodują fuzję końca 3' domeny kinazy zakodowanej w RET przez eksony 12-18 do końca 5' różnych heterologicznych genów partnerskich. Punkty przerywania często występują w obrębie intronu 11 i rzadko w intronach 7 i 10. W zależności od lokalizacji punktu przerywania, chimeryczne białko RET może zawierać domenę cytoplazmatyczną RET, zachowując jednocześnie domenę transbłonową. Białka fuzyjne RET wykazują onkogenne właściwości za pomocą dwóch głównych mechanizmów. Pierwszy z nich wykorzystuje fakt, że gen partnerski jest zwykle wszechobecny, umożliwiając w ten sposób konstytutywną aktywację i nieprawidłową ekspresję RET w komórkach, w których normalnie jest transkrypcyjnie cichy. W drugim, partnerzy nadrzędni mogą zawierać domenę dimeryzacji i po połączeniu z domeną kinazy RET powodują dimeryzację niezależną od ligandów z aktywacją RET.

Zidentyfikowano różnych partnerów fuzyjnych, jednak >90% przypadków PTC z rearanżacją genu RET zawiera geny fuzyjne CCDC6-RET lub NCOA4-RET, utworzone przez paracentryczne odwrócenie długiego ramienia chromosomu 10.¹²

Przebieg kliniczny PTC z dodatnim wynikiem fuzji RET jest niejednorodny, począwszy od guzów leczonych przez resekcję chirurgiczną do agresywnych nowotworów związanych z przerzutami i wysoką śmiertelnością. Nawroty choroby leczy się reoperacją i (lub) radioaktywnym jodem. Jednak terapie te są związane ze znaczną zachorowalnością i często nie prowadzą do wyleczenia.

W porównaniu do dorosłych, u dzieci częściej obserwuje się agresywną, zaawansowaną chorobę. Wynika to przynajmniej częściowo z podstawowych różnic biologicznych i molekularnych w raku tarczycy u pacjentów pediatrycznych i dorosłych. W szczególności rak brodawkowaty tarczycy (ok. 90% przypadków raka tarczycy u dzieci) ma wysoki wskaźnik fuzji genów (50-60%, w porównaniu do ok. 15% obserwowanych u dorosłych) i związany jest z bardziej rozległą chorobą pozatarczycową.

Nowotwór złośliwy tarczycy wywodzący się z komórek pęcherzykowych, tj. raki zróżnicowane (DTC: PTC, FTC i HCC) i niezróżnicowany rak anaplastyczny, jest bardzo heterogeniczny ze względu na odmienny przebieg choroby w poszczególnych typach histologicznych. Rokowanie jest korzystne dla brodawkowatych i pęcherzykowych podtypów raka tarczycy, ponieważ są to wolniej rosnące i rzadko śmiertelne nowotwory, o czym świadczy wysokie 5-letnie względne przeżycie w badaniu EUROCare-5: ponad 95% w PTC i 87% w FTC. W Stanach Zjednoczonych 5-letni wskaźnik przeżycia dla przerzutowego PTC wynosi 78% w porównaniu do 99% bez przerzutów.¹³ Pięcioletnie przeżycie z anaplastycznym rakiem tarczycy wynosi 10% zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak tarczycy z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 – 3,5 lat. Około 5 – 15% pacjentów

¹²Belli et al. *ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research*. *Annals of Oncology*, VOL 32, ISSUE 3, P337-350, MARCH 01, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.021> [dostęp 21.12.2021].

¹³ EMA, Assessment raport, Retsevmo, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf

staje się opornych na terapię RAI. W tych przypadkach lenwatynib i sorafenib są jedynymi metodami leczenia zalecanymi pacjentom z DTC sklasyfikowanym jako postępujący, zaawansowany lub przerzutowy, którzy nie reagowali na radioaktywny jod. Medianę całkowitego przeżycia (OS) oszacowano na 32 do 41,6 miesiąca u pacjentów otrzymujących lenwatynib i od 23 do 39,4 miesiąca w przypadku sorafenibu. Obecnie brakuje dostępnych metod leczenia ukierunkowanego na fuzję genu RET. Proponowana ścieżka leczenia i pozycjonowanie znaczenia selperkatynibu u dorosłych z zaawansowanym rakiem tarczycy z dodatnim wynikiem fuzji RET, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego i u których nastąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu ogólnoustrojowym, przedstawiono w tabeli poniżej.¹⁴

Tabela 6. Propozycja schematu leczenia z uwzględnieniem selperkatynibu u pacjentów z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji RET

| Pacjenci z rakiem tarczycy | | | | | | |
|--|-----|-----|---|-----|---|-----|
| Zróznicowany | | | Niezróznicowany | | | |
| Częściowa lub całkowita tyreoidektomia | | | W pełni resekcyjny? | | | |
| Terapia jodem radioaktywnym | | | Tak | | Nie | |
| Reaguje? | | | całkowita tyreoidektomia +/- adjuwantowa radioterapia / chemioterapia | | Obecność fuzji RET (diagnostyka genetyczna) | |
| Nie | Tak | | Obecność fuzji RET (diagnostyka genetyczna) | | Tak Nie | |
| Lenwatynib lub sorafenib przy progresji, zaawansowanej chorobie lub przerzutach | | | | | Selperkatynib lub BSC | |
| Obecność fuzji RET (diagnostyka genetyczna) | | | Długoterminowe monitorowanie (follow-up) | | | BSC |
| Tak | | Nie | Tak | Nie | | |
| Selperkatynib lub BSC | | BSC | Selperkatynib lub BSC | | | |

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie: ryciny 3 ze strony 28, 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].

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

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

Tabela 7. Kryteria populacji docelowej według ChPL Retsevmo oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym LIBRETTO-001

| 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 krokryształiczna, krzemionka koloidalna bezwodna, żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek (E172), błękit brylantowy FCF</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 istnieje 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) |

¹⁴ 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]

| Kryteria wg ChPL Retsevmo | Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego |
|---|--|
| <p>(E133), szelak, etanol (96-procentowy), alkohol izopropylowy, butanol, glikol propylenowy, woda oczyszczona, roztwór amoniaku stężony, potasu wodorotlenek, żelaza tlenek czarny</p> | <p>zidentyfikowanych za pomocą testów molekularnych przeprowadzanych w celu oceny klinicznej.</p> <p>Wynik zmiany RET powinien zostać wygenerowany w laboratorium spełniającego standardy Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), normy międzynarodowe (ISO)/IEC, College of American Pathologists (CAP) lub z 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> <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 seliperkatynibu 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 Cmin >70 ng/ml w stanie stacjonarym 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"> Choroba mierzalna lub niemierzalna, zgodnie z RECIST 1.1 lub RANO w zależności od typu nowotworu. Pacjent ma co najmniej 18 lat. (w przypadku krajów i ośrodków, które są zatwierdzone, można zarejestrować pacjentów w wieku od 12 lat). 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. Minimalna przewidywana długość życia wynosząca min. 3 miesiące. Dostępna zarchiwizowana próbka tkanki nowotworowej. Właściwy stan hematologiczny. Właściwa czynność wątroby. 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"> 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. 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"> Kohorty od 1 do 4 fazy 2: dodatkowy zatwierdzony czynnik onkogenny, który może powodować oporność na leczenie seliperkatynibem. Wcześniejsze leczenie selektywnym inhibitorem (ami) RET. 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. Objawowy pierwotny guz OUN, przerzuty, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ang. <i>leptomeningeal carcinomatosis</i>) lub nieleczonego 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 seliperkatynibu i nie przeprowadzono operacji OUN ani radioterapii przez 28 dni, 14 dni w przypadku radiochirurgii stereotaktycznej (SRS). Klinicznie istotna aktywna choroba sercowo-naczyniowa lub zawał mięśnia sercowego w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed planowanym rozpoczęciem leczenia seliperkatynibem 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 |

| Kryteria wg ChPL Retsevmo | Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego |
|---------------------------|--|
| | <p>badania przesiewowego. Według uznania badacza można podjąć próbę skorygowania podejrzenia wydłużenia odstępu QTcF spowodowanego lekiem, jeśli jest to klinicznie bezpieczne.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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). <p>Uwaga: Leczenie PPI należy przerwać na 1 lub więcej tygodni przed podaniem pierwszej dawki selperkatynibu.</p> |

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.zalaczenia.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 8. 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>Leczenie farmakologiczne zróżnicowanych raków tarczycy (w tym brodawkowatego):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie L-tyroksyną stanowi terapię hormonalną (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +++), • Brak jest udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w rakach zróżnicowanych (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +), • Terapia z zastosowaniem leków celowanych molekularnie jest rekomendowana u chorych z zaawansowaną nieresekcyjną chorobą oporną na leczenie jodem promieniotwórczym spełniającą kryteria progresji według RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) — terapia ta jest zarejestrowana w Unii Europejskiej, ale nie jest finansowana w Polsce (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +++), • Jeżeli nie jest możliwe zastosowanie sorafenibu lub lenwatinibu należy dołożyć wszelkich starań, aby chorych leczyć w ramach kontrolowanych badań klinicznych (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +++). <p>Wytyczne wskazują, iż terapia powinna być prowadzona w ośrodkach dysponujących doświadczeniem w jej prowadzeniu oraz monitorowaniu objawów ubocznych (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: PolCon)</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> G1 – Silna rekomendacja (za lub przeciw) dotyczy wszystkich pacjentów w większości sytuacji klinicznych, stosowanie się do tej rekomendacji jest zdecydowanie korzystne dla pacjenta; G2 - Staba 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> +++ 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 wynają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski; + 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>Supresja TSH (stężenie w surowicy <0,1 IU/mL) jest zalecana u wszystkich chorych na TC z utrzymującą się chorobą strukturalną przy braku swoistych przeciwwskazań [III, B].</p> <p>Lenwatinib i sorafenib powinny być uznane za standardową terapię systemową pierwszego rzutu w DTC opornym na RAI [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3 dla lenwatinibu, 2 dla sorafenibu].</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.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> I – Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności. 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. III – Badania kohortowe prospektywne. IV – Badania kohortowe retrospektywne lub badania kliniczno-kontrolne. V – Badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> A – Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja. B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany. C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna. D – Umiarkowanie silne dowody świadczące przeciwko skuteczności lub o niekorzystnym wyniku, interwencja zasadniczo nie rekomendowana. E – Silne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o negatywnych wynikach, interwencja nie rekomendowana.</p> |
| <p>ETA 2019, European Thyroid Association Europa</p> | <p>Terapia miejscowa</p> <p>Jeżeli progresja choroby jest ograniczona do pojedynczej zmiany lub więcej niż jednej zmiany zlokalizowanej w jednym narządzie, należy rozważyć możliwość przeprowadzenia terapii miejscowej.</p> <p>Terapia miejscowa może być również rozważona podczas terapii ogólnej, jeśli tylko jedna zmiana ulega zwiększeniu. W tym przypadku terapia miejscowa może być przeprowadzona bez przerywania terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej lub z jej czasowym wstrzymaniem na okres kilku dni.</p> <p>Leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej</p> <p>Ze względu na fakt, iż obecnie brak jest terapii lekowych, które leczyłyby raka tarczycy opornego na terapię jodem radioaktywnym, natomiast terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej wiąże się z występowaniem działań</p> |

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | <p>niepożądanych, eksperci uznali, że inhibitory mogą zostać rozważona jedynie u pacjentów z progresywną postacią raka tarczycy opornego na leczenie radiojodem (RAI-R, z ang. <i>Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer</i>), cechującego się znacznym rozmiarem guza (z ang. <i>considerable tumour load</i>). Ponadto, zaleca się rozważenie powyższych terapii, gdy decyzją wielodyscyplinarnej grupy specjalistów, odstąpienie od leczenia może skutkować znacznymi szkodami zdrowotnymi lub komplikacjami klinicznymi w przyszłości. Przed rozpoczęciem terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych należy rozważyć terapie miejscowe</p> <p>Decyzja dotycząca rozpoczęcia terapii MKI powinna być podjęta w oparciu o indywidualne cechy pacjenta (np. stan zdrowia, choroby współistniejące i przeciwwskazania) i jego preferencje, uwzględniając cele terapii oraz akceptowalne zdarzenia niepożądane.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych powinno być rozpoczynane z zastosowaniem zarejestrowanych dawek, z wyjątkiem terapii pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby. U pacjentów powinna być prowadzona aktywna kontrola zdarzeń niepożądanych, w celu obniżenia dawki leków w przypadku ich wystąpienia. Szczególną uwagę należy poświęcić osobom starszym, ze względu na częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Kontynuacja leczenia</p> <p>Terapia inhibitorami kinaz tyrozynowych powinna być kontynuowana, dopóki istnieje korzyść kliniczna. Terapia MKI powinna zostać wstrzymana jedynie w momencie, gdy dostępne są inne opcje terapeutyczne lub działania niepożądane lub brak tolerancji leczenia przyczynia się do braku uzyskiwania korzyści klinicznej lub zakończenie terapii odbywa się na życzenie pacjenta.</p> <p>W przypadku działań niepożądanych, dzienna dawka inhibitorów powinna zostać zredukowana tak, aby utrzymać równowagę pomiędzy dobrą jakością życia o kontrolą choroby.</p> <p>Pacjenci muszą być rygorystycznie monitorowani podczas dwóch pierwszych miesięcy leczenia poprzez przeprowadzanie badań krwi, EKG i monitoring kliniczny.</p> <p>Pierwsze badanie obrazowe weryfikujące skuteczność terapii MKI powinno być przeprowadzone po 2-3 miesiącach.</p> <p>Wizyty follow-up powinny być przeprowadzane co 2 tygodnie podczas 2 pierwszych miesięcy terapii, następnie co miesiąc do 6 miesiąca terapii, co 3 miesiące do roku terapii. Po roku leczenia wizyty powinny być przeprowadzane co 4 miesiące.</p> <p>Kontrola zdarzeń niepożądanych</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej powinna być przeprowadzona dokładna ocena pacjenta przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii pacjenci powinni być przeszkoleni w zakresie toksyczności i jej kontroli.</p> <p>Pacjent powinien być poinstruowany o konieczności raportowania zdarzeń niepożądanych, nawet jeśli są one niewielkiego stopnia.</p> <p>Kontrola kliniczna i biochemiczna (ocena kliniczna, ocena występujących zdarzeń niepożądanych, morfologia krwi, badanie moczu, badanie funkcji wątroby i nerek, TSH, wapń) powinna być przeprowadzana co 2 tygodnie podczas pierwszych 2 miesięcy terapii.</p> <p><u>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji</u></p> |
| <p>NCCN 2021, National Comprehensive Cancer Network Stany Zjednoczone Ameryki</p> | <p>Zróźnicowany rak tarczycy</p> <p>Terapia systemowa</p> <p>Terapię systemową można rozważyć w przypadku guzów, które nie podlegają resekcji chirurgicznej; nie reagują na jod-131; nie są podatne na leczenie EBRT, SBRT, IMRT lub inne terapie miejscowe; i mają klinicznie istotną strukturę w ciągu ostatnich 6 do 12 miesięcy. Doksorubicyna, ma minimalną skuteczność u pacjentów z przerzutową zróźnicowaną chorobą tarczycy. Dane sugerują, że inhibitory kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK) mogą być skuteczne u pacjentów z rakiem brodawkowatym, u których występuje fuzja genu ALK. Badania kliniczne sugerują, że inhibitory kinaz przynoszą korzyści kliniczne (wskaźniki częściowych odpowiedzi plus stabilizacja choroby) u 50% do 60% pacjentów, zwykle przez około 12 do 24 miesięcy. Lenwatynib jest preferowaną opcją terapii systemowej w leczeniu pacjentów z opornym na RAI zróźnicowanym rakiem tarczycy.</p> <p><u>Rak tarczycy - rak brodawkowaty, pęcherzykowy, z komórek Hürthle'a i rak anaplastyczny</u></p> <p>Leczenie miejscowo nawracającej, zaawansowanej i/lub przerzutowej choroby, która nie jest podatna na terapię RAI, w tym nieoperacyjna nawracająca/przetrwała choroba lokoregionalna, oraz przerzuty do tkanek miękkich (np. płuca, wątroba, mięśnie), a także z przerzutami do kości i/ lub OUN w zakresie terapii systemowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozważ terapię systemową: <ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku choroby postępującej i/lub objawowej, rozważ lenwatynib (preferowany) lub sorafenib <ul style="list-style-type: none"> - Kabozantyn b (kategoria 1) w przypadku progresji po lenwatynibie i/lub sorfenibie ○ Selperkatynib lub pralsetynib u pacjentów z guzami z dodatnim wynikiem fuzji RET ○ Dostępne są inne terapie, które można rozważyć w przypadku postępującej i/lub objawowej choroby, jeśli badania kliniczne lub inne terapie systemowe nie są dostępne lub odpowiednie • Rozważyć resekcję przerzutów odległych i/lub EBRT (SBRT/IMRT)/inne terapie miejscowe, jeśli są dostępne w przypadku zmian przerzutowych, jeśli są postępujące i/lub objawowe • Monitorowanie choroby jest często właściwe u bezobjawowych pacjentów z powolną chorobą, zakładając brak przerzutów do mózgu. • Najlepsza opieka podtrzymująca. |

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| | Kategorie dowodów i konsensus NCCN: Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A (w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia), chyba że wskazano inaczej. Kategorie preferencji NCCN: Wszystkie zalecenia są uważane za odpowiednie. |

* 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:

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

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

PODSUMOWANIE

Według Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (Wytyczne ESMO 2019¹⁵) systemowa terapia pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanych i przerzutowych, opornych na radiojody (nierdziemiowych) raków tarczycy (po zastosowaniu zabiegów lokoregionalnych i/ lub terapii radiojodem) opiera się na sorafenibie i lenwatynibie. Nie ma aktualnie zatwierdzonej terapii raka tarczycy z obecnością fuzji genu RET po niepowodzeniu stosowania jednego z MKI. Dotychczasowa terapia z użyciem MKI nie stanowi jednak przeciwwskazania do zastosowania innego MKI, ale dane dotyczące ich skuteczności w terapii drugiej linii są ograniczone, zwłaszcza u pacjentów z TC z obecnością fuzji genu RET.¹³

Spśród odnalezionych i przeanalizowanych wytycznych klinicznych tylko rekomendacje NCCN 2021 zostały opublikowane po rejestracji ocenianego leku i uwzględniają zastosowanie występującej w nim substancji czynnej. Selperkatynib (selperkatynib; 3 wg ESMO-MCBS v1.1¹⁶) może być stosowany w leczeniu dorosłych z zaawansowanym stadium raka tarczycy oraz chorobie przerzutowej niepodatnej na terapię RAI, po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz: sorafenib i/ lub lenwatynib (oba prezentują wartość 2 wg ESMO-MCBS v1.1) przy dodatnim wyniku fuzji RET. Pralsetynib (pralsetinib; 3 wg ESMO-MCBS v1.1¹⁷) wg wytycznych NCCN 2021 wskazany jest jako alternatywna farmakoterapia do ocenianej technologii. Jednak lek ten jest zarejestrowany jedynie we wskazaniu: zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca z fuzją RET, które nie pokrywa się z analizowaną populacją.

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 tarczycy inhibitorami kinazy tyrozynowej tj. lenwatynibu i sorafenibu, na które populacja docelowa jest oporna lub u której nastąpił nawrót po leczeniu.

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.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: brak;
- wg wytycznych NCCN 2021:
 - Inhibitory multikinaz:
 - Kabozantynib *Cabozantinib*;

¹⁵ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32555-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32555-2/fulltext)

¹⁶ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-223-1>

¹⁷ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-304-1>

- Inhibitory RET:
 - Pralsetynib *Pralsetinib* (pacjenci z TC i fuzją RET);
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: brak.
W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono badań klinicznych innych niż badanie rejestracyjne.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r.¹⁸ we wskazaniu: C73 Nowotwór złośliwy tarczycy refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: cyklofosfamid
- w ramach programu lekowego:
 - sorafenib (B.119. – Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym - z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym, 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.

PODSUMOWANIE

Według Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (Wytyczne ESMO 2019¹⁹) systemowa terapia pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanych i przerzutowych, opornych na radiojody (nierdzieniowych) raków tarczycy (po zastosowaniu zabiegów lokoregionalnych i/ lub terapii radiojodem) opiera się na sorafenibie i lenwatynibie. Dotychczasowa terapia z użyciem MKI nie stanowi jednak przeciwwskazania do zastosowania innego MKI, ale dane dotyczące ich skuteczności w terapii drugiej linii są ograniczone, zwłaszcza u pacjentów z rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET.¹³ Wg NCCN 2021 kabozantynib może być stosowany po sorafenibie i lenwatynibie niezależnie od statusu RET. Jednak, jeśli potwierdzono fuzję RET preferowana opcją powinien być pralsetynib lub oceniana interwencja tj. selperkatynib. Nie ma aktualnie zatwierdzonej terapii raka tarczycy z obecnością fuzji genu RET po niepowodzeniu stosowania jednego z MKI.

Pralsetynib wg wytycznych NCCN 2021 wskazany jest jako alternatywna farmakoterapia do ocenianej technologii, jednak lek ten nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu (pacjenci z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i/ lub lenwatynibem) w UE (a jedynie w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuc z fuzją RET).

Wg EPAR sorafenib i lenwatynib, są zatwierdzone do leczenia nieoperacyjnego, opornego na jod zróżnicowanego raka tarczycy, niezależnie od występowania mutacji RET. Jednak warunkiem podania produktu Retsevmo, zgodnie z jego rejestracją, jest wcześniejsze zastosowanie jednego lub obu w/w leków. Sorafenib jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.119 (Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym - z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym, ICD-10 C73). Lenwatynib nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu. W Polsce do leczenia selperkatynibem mogą być zatem kwalifikowani pacjenci po leczeniu sorafenibem w ramach programu lekowego B.119 oraz pacjenci po leczeniu lenwatynibem w ramach np. badań klinicznych.

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 i ATC.

Wg wytycznych PTOK 2013 nie ma udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii (CTH) w rakach zróżnicowanych. Zastosowanie CTH (np. monoterapia doksorubicyną) w stadium uogólnionym i po wyczerpaniu możliwości leczenia izotopowego wiąże się z niewielkim odsetkiem obiektywnych odpowiedzi, a wolny przebieg choroby nie uzasadnia podejmowania toksycznego leczenia. Osoby z rozsianą i postępującą chorobą powinny

¹⁸ <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 21.12.2021]

¹⁹ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32555-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32555-2/fulltext)

być włączane do kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem leków celowanych molekularnie, które mogą przynieść nowe możliwości leczenia raka tarczycy.²⁰

3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zróznicowane raki tarczycy: brodawkowaty rak tarczycy (z ang. *papillary thyroid cancer*, PTC) i pęcherzykowy rak tarczycy (z ang. *follicular thyroid cancer*, FTC) są najczęstszymi nowotworami tarczycy, stanowiącymi odpowiednio 80%-85% i 10%-15% wszystkich przypadków raka tarczycy (ICD-10 C73). Słabo zróżnicowane podtypy (z ang. *poorly differentiated thyroid cancer*, PDTC) i anaplastyczny rak tarczycy (z ang. *anaplastic thyroid cancer*, ATC) stanowią 5%-10% raków tarczycy i charakteryzują się mniej zróżnicowanymi cechami histologicznymi i bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym niż podtypy zróżnicowane.

Fuzje genu RET występują w 5-10% sporadycznych PTC, a analiza *Cancer Genome Atlas* wykazała ich obecność w 6,8% próbek PTC. FTC oraz ATC nie są zwykle związane z fuzjami genu RET. Zidentyfikowano różnych partnerów fuzyjnych, jednak >90% przypadków PTC z rearanżacją genu RET zawiera geny fuzyjne CCDC6-RET lub NCOA4-RET, utworzone przez paracentryczne odwrócenie długiego ramienia chromosomu 10.

Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40. a 50. r.ż. W Polsce w 2019 roku odnotowano łącznie 4,7000/ 100 tys. ludności (95%CI: 3,7 - 6,0) nowych przypadków raka tarczycy, a chorobowość 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)

Rokowanie jest korzystne dla brodawkowatych i pęcherzykowych podtypów raka tarczycy, ponieważ są to wolniej rosnące i rzadko śmiertelne nowotwory, o czym świadczy wysokie 5-letnie względne przeżycie w badaniu EURO CARE-5: ponad 95% w PTC i 87% w FTC. Prognoza dla pacjentów w zaawansowanym stadium choroby: 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi 78% dla przerzutowego PTC, 63% dla przerzutowego FTC i 4% dla przerzutowego raka anaplastycznego.

Przebieg kliniczny PTC z dodatnim wynikiem fuzyji RET jest niejednorodny, począwszy od guzów leczonych przez resekcję chirurgiczną do agresywnych nowotworów związanych z przerzutami i wysoką śmiertelnością. Nawroty choroby leczy się reoperacją i (lub) radioaktywnym jodem. Jednak terapie te są związane ze znaczną zachorowalnością i często nie prowadzą do wyleczenia. W większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) jest bardziej oporny i wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 – 3,5 lat. Około 5 – 15% pacjentów staje się opornych na terapię RAI. W tych przypadkach lenwatynib i sorafenib są jedynymi metodami leczenia. Medianę całkowitego przeżycia (OS) oszacowano na 32 do 41,6 miesiąca u pacjentów otrzymujących lenwatynib i od 23 do 39,4 miesiąca w przypadku sorafenibu.

Inhibitory multikinaz (MKIs, z ang. *multikinase inhibitors*) często powodują efekty uboczne prowadzące do wysokiego odsetka zdarzeń niepożądanych. W badaniu SELECT, w którym oceniano skuteczność lenwatynibu w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego DTC, zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 zgłaszano u 85% pacjentów leczonych lenwatynibem (n=261), w porównaniu do 30% u pacjentów leczonych placebo (n=131). Przerwanie podawania (82%), zmniejszenie dawki (68%) i przerwanie leczenia (16,5%) były również większe u pacjentów leczonych lenwatynibem niż placebo (odpowiednio 18%, 5% i 5%).²¹

²⁰ http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_08_Nowotwory_ukladu_wewnatrzwydzielniczego_20130301.pdf

²¹ 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]

W badaniu DECISION, w którym oceniano skuteczność sorafenibu w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym, opornym na leczenie jodem radioaktywnym rakiem tarczycy, zdarzenia niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia, dla których odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść sorafenibu w porównaniu do placebo to: zespół ręka-stop, biegunka, wysypka lub złuszczenie skóry, zmęczenie, utrata masy ciała, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie łaknienia, hipokalcemia oraz wzrost aktywności ALT. W badaniu najczęściej raportowano zespół ręka-stop (20,3% SOR vs 0,0% PLC), RR = 85,82 (95% CI: 9,04; 828,08). Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 2\%$ chorych z grupy SOR należały: nowotwór wtórny (3,4%), duszność (2,9%), wysięk opłucnowy (1,9%).²²

W Polsce do leczenia selperkatynibem mogą być zatem kwalifikowani pacjenci po leczeniu sorafenibem w ramach programu lekowego B.119 (Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym - z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym, ICD-10 C73) oraz pacjenci po leczeniu lenwatynibem w ramach np. badań klinicznych, gdyż lenwatynib nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu.

W przypadku pacjentów, którzy nie reagują, mają przeciwwskazania lub nie tolerują leczenia wymienionymi powyżej MKI, nie ma alternatywnych bezpiecznych i skutecznych opcji leczenia, a pacjenci są leczeni paliatywnie z najlepszą opieką podtrzymującą (BSC). Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba bezpiecznego i skutecznego leczenia w tej grupie pacjentów po terapii MKI. U pacjentów z niezróżnicowanymi podtypami raka tarczycy nie ma dostępnych bezpiecznych i skutecznych metod leczenia, a pacjenci są najczęściej leczeni paliatywnie z BSC, co również stanowi istotną niezaspokojoną potrzebę. Obecnie brakuje dostępnych metod leczenia ukierunkowanego na fuzję genu RET w zaawansowanym raku tarczycy.

²² Nexavar (sorafenib) OT.4331.68.2019

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 tarczycy z obecnością fuzji RET.

Tabela 9. 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 |
|---|---------------------------|------------------------|--|-----------------|--|--------------|--|--------------------------------|---------------|---|
| Nexavar | sorafenib | Bayer AG | postępujący, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, zróżnicowany (brodawkowaty/pęcherzykowy/z komórek Hürthle'a) rak tarczycy, oporny na leczenie jodem radioaktywnym | mała cząsteczka | Kinaza tyrozynowa typu FMS 3 (FLT-3) / KIT/c-KIT/ Receptor czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGFR) / Kinaza Raf / RET / Kinazy tyrozynowe/ Receptor VEGF (VEGFR) | zatwierdzony | 100% | 11/2013 | doustna | Analiza wyników badania klinicznego: 15.02.2018 |
| 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 | | 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.²³

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

²³ <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp 11.01.2022]

4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1. Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wg EPAR fuzje genu RET są stwierdzane najczęściej w przypadku raka brodawkowate tarczycy (PTC) oraz podtypu słabo zróżnicowanego (PDTC). PTC stanowi od 80% do 85% wszystkich nowotworów złośliwych tarczycy, natomiast częstość PDTC waha się od 2% do 15%. Fuzje genu RET stwierdza się w około 6% do 9% PTC i w około 6% PDTC.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem selperkatynib może być stosowany u pacjentów wymagających terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem. Sorafenib refundowany jest w ramach programu lekowego B.119. – Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym – z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym, ICD-10 C73 od 01.07.2021 r. W związku z tym brak jeszcze danych o liczbie pacjentów poddanych tej interwencji. W przypadku sorafenibu wskaźnik kontroli choroby, jak wskazano w AWA OT.4331.68.2019, obserwowano w 54% przypadków. Wskaźnik ten nie został stwierdzony u 46% pacjentów i odsetek ten założono jako % pacjentów wymagających stosowania ocenianej technologii.

Wg danych KRN w 2018 r. zarejestrowano 4 248 przypadki raka tarczycy (ICD10: C73).

Uwzględniając powyższe dane założono, że średnia częstość występowania PTC wynosi 82,5%, a PDTC 8,5%, natomiast fuzje genu RET średnio występują w 7% przypadków PTC oraz 6% PDTC. Oszacowana na ich podstawie roczna liczba przypadków wymagających terapii wyniesie 124. Dolną i górną granicę populacji określono na podstawie minimalnych i maksymalnych częstości występowania danego typu nowotworu oraz fuzji genu RET w tych typach. Oszacowania wskazują, że liczba przypadków rocznie wyniesie od 97 do 151 przypadków.

Tabela 10. Oszacowanie zapadalności na raka tarczycy z fuzją RET

| | dolna granica | średnia | górną granica |
|--|---------------|---------|---------------|
| Liczba przypadków wg KRN w 2018 | 4 248 | | |
| PTC rak brodawkowaty tarczycy [^] | 0,8 | 0,825 | 0,85 |
| częstość fuzji RET[^] | 0,06 | 0,07 | 0,08 |
| liczba przypadków PTC z fuzją RET rocznie | 202 | 243 | 286 |
| PDTC rak słabo zróżnicowany ^{^^} | 0,02 | 0,085 | 0,15 |
| częstość fuzji RET[^] | 0,06 | | |
| liczba przypadków słabozróżnicowanego PDTC z fuzją RET rocznie | 6 | 22 | 38 |
| brak kontroli choroby po leczeniu sorafenibem ^{^^^} | 0,46 | | |
| liczba przypadków łącznie | 97 | 124 | 151 |

Źródło: Opracowanie AOTMiT na podstawie:

[^] EPAR

^{^^} Sandesr E.M. i współpr., *An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer*, 2007, World J Surg (2007) 31:934–945

^{^^^}AWA OT.4331.68.2019

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie (na koniec roku): 124 (97-151)

Szacowana docelowa populacja rocznie (osobolata) w okresie stabilnym: 229 (178-277)

Szacowana populacja w pierwszym roku (osobolata): 62 (49-76)

Szacowana populacja w drugim roku (osobolata): 185 (144-224)

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 tarczycy z fuzją genu RET na ok. 124 rocznie. 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 fuzji RET w polskiej populacji pacjentów z rakiem tarczycy, posłużono się danymi z EPAR.

Terapia selperkatynibem jest prowadzona do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Wartość oczekiwana czasu do progresji estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla, wyniosła 22,9 miesięcy. 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 zaawansowany rak tarczycy z obecnością fuzji genu RET, który wymaga terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatinibem, 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. Predefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia są przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia publikacji do analizy

| | Kryterium włączenia badań | Kryterium wyłączenia badań |
|----------------|--|--|
| Populacja | zaawansowany rak tarczycy z obecnością fuzji genu RET, wymagający terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatinibem. | 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 | publ kacje 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 36 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełniają 2 publikacje. Publikacje te opisują wyniki badania klinicznego, będącego badaniem rejestracyjnym ocenianej technologii. Wyniki badania rejestracyjnego przedstawiono w 6.1. Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

Tabela 14, na podstawie EMA Assessment report, który zawiera wyniki pochodzące z najpóźniejszej dostępnej daty odcięcia danych.

Diagram selekcji badań przedstawiono w załączniku 2.

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

Tabela 12. Trwające/zakończone badania kliniczne dotyczące selperkatynibu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET

| Pivotal | Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|---------|--|------|-------------------------|-----------------|------------------|--|---|-----------------------------------|---|---------------------------------------|
| 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 uczestn ków: 989 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157128 | Data pierwszej publikacji: 27.08.2020 |
| 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 uczestn ków: 100 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03899792 | – |
| 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 uczestn ków: 30 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04759911 | – |
| Nie | A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants with Advanced Solid Tumors Including 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 uczestn ków: 75 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280081 | – |

Źródło: opracowanie własne.

PODSUMOWANIE

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających substancję czynną selperkatynib we wskazaniu zaawansowany rak tarczycy z obecnością fuzji genu RET w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov, odnalezione zostały 4 badania, w tym badanie rejestracyjne LIBRETTO-001. Dla pozostałych badań, wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Żadne z powyższych badań nie było prowadzone w Polsce.

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 13. 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 informacji o sposobie rekrutacji uczestników tj. czy przebiegała ona w sposób konsekwentny.

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 seliperkatynibu 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 - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia;
- 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.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie jednoramienne, bez komparatora, I/II fazy,
- Badanie prowadzone metodą otwartej próby,
- Mała liczebność grupy badanej (n=22),
- Nie zbierano danych o jakości życia pacjentów,
- Krótki okres obserwacji nie pozwalający w pełni ocenić profil bezpieczeństwa selperkatynibu,
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do analizy bezpieczeństwa pod względem wieku, typu choroby nowotworowej, podawanej dawki co utrudnia wiarygodną ocenę bezpieczeństwa stosowania selperkatynibu.
- 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;
- Brak danych oceniających jakość życia pacjentów po zastosowaniu selperkatynibu;
- Krótki okres trwania obserwacji;
- Badanie rejestracyjne jest badaniem I/II fazy.

5.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne dla produktu Retsevmo 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. Było to jednoramienne badanie kliniczne fazy 1/2, wielośrodkowe, otwarte.

Pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (ocena 7/8 pkt.) wnioskowanie na podstawie analizowanych danych o skuteczności leczenia preparatem Retsevmo jest obciążone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora.

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie (ORR), który był pierwszorzędnym punktem końcowym oraz 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, brak grupy kontrolnej, niska liczebność analizowanej kohorty (n=22). Brak grupy porównawczej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością.

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania oraz 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 14. Charakterystyka badania rejestracyjnego LIBRETTO-001

| 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, jednoramienna, otwarta, wieloośrodkowa | | |
| Charakterystyka badania | Komparator z badania | <i>brak</i> | |
| | Okres obserwacji | mediana 20,27 miesiąca | |
| | Okres leczenia | Pacjenci otrzymywali leczenie do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności lub progresji choroby. | |
| | Liczba pacjentów | 22 | |
| 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 | 17 (77.3%) | |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 54.6 | |
| | Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 92.2 | |
| | 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 20,27 miesięcy CR: 2 (9,1%) PR: 15 (68,2%) | | |
| 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 | 18,4 | |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 10,1 | |
| | 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 20,27 miesięcy | | |
| Punkt końcowy 3 | Przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival) zdefiniowane jako liczba miesięcy, które upłynęły od daty podania pierwszej dawki seliperkatynibu do najwcześniejszej daty udokumentowanej progresji choroby lub zgonu (niezależnie od przyczyny) | | |
| | Drugorzędowy | | |
| | Parametr statystyczny 1 | Mediana PFS | |
| | Wartość | 20,07 miesiąca | |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 10,8 | |
| | 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 16,49 miesięcy. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez rok wyniosło 64%. |
| 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 ostatnio wiadomo było, że pacjent żyje. | |
| | Drugorzędowy | |
| | Parametr statystyczny inny 1 | Mediana OS |
| | Wartość | 27.20 msc |
| | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 25.2 |
| | 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 | |
| Ograniczenia badania | | |
| Opis ograniczeń | Badanie fazy 1/2 bez grupy kontrolnej | |
| Dodatkowe informacje | | |
| Komentarz | <p>Badanie było podzielone na dwie części: fazę 1 (zwiększania dawki) i fazę 2 (rozszerzania dawkowania). 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>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>Spośród pacjentów z rakiem tarczycy z fuzją genu RET leczonych wcześniej systemowo terapią inną niż jodem radioaktywnym i włączonych do badania LIBRETTO-001, 22 miało możliwość pozostania pod obserwacją przez co najmniej 6 miesięcy i zostało uznanych za osoby spełniające kryteria skuteczności. Pierwszorzędowa ocena skuteczności była oparta na danych pierwszych 19 spośród tych 22 rekrutowanych kolejno pacjentów. [Populacja PAS (ang. primary analysis set) liczyła 19 pacjentów. W momencie odcięcia danych 30 marca 2020 r. dostępne były dane dotyczące skuteczności dla 3 dodatkowych pacjentów kwalifikujących się do oceny skuteczności (łącznie 22 pacjentów).]</p> <p>U pacjentów występowały następujące typy histologiczne: rak brodawkowy (n = 13), rak słabo zróżnicowany (n = 3), rak anaplastyczny (n = 2) i rak z komórek Hürthle'a (n = 1). Przerzuty występowały u 100% pacjentów w momencie rozpoznania. Mediana otrzymanych wcześniej terapii systemowych wynosiła 4 (zakres: 1-7). Wcześniej stosowano jod radioaktywny (84,2%) i MKI (inhibitory mult kinaz) (78,9%). 42,1% osób otrzymywało inne leczenie systemowe.</p> <p>W grupie pacjentów uwzględnionych w analizie pierwszorzędowej (n=19) mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres: od 25 do 88 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 = 77.3% (17/22) (95%CI 54.6; 92,2), - mediana DOR wyniosła 18.4 miesięcy (95%CI 10,1; NE), - mediana PFS wyniosła 20,07 miesięcy (95%CI 10,8; NE), - prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez 6 miesięcy, rok i 1, 5 roku wyniosło odpowiednio 95,5%, 68,6%, 52,3%, - mediana OS wyniosła 27.20 miesięcy (95%CI 25.2; NE). <p>* NE - niemożliwe do określenia</p> | |

Zródło: opracowanie własne na podstawie EMA Assessment report Retsevmo

Analiza przeżycia

Dla pacjentów zrekrutowanych do dnia 30 marca 2020 r. (n=22), mediana OS wyniosła 27,20 miesiąca (95%CI: 25,2; NE) przy medianie czasu obserwacji 20,27 miesiąca. Wykres Kaplana-Meiera nie został dołączony.²⁴

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Na dzień daty odcięcia danych, tj. 16 grudnia 2019 r., dla grupy 19 pacjentów, według oceny przez zaślepioną niezależną komisję, mediana PFS wyniosła 20,1 (95%CI: 9,4; NE). Mediana czasu obserwacji wynosiła 13,7 miesiąca. Prawdopodobieństwo braku postępu choroby w miesiącu 12. oszacowano na 64%.

²⁴ EMA, Assessment report Retsevmo

Dla pacjentów zrekrutowanych do dnia 30 marca 2020 r. (n=22), mediana PFS wyniosła 20,07 (95%CI: 10,8; NE). Wśród 22 osób, u 10 (45,5%) wystąpiła progresja choroby. Mediana czasu obserwacji wynosiła 16,49 miesięcy. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora roku i 2 lata oszacowano na odpowiednio 68,6%, 52,3% i 41,8%. Wykres Kaplana-Meiera nie został dołączony.²⁵

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym

Do przerwania leczenia w badaniu lub całkowitego przerwania badania doszło u 19% odpowiednio w obu przypadkach.

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

| | Rak tarczycy z fuzją RET N=42 |
|----------------------------|----------------------------------|
| Przerwanie leczenia, n (%) | 8 (19,0) |
| Przyczyny, n (%): | |
| progresja choroby | 4 (9,5) |
| zdarzenia niepożądane (AE) | 1 (2,4) |
| wycofanie zgody | 1 (2,4) |
| zgon | 0 |
| inne | 2 (4,8) |
| Przerwanie badania, n (%) | 8 (19,0) |
| Przyczyny, n (%): | |
| wycofanie zgody | 2 (4,8) |
| zgon | 6 (14,3) |
| stracony z obserwacji | 0 |
| inne | 0 |

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

Wszyscy leczeni pacjenci doświadczyli co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (TEAE) dowolnego stopnia, niezależnie od związku z badanym lekiem podczas badania. U 97,6% pacjentów wykazano związek z przyjmowaniem selperkatynibem. W sumie zmarło 6 pacjentów w przeciągu 28 dni od otrzymania ostatniej dawki. U 1 pacjenta przyczyną zgonu były zdarzenia niepożądane, u pozostałych – progresja choroby (Tabela 17).

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

| TEAEs, n (%) | Rak tarczycy z fuzją RET N=42 |
|---|----------------------------------|
| Pacjenci z TEAEs | 42 (100,0) |
| Pacjenci z TEAEs związane z selperkatynibem | 41 (97,6) |
| Pacjenci z poważnymi TEAEs | 14 (33,3) |
| Pacjenci z poważnymi TEAEs związane z selperkatynibem | 1 (2,4) |
| Śmiertelne TEAEs | 1 (2,4) |
| 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

Tabela 17. Zgony (data odcięcia danych: 30.03.2020)

| Zgony | Rak tarczycy z fuzją RET N=42 |
|---|----------------------------------|
| Zgony, które nastąpiły w ciągu 28 dni od ostatniej dawki, n (%) | 6 (14,3) |
| Przyczyny, n (%): | |
| progresja choroby | 5 (11,9) |
| zdarzenia niepożądane (AE) | 1 (2,4) |
| inne | 0 |
| 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

²⁵ EMA, Assessment report Retsevmo

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 |
| Zaburzenia naczyniowe | Bardzo często ($\geq 1/10$) Nadciśnienie tętnicze |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często ($\geq 1/10$) Ból brzucha Biegunka Nudności Wymioty Zaparcie Suchość w jamie ustnej |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Bardzo często ($\geq 1/10$) Wysypka |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często ($\geq 1/10$) Gorączka Zmęczenie Obrzęk |
| Badania diagnostyczne | Bardzo często ($\geq 1/10$) Zwiększenie aktywności AIAT Zwiększenie aktywności AspAT Zmniejszenie liczby płytek krwi Zmniejszenie liczby limfocytów Zmniejszenie stężenia magnezu Zwiększenie stężenia kreatyniny |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często ($\geq 1/10$) 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,²⁶ co utrudnia ocenę relacji korzyści do zagrożeń ze stosowania terapii.
- Niezbędna dla oceny bezpieczeństwa są 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 skuteczności i/lub bezpieczeństwa selperkatynibu we wskazaniu zaawansowany rak tarczycy z obecnością fuzji genu RET, 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 (11.3). 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.

Kryteria włączenia publikacji do analizy:

Populacja:

- kryterium włączenia: zaawansowany rak tarczycy z obecnością fuzji genu RET, wymagający terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem.
- 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:

²⁶ EMA Assessment report Retevmo, str. 113, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf

- 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 36 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełniają 2 publikacje. Publikacje te 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.

Badanie rejestracyjne LIBRETTO-001

1. Badanie LIBRETTO-001 jest badaniem fazy 1/2, jednoramiennym, otwartym, wieloośrodkowym. W fazie 1 pierwszorzędowym celem było ustalenie dawki seliperkatynibu zalecanej do stosowania w fazie 2. Celem pierwszorzędowym w fazie 2 była ocena przeciwnowotworowego działania seliperkatynibu 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 rakiem tarczycy z fuzją genu RET leczonych wcześniej systemowo terapią inną niż jodem radioaktywnym i włączonych do badania LIBRETTO-001, 22 miało możliwość pozostania pod obserwacją przez co najmniej 6 miesięcy i zostało uznanych za osoby spełniające kryteria skuteczności. Pierwszorzędowa ocena skuteczności była oparta na danych pierwszych 19 spośród tych 22 rekrutowanych kolejno pacjentów. [Populacja PAS (ang. primary analysis set) liczyła 19 pacjentów. W momencie odcięcia danych 30 marca 2020 r. dostępne były dane dotyczące skuteczności dla 3 dodatkowych pacjentów kwalifikujących się do oceny skuteczności (łącznie 22 pacjentów).]
4. U pacjentów występowały następujące typy histologiczne: rak brodawkowy (n = 13), rak słabo zróżnicowany (n = 3), rak anaplastyczny (n = 2) i rak z komórek Hürthle'a (n = 1). Przerzuty występowały u 100% pacjentów w momencie rozpoznania. Mediana otrzymanych wcześniej terapii systemowych wynosiła 4 (zakres: 1-7). Wcześniej stosowano jod radioaktywny (84,2%) i MKI (inhibitory multikinaz) (78,9%). 42,1% osób otrzymywało inne leczenie systemowe.
5. W grupie pacjentów uwzględnionych w analizie pierwszorzędowej (n=19) mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres: od 25 do 88 lat).

Wyniki

Dla grupy pacjentów zrekrutowanych do dnia 30 marca 2020 r. (mediana okresu obserwacji: 20,27 miesiąca):

Odpowiedź na leczenie

Objektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 77,3% (17/22) (95%CI 54,6; 92,2); odsetek odpowiedzi całkowitych n (%): 2 (9,1%), odsetek odpowiedzi częściowych n (%): 15 (68,2%).

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 18,4 miesiąca (95%CI 10,1; NE*). U 17,6% 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 88,2% i 74,4%.

Przeżycie całkowite, OS

Dla pacjentów zrekrutowanych do dnia 30 marca 2020 r. (n=22), mediana OS wyniosła 27,20 miesiąca (95%CI: 25,2; NE) przy medianie czasu obserwacji 20,27 miesiąca. Wykres Kaplana-Meiera nie został dołączony.

Przeżycie bez progresji choroby, PFS

Na dzień daty odcięcia danych, tj. 16 grudnia 2019 r., dla grupy 19 pacjentów, według oceny przez zaślepioną niezależną komisję, mediana PFS wyniosła 20,1 (95%CI: 9,4; NE). Mediana czasu obserwacji wynosiła 13,7 miesiąca. Prawdopodobieństwo braku postępu choroby w miesiącu 12. oszacowano na 64%.

Dla pacjentów zrekrutowanych do dnia 30 marca 2020 r. (n=22), mediana PFS wyniosła 20,07 (95%CI: 10,8; NE). Wśród 22 osób, u 10 (45,5%) wystąpiła progresja choroby. Mediana czasu obserwacji wynosiła 16,49 miesięcy. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora roku i 2 lata oszacowano na odpowiednio 68,6%, 52,3% i 41,8%. Wykres Kaplana-Meiera nie został dołączony.

* NE – niemożliwe do określenia

7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1. Założenia i dane wejściowe do modelu

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.

7.2. 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 masy 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 | 160 | 320 | 365 | 116 800 | [redacted] | [redacted] |
| Pierwsze zmniejszenie dawki | ≥ 50 | 1 | 2 | 120 | 240 | 365 | 87 600 | [redacted] | [redacted] |
| Drugie zmniejszenie dawki | ≥ 50 | 1 | 2 | 80 | 160 | 365 | 58 400 | [redacted] | [redacted] |
| Trzecie zmniejszenie dawki | ≥ 50 | 1 | 2 | 40 | 80 | 365 | 29 200 | [redacted] | [redacted] |

Źródło: Opracowanie własne.

7.2.3. Podsumowanie

Oszacowany średni koszt rocznej terapii produktem Retsevmo wyniósł [redacted] w przypadku pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg przy stałej dawce 160 mg, 2 razy na dobę w całym okresie leczenia.

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 [redacted].
- 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 z rakiem tarczycy i fuzją RET

| Punkt czasowy | | Prawdopodobieństwo PFS | | |
|---------------|------|------------------------|---------------------|---------------------|
| Miesiące | Lata | % | Dolna granica 95%CI | Górna granica 95%CI |
| 0 | 0,00 | 100% | 100% | 100% |
| 6 | 0,50 | 96% | 72% | 99% |
| 12 | 1,00 | 69% | 43% | 85% |
| 18 | 1,50 | 52% | 25% | 74% |
| 24 | 2,00 | 42% | 16% | 66% |

Źródło: EPAR Retsevmo.

Zgodnie z danymi KRN rak tarczycy występuje rzadko w populacji pediatrycznej. Ponadto oceniane wskazanie dotyczy populacji dorosłych z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem. 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] | | 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) | 3,06 | 0 | 3,06 |
| Oczekiwany | 1,91 | 0 | 1,91 |
| Pesymistyczny (dolną granicą 95% CI) | 1,10 | 0 | 1,10 |

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=1,91 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 prognozą 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 ciągle, 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 wariancie oczekiwanym: 1,91 LYG;
- w wariancie optymistycznym: 3,06 LYG (górną granicę 95% CI);
- w wariancie pesymistycznym: 1,10 LYG (dolną granicę 95% CI).

Oszacowany przez AOTMiT 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

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 ^{27,28} | <p><u>Typ analizy:</u> podzielony model ekonomiczny przetrwania, który obejmował 3 stany zdrowia: przed progresją, po progresji i śmierć (<i>a partitioned-survival economic model that included 3 health states: pre-progression, post-progression and death</i>).</p> <p><u>Źródła danych:</u> badania LIBRETTO-001 i SELECT</p> | selperkatynib vs. BSC | 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. | | | | |
| SMC 2021 ^{29,30} | <p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem tarczycy z dodatnim wynikiem fuzji RET po uprzednim leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem.</p> <p><u>Typ analizy:</u> 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><u>Cykl modelu:</u> tygodniowy</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> horyzont życia 25 lat.</p> <p><u>Źródła danych:</u> Dane kliniczne dotyczące selperkatynibu dotyczące charakterystyki pacjenta, PFS, OS, czasu leczenia i AEs pochodzą z badania LIBRETTO-001.</p> | selperkatynib vs. BSC | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Analiza</th> <th>ICER (koszt/QALY)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Selperkatynib vs. BSC</td> <td>58 499 £</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 | 58 499 £ |
| Analiza | ICER (koszt/QALY) | | | | | | |
| Selperkatynib vs. BSC | 58 499 £ | | | | | | |

²⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta742> [data dostępu: 14.12.2021]

²⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta742/resources/selpercatinib-for-treating-advanced-thyroid-cancer-with-ret-alterations-pdf-82611311612101> [data dostępu: 14.12.2021]

²⁹ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selpercatinib-retsevmo-tc-full-smc2370/> [data dostępu: 14.12.2021]

³⁰ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6247/selpercatinib-retsevmo-final-august-2021-for-website.pdf> [data dostępu: 14.12.2021]

| Organizacja, rok | Metodyka | Porównanie | Wynik analizy |
|----------------------------|--|--|--|
| G-BA 2021 31,32 | Ocena rocznych kosztów terapii | selperkatynib/BSC vs. sorafenib/lenwatyn b/BSC | Roczne koszty terapii na pacjenta leczenia wyniosły dla: <ul style="list-style-type: none"> • selpercatin bu: 169 382,39 € • sorafen bu: 59 931,83 € • lenwatyn bu: 61 230,82 € Koszty BSC różnią się w zależności od pacjenta. |
| IQWiG 2021 33,34 | <u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają leczenia systemowego po leczeniu sorafen bem i/lub lenwatynibem. | Selperkatynib vs. BSC | Koszt leków wyniósł 169 382,39 € (dane od firmy) i był taki sam jak koszt roczny terapii. Koszty BSC różnią się w zależności od pacjenta. |
| TLV 2021 35,36 | - | - | Cena sprzedaży została ustalona na poziomie: <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 do tabeli.

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 farmakoeconomicznych dostarczonych przez firmy odpowiedzialne za ich przygotowanie. Główne niepewności dotyczą badania, na którym oparte zostały analizy 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 farmakoeconomicznej Retsevmo we wskazaniu leczenie dorosłych z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem, przeprowadzono przegląd medycznej bazy informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 10 grudnia 2020 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w Tabeli 27.

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 |

³¹ <https://www.g-ba.de/beschluesse/5001/> [data dostępu: 16.12.2021]

³² https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5001/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-657_BAnz.pdf [data dostępu: 16.12.2021]

³³ <https://www.iqwig.de/projekte/a21-29.html> [data dostępu: 16.12.2021]

³⁴ https://www.iqwig.de/download/a21-29_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [data dostępu: 16.12.2021]

³⁵ <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]

³⁶ https://www.tlv.se/download/18.129f584917976cd4f81ea685/1622620345811/bes210524_retsevmo.pdf [data dostępu: 16.12.2021]

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></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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><u>Stopa dyskontowa:</u> brak</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 3 lata</p> <p><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 w 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; wewnętrzne analizy Blueprint Medicines; inne dane</p> | <p><u>Substancja badana:</u> pralsetynib</p> <p><u>Komparator:</u> selperkatynib, kabozantyn b, 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 rokrocznie 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 selperkatynibu</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Koszty</th> <th>Rak tarczycy (nie-MTC)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Koszty testów w kierunku RET</td> <td>1 587 \$</td> </tr> <tr> <td>Długość terapii (miesiące)</td> <td>18,4</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 | Rak tarczycy (nie-MTC) | Koszty testów w kierunku RET | 1 587 \$ | Długość terapii (miesiące) | 18,4 | Koszt nabycia leku (miesięczny) | 20 600 \$ | Koszt zw. z AEs (1-razowy) | 1 050 \$ | Koszt monitorowania (miesięczny) | 178 \$ |
| Koszty | Rak tarczycy (nie-MTC) | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszty testów w kierunku RET | 1 587 \$ | | | | | | | | | | | | | | |
| Długość terapii (miesiące) | 18,4 | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszt nabycia leku (miesięczny) | 20 600 \$ | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszt zw. z AEs (1-razowy) | 1 050 \$ | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszt monitorowania (miesięczny) | 178 \$ | | | | | | | | | | | | | | |

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 leczeniu dorosłych z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem, 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 0 rekomendacji pozytywnych, 4 rekomendacje pozytywne warunkowo i 2 rekomendacje negatywne. Ponadto 2 procesy o wydanie rekomendacji refundacyjnych są w toku, a w jednym przypadku odstąpiono od oceny uznając rekomendację refundacyjną NICE. 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 tarczycy z fuzją RET u dorosłych, którzy wymagają leczenia systemowego po sorafenibie lub lenwatynibie</p> | <p>Pozytywna warunkowa</p> | <p>Komisja stwierdziła, że selperkatyn b nie może być zalecany do rutynowego stosowania jednak jest zalecany do stosowania w ramach Funduszu Leków Onkologicznych (ang. <i>Cancer Drugs Fund</i>) 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 selperkatyn bu 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>Selperkatyn b 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. Selperkatyn b 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: Selperkatyn b w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych z zaawansowanym fuzyjnym rakiem tarczycy RET, którzy wymagają leczenia systemowego po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i/lub lenwatynibem</p> | <p>Pozytywna warunkowa</p> | <p>Selperkatyn b (Retsevmo) jest dopuszczony do użytku w ramach NHS Scotland 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>AWMSG, 2021, Walia https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/selpercatinib-Retsevmo/ [data dostępu: 06.12.2021]</p> | <p>Monoterapia w leczeniu dorosłych z zaawansowanym rakiem tarczycy z dodatnim wynikiem fuzji RET, którzy wymagają leczenia systemowego po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i/lub lenwatynibem</p> | <p>Odstąpiono od oceny</p> | <p>Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę przeprowadzoną przez NICE.</p> |

| Nazwa instytucji, rok, zasięg/kraj, link | Wskazanie | Wynik oceny | Uzasadnienie oceny |
|---|--|---------------------|--|
| NCPE, 2021, Irlandia https://www.ncpe.ie/drugs/selpercatinib-retsevmo-for-advanced-ret-fusion-positive-thyroid-cancer-hta-id-21020b/ [data dostępu: 04.01.2022] | W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem tarczycy z dodatnim wynikiem fuzji RET, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego po wcześniejszym leczeniu lenwatynibem i (lub) sorafenibem. | W trakcie | Oczekiwanie na złożenie pełnej oceny HTA od Wnioskodawcy w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności selperkatynibu w porównaniu z aktualnym standardem leczenia. |
| CADATH, 2022, Kanada https://www.cadth.ca/selpercatinib-1 [data dostępu: 04.01.2022] | W monoterapii w leczeniu: RET-dodatniego zróżnicowanego raka tarczycy z dodatnim wynikiem fuzji RET u dorosłych pacjentów z chorobą zaawansowaną lub z przerzutami (niepodlegającymi leczeniu operacyjnemu lub radioaktywnemu leczeniu jodem) po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem | W trakcie | Etap zaakceptowanego zgłoszenia. |
| HAS SANTE, 2021, Francja https://www.has-sante.fr/jcms/p_3294124/fr/retsevmo-40-80-mg-selpercatinib-cbnp [data dostępu: 06.12.2021] https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19498_RETSEVMO_PIS_INS_COMPLEMENT_GAMME_AVISD%C3%A9f_CT19498.pdf [data dostępu: 06.12.2021] | W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem tarczycy z fuzją genu RET, którzy wymagają leczenia systemowego po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i/lub lenwatynibem. | Negatywna | Komitet uważa, że rzeczywista korzyść ze stosowania Retsevmo (selperkatynib) jest niewystarczająca, w ocenianym wskazaniu, aby wydać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i objąć lek refundacją. |
| G-BA, 2021, Niemcy, https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/666/ [data dostępu: 28.12.2021] https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7818/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-657_TrG.pdf [data dostępu: 06.12.2021] | Rak tarczycy, RET-Fusion+, po wcześniejszej terapii sorafenibem i/lub lenwatynibem | Pozytywna warunkowo | Nie udowodniono, na podstawie udostępnionych danych, dodatkowej korzyści ze stosowania selperkatynibu (Retsevmo) w ocenianym wskazaniu. W indywidualnych przypadkach, w obecnym wskazaniu, selperkatynib może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną |
| IQWiG, 2021, Niemcy, https://www.iqwig.de/projekte/a21-29.html [data dostępu: 06.12.2021] https://www.gesundheitsinformation.de/selpercatinib-retsevmo-bei-fortgeschrittenem-schilddruesenkrebs.html [data dostępu: 06.12.2021] | Dorośli z zaawansowanym RET-pozytywnym rakiem tarczycy, którzy wymagają leczenia systemowego po leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem | Pozytywna warunkowo | IQWiG w imieniu G-BA w ramach wczesnej oceny korzyści leków, zbadał, czy selperkatynib wykazuje zalety lub wady dla wymienionych grup osób (zróżnicowany rak tarczycy brodawkowaty lub pęcherzykowy, rak anaplastyczny tarczycy) w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą (ang. <i>best supportive care</i> , BSC). Producent nie dostarczył jednak żadnych odpowiednich danych, aby odpowiedzieć na to pytanie, wobec czego dodatkowa korzyść nie została udowodniona. |

| Nazwa instytucji, rok, zasięg/kraj, link | Wskazanie | Wynik oceny | Uzasadnienie oceny |
|--|-----------|-------------|--|
| https://www.iqwig.de/download/a21-29_selpercatinib_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [data dostępu: 06.12.2021] https://www.iqwig.de/download/a21-29_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [data dostępu: 06.12.2021] | | | Po zakończeniu oceny przez IQWiG, G-BA przeprowadza procedurę komentowania i zdecyduje o dodatkowej korzyści selperkatynibu (Retsevmo) na podstawie opinii ekspertów i otrzymanych uwag. Może to dostarczyć dodatkowych informacji, a następnie prowadzić do zmiany oceny korzyści. |
| 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] | | Negatywna | 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. |

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

PODSUMOWANIE

Brak pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dla leku Retsevmo w analizowanej populacji pacjentów. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na ograniczone dane dotyczące analizowanego wskazania, zwłaszcza w zakresie stosunku skuteczności leczenia do zdarzeń niepożądanych. Z tego względu HAS uznało, że lek Retsevmo nie powinien być dopuszczony do obrotu i refundowany w ocenianym wskazaniu. W 4 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. Wyniki porównujące selperkatynib pośrednio z najlepszą opieką podtrzymującą są również wysoce niepewne. Jednak w rekomendacjach pozytywnych warunkowo zwraca się uwagę na brak alternatywnych form terapii zatwierdzonych do stosowania w analizowanej populacji oraz że oceniana interwencja stanowi drugą lub dalszą linię leczenia. Kontynuacja pozytywnej rekomendacji dla refundacji wyrobu leczniczego Retsevmo będzie zależała od dalszych dowodów na korzyści płynące z jego zastosowania.

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

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 mediany PFS, 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 1,91 (23 miesiące).

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 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]

Oszacowane wartości ICER [REDACTED]

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

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- 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.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji, a dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone. Zgodnie z wymogiem EMA, w celu dalszego potwierdzenia korzyści klinicznych oraz bezpieczeństwa stosowania selperkatynibu w populacji docelowej, podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedłożenia dodatkowych danych z badania LIBRETTO-001 (do 31 grudnia 2023 r.).
- Mała liczebność i heterogeniczność grupy badanej (n=22, w tym: z rakiem brodawkowatym n=13, z rakiem słabo zróżnicowanym n=3, z rakiem anaplastycznym n=2 oraz HCC n=1).
- Nowotwór złośliwy tarczycy wywodzący się z komórek pęcherzykowych, tj. raki zróżnicowane (DTC: PTC, FTC i HCC) i niezróżnicowany rak anaplastyczny, jest bardzo heterogeniczny ze względu na odmienny przebieg choroby w poszczególnych typach histologicznych. Rokowanie jest korzystne dla PTC i FTC, ponieważ są to wolniej rosnące i rzadko śmiertelne nowotwory, natomiast niekorzystne w przypadku HCC i raka anaplastycznego o agresywnym przebiegu naturalnym. Z tego względu analizy powinny być prowadzone odrębnie dla poszczególnych subpopulacji odpowiadających danym typom histologicznym raka tarczycy.
- Niekontrolowany projekt badania uniemożliwia rozróżnienie objawów związanych z chorobą nowotworową od zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem selperkatynibem, co utrudnia ocenę relacji korzyści do zagrożeń ze stosowania terapii. Niezbędna dla oceny bezpieczeństwa są randomizowane badania kliniczne, na podstawie których można by porównać dane z grupą kontrolną.
- Brak trwającego lub planowanego badania randomizowanego III fazy dla analizowanej populacji.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.
- Biała rasa w badaniu LIBRETTO-001 stanowiła 73,7% wszystkich badanych.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

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

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Badanie rejestracyjne selperkatynibu jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.

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

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

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).

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

9.1. Populacja docelowa

Dorośli z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- OS – przeżycie całkowite.
- PFS – przeżycie bez progresji choroby.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Mediana OS co najmniej: 27 miesięcy.

Prawdopodobieństwo PFS w punktach czasowych co najmniej:

- 6 miesięcy: 95%,
- 12 miesięcy: 68%,
- 18 miesięcy: 52%.

10. PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Didkowska 2021** Didkowska J, Wojciechowska U et al., *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.
- Filetti 2019** Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-1883. doi:10.1093/annonc/mdz400
- Sandesr 2007** Sandesr E.M. i wspópr., *An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer*, 2007, *World J Surg* (2007) 31:934–945
- LIBRETTO-001** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157128>
- LIBRETTO-121** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03899792>
- NCT04759911** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04759911>
- LIBRETTO-321** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280081>
- 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.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- 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.
- AWMSG 2021** <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/selpercatinib-Retsevmo/> [data dostępu: 06.12.2021]
- CADTH 2022** <https://www.cadth.ca/selpercatinib-1> [data dostępu: 04.01.2022]
- ESMO 2019** [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32555-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32555-2/fulltext) [data dostępu: 06.12.2021];
- ESMO 2021** <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-223-1> [data dostępu: 06.12.2021];
- ESMO 2021** <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-304-1> [data dostępu: 06.12.2021];
- ETA 2019** <https://www.karger.com/Article/FullText/502229> [data dostępu: 06.12.2021];
- Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2021** https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7818/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-657_TrG.pdf [data dostępu: 06.12.2021]
- Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2021** <https://www.g-ba.de/beschluesse/5001/> [data dostępu: 16.12.2021]
- Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2021** https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5001/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-657_BAnz.pdf [data dostępu: 16.12.2021]
- 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.gesundheitsinformation.de/selpercatinib-retsevmo-bei-fortgeschrittenem-schilddruesenkrebs.html> [data dostępu: 04.01.2022]
- IQWiG 2021** https://www.iqwig.de/download/a21-29_selpercatinib_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [data dostępu: 06.12.2021]
- IQWiG 2021** <https://www.iqwig.de/projekte/a21-29.html> [data dostępu: 16.12.2021]
- IQWiG 2021** https://www.iqwig.de/download/a21-29_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [data dostępu: 16.12.2021]
- Jarząb 2018** Jarząb B., Dedecjus M., Słowińska-Klencka D. et al. *Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma 2018 Update*. *Endokrynol Pol* 2018; 69 (1): 34–74.
- NCCN 2021** https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [dostęp 06.12.2021]
- NCPE 2021** <https://www.ncpe.ie/drugs/selpercatinib-retsevmo-for-advanced-ret-fusion-positive-thyroid-cancer-hta-id-21020b/> [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]
- PTOK** http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_08_Nowotwory_ukladu_wewnatrzwydzielniczego_20130301.pdf [data dostępu: 14.12.2021]

| | |
|-----------------|--|
| 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.4331.68.2019 | http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/293/AWA/293_OT.4331.68.2019_Nexavar_sorafenib_BIP.pdf [data dostępu: 18.01.2022] |
| Biomedtracker | https://www.biomedtracker.com/ [data dostępu: 11.01.2022] |
| GHDX | http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [data dostępu: 24-27.01.2022] |
| 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-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r [data dostępu: 03.01.2022] |
| Szczeklik 2018 | Gajewski P., Interna Szczeklika – mały podręcznik 2018 |

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Załącznik 1 - Fragmenty EPAR dla leku Retsevmo

Epidemiology and risk factors

The thyroid follicle-derived, differentiated cancers (papillary thyroid cancer [PTC] and follicular thyroid cancer [FTC]) are the most common thyroid cancers, accounting for 80% to 85% and 10% to 15% of all thyroid cancer cases, respectively (Aboelnaga and Ahmed 2015). Poorly differentiated subtypes [PDTC] and anaplastic thyroid cancer [ATC] account for 5% to 10% of thyroid cancers and are characterized by less differentiated histologic features and more aggressive clinical behaviour than the differentiated subtypes (Landa 2016).

RET gene fusions have been identified in approximately 6% to 9% of PTCs and approximately 6% of PDTCs (Fusco 1987; Agrawal 2013; Cancer Genome Atlas Research 2014; Kato 2017; Landa 2016). In contrast to PTC and PDTC, neither FTC nor ATC are frequently associated with RET gene fusions. Most differentiated thyroid cancers, including PTC, are largely asymptomatic, treatable tumours with an excellent prognosis after surgical resection and radioiodine therapy (Pacini et al., 2012).

In Europe, an estimated 53,000 patients developed thyroid cancer in 2012. Assuming 84% of those cases were PTC (44,520), and assuming RET- fusion gene alterations are present in 11% of PTC patients the incidence of new cases of RET- fusion positive PTC was approximately 4900 per year (ENRC 2019; Roskoski and Sadeghi-Nejad 2018).

Although extremely rare, the most common form of thyroid cancer in children is PTC. In addition, children with differentiated thyroid cancer have a higher prevalence of gene rearrangements (Segni et al. 2017). Thyroid carcinomas occurring in children carry a unique set of clinical, pathologic, and molecular characteristics.

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 RET fusion-positive PTC is heterogeneous, varying from some tumours being cured by surgical resection to aggressive cancers associated with metastases and high mortality. Recurrent disease is treated with reoperation and/or radioactive iodine therapy. However, these treatments are associated with significant morbidity and are often not curative.

In comparison to adults, children more often present with aggressive, advanced stage disease. This is at least in part due to the underlying biologic and molecular differences between paediatric and adult thyroid cancer. Specifically, papillary thyroid carcinoma (which accounts for approximately 90% of paediatric thyroid cancer) has a high rate of gene fusions (50-60%, compared to approximately 15% seen in adults), are associated with more extensive extrathyroidal disease (Starenki and Park 2015).

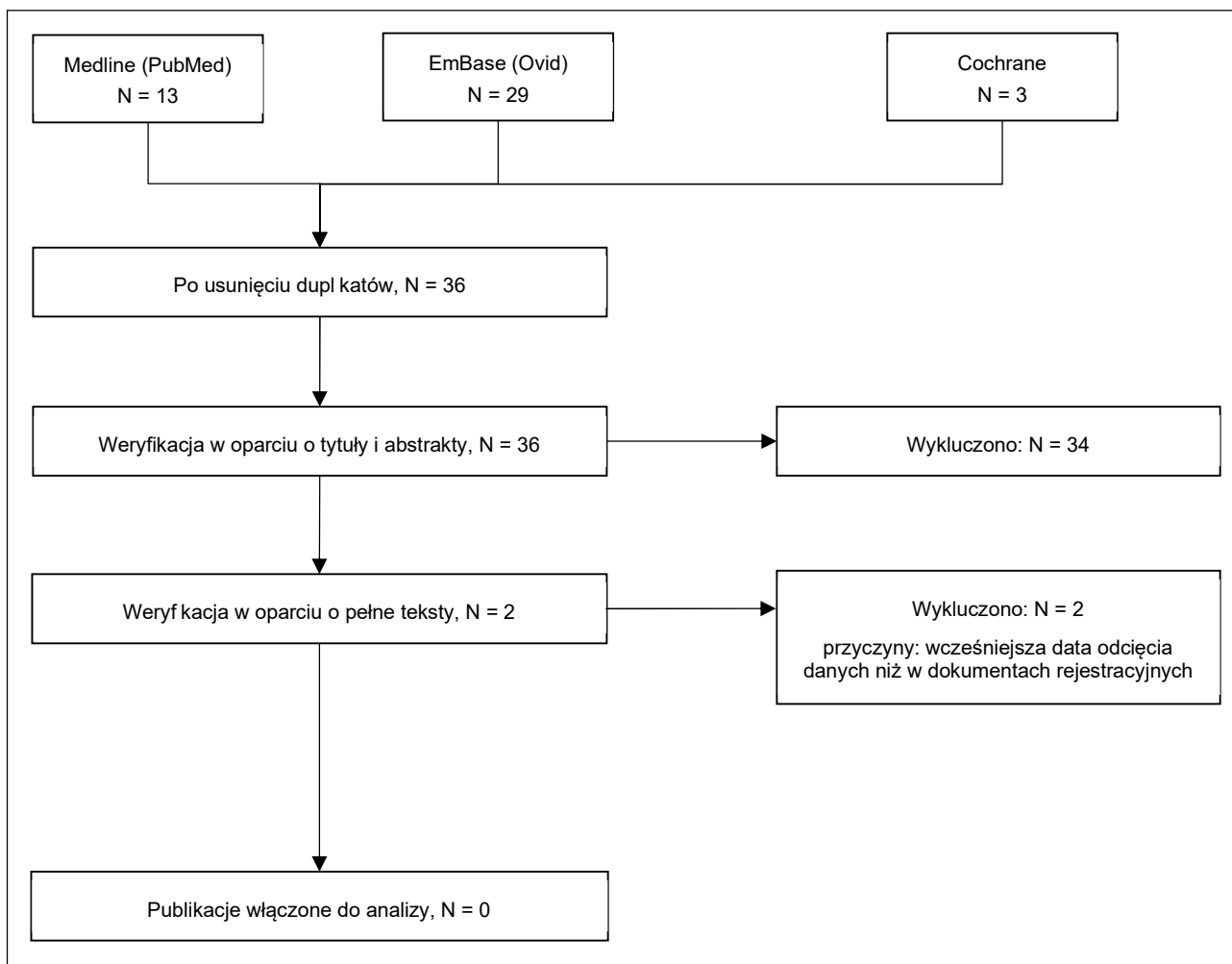
The prognosis is favourable for the papillary and follicular subtypes of thyroid cancer, as they are slower-growing, indolent and rarely fatal cancers, as evidenced by the high 5-year relative survival in the EURO CARE-5 study (greater than 95% in PTC and 87% in follicular thyroid cancer (Dal Maso et al. 2017). In the US, the 5-year survival rate for metastatic PTC is 78% compared to 99% for localised cancer (ASCO 2019).

Management

Patients with RET fusion-positive PTC or PDTC receive standard of care for their thyroid cancer subtype. Standard treatment options for PTC, include surgery and radioactive iodine (Nguyen et al. 2015). PDTC is less responsive to radioactive iodine than PTC. Paediatric patients with PTC are also treated with surgical resection and RAI therapy, although the specifics of RAI are somewhat different in this population (Paulson et al. 2019).

Two available multikinase inhibitors (MKIs), sorafenib and lenvatinib, which are approved for the treatment of unresectable, iodine-refractory differentiated thyroid cancer, 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 |
|-----|--|-----------------|
| #15 | ((("Thyroid Neoplasms"[MeSH Terms] OR "thyroid carcinoma"[Title/Abstract] OR "thyroid cancer"[Title/Abstract]) AND ("RET-fusion"[Title/Abstract] OR "RET-fusion"[Title/Abstract])) OR "ret fusion positive thyroid cancer"[Title/Abstract]) AND ("retevmo"[Title/Abstract] OR "selpercatinib"[Title/Abstract]) | 13 |
| #14 | ((("Thyroid Neoplasms"[MeSH Terms] OR "thyroid carcinoma"[Title/Abstract] OR "thyroid cancer"[Title/Abstract]) AND ("RET-fusion"[Title/Abstract] OR "RET-fusion"[Title/Abstract])) OR "ret fusion positive thyroid cancer"[Title/Abstract]) | 59 |
| #13 | ("Thyroid Neoplasms"[MeSH Terms] OR "thyroid carcinoma"[Title/Abstract] OR "thyroid cancer"[Title/Abstract]) AND ("RET-fusion"[Title/Abstract] OR "RET-fusion"[Title/Abstract]) | 59 |
| #12 | "Thyroid Neoplasms"[MeSH Terms] OR "thyroid carcinoma"[Title/Abstract] OR "thyroid cancer"[Title/Abstract] | 67 976 |
| #11 | "Thyroid Neoplasms"[MeSH Terms] | 57 073 |
| #10 | "thyroid carcinoma"[Title/Abstract] | 22 919 |
| #9 | "retevmo"[Title/Abstract] OR "selpercatinib"[Title/Abstract] | 93 |
| #8 | Retsevmo[Title/Abstract] | 0 |
| #7 | "retevmo"[Title/Abstract] | 4 |
| #6 | "selpercatinib"[Title/Abstract] | 93 |
| #5 | "RET-fusion"[Title/Abstract]" | 274 |
| #4 | "RET-fusion"[Title/Abstract] | 274 |
| #3 | "ret fusion"[Title/Abstract] | 274 |
| #2 | "thyroid cancer"[Title/Abstract] | 26 183 |

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| #1 | "ret fusion positive thyroid cancer"[Title/Abstract] | 7 |

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

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----|--|-----------------|
| #15 | #14 AND #13 | 3 |
| #14 | #1 OR #2 OR #3 | 17 |
| #13 | #12 OR #4 | 5 |
| #12 | #8 AND #11 | 5 |
| #11 | #10 OR #9 OR #5 | 2 234 |
| #10 | MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees | 674 |
| #9 | (thyroid carcinoma):ti,ab,kw | 910 |
| #8 | #7 OR #6 | 38 |
| #7 | (RET-fusion):ti,ab,kw | 27 |
| #6 | (RET fusion):ti,ab,kw | 38 |
| #5 | (Thyroid Cancer):ti,ab,kw | 1 721 |
| #4 | (ret fusion positive thyroid cancer):ti,ab,kw | 1 |
| #3 | (selpercatinib):ti,ab,kw | 17 |
| #2 | (Retsevmo):ti,ab,kw | 1 |
| #1 | (Retevmo):ti,ab,kw | 0 |

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

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----|--|-----------------|
| #14 | 10 and 12 and 13 | 29 |
| #13 | 11 and 12 | 155 |
| #12 | 1 or 3 | 610 |
| #11 | 2 or 8 or 9 | 89 327 |
| #10 | 5 or 6 or 7 | 152 |
| #9 | exp thyroid tumor/ | 84 994 |
| #8 | thyroid carcinoma.ab,kf,ti. | 28 962 |
| #7 | Retsevmo.ab,kf,ti. | 0 |
| #6 | retevmo.ab,kf,ti. | 4 |
| #5 | selpercatinib.ab,kf,ti. | 152 |
| #4 | RET-fusion.ab,kf,ti. | 610 |
| #3 | ret fusion.ab,kf,ti. | 610 |
| #2 | thyroid cancer.ab,kf,ti. | 35 534 |
| #1 | ret fusion positive thyroid cancer.ab,kf,ti. | 12 |