



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Retsevmo (selperkatynib)

we wskazaniu:

w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny

Opracowanie analityczne

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

Nr: 21/2022

Data ukończenia: 09.02.2022 r.

SPIS TREŚCI

| | |
|--|-----------|
| SPIS TREŚCI | 2 |
| 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE | 6 |
| 1.1 Przedmiot analizy | 6 |
| 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej | 6 |
| 1.3 Ocena populacji docelowej | 6 |
| 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych | 7 |
| 1.5 Ocena siły interwencji..... | 7 |
| 1.6 Ocena ekonomiczna..... | 7 |
| 1.7 Ocena niepewności wnioskowania | 8 |
| 2 PRZEDMIOT ANALIZY | 9 |
| 2.1 Informacje podstawowe | 9 |
| 2.2 Szczegółowe warunki stosowania..... | 10 |
| 2.2.1. Przeciwwskazania..... | 10 |
| 2.2.2. Diagnostyka | 10 |
| 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ | 12 |
| 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego | 12 |
| 3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY) | 12 |
| 3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne | 14 |
| 3.1.3. Kryteria populacji docelowej..... | 17 |
| 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej..... | 20 |
| 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT | 24 |
| 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce | 26 |
| 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych . | 26 |
| 3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce | 27 |
| 3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej | 28 |
| 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..... | 31 |
| 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 | 34 |
| 5.4 Ocena jakości badań..... | 37 |
| 5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE | 37 |
| 5.4.2. Opis komparatora..... | 37 |
| 5.4.3. Opis punktów końcowych..... | 38 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 5.4.4. | Ocena innych elementów jakości badania | 39 |
| 5.4.5. | Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania | 39 |
| 5.4.6. | Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania..... | 39 |
| 5.5 | Podsumowanie jakości materiału dowodowego | 39 |
| 6 | OCENA SIŁY INTERWENCJI..... | 40 |
| 6.1 | Ocena skuteczności klinicznej | 40 |
| 6.2 | Ocena bezpieczeństwa stosowania | 45 |
| 6.3 | Podsumowanie siły interwencji | 48 |
| 7 | OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI | 50 |
| 7.1 | Dane wejściowe do modelu | 50 |
| 7.2 | Oszacowanie kosztów terapii i komparatora..... | 50 |
| 7.2.1. | Założenia | 50 |
| 7.2.2. | Wyniki | 50 |
| 7.2.3. | Podsumowanie | 50 |
| 7.3 | Model farmakoekonomiczny | 51 |
| 7.3.1. | Założenia | 51 |
| 7.3.2. | Dane wejściowe | 51 |
| 7.3.3. | Wyniki | 52 |
| 7.4 | Przegląd opublikowanych analiz HTA..... | 53 |
| 7.5 | Przegląd rekomendacji refundacyjnych | 61 |
| 7.6 | Podsumowanie oceny ekonomicznej..... | 65 |
| 8 | OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA..... | 67 |
| 8.1 | Niepewność metodyki materiału dowodowego | 67 |
| 8.2 | Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability) | 67 |
| 8.3 | Niepewność dodatkowych danych | 67 |
| 8.4 | Niepewność założeń modelu ekonomicznego | 67 |
| 8.5 | Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego | 67 |
| 8.6 | Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania..... | 67 |
| 9 | ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH..... | 68 |
| 9.1 | Populacja docelowa | 68 |
| 9.2 | Wskaźniki oceny efektywności | 68 |
| 9.3 | Oczekiwane korzyści zdrowotne | 68 |
| 10 | PIŚMIENNICTWO | 69 |
| 11 | ZAŁĄCZNIKI | 71 |
| 11.1 | EPAR Retsevmo – wybrane fragmenty dotyczące RET-dodatniego NDRP..... | 71 |
| 11.2 | Strategie wyszukiwania publikacji | 72 |
| 11.3 | Diagram selekcji badań | 74 |
| 11.4 | Strategia wyszukiwania analiz HTA | 74 |
| 11.5 | Diagram selekcji analiz HTA | 75 |

WYKAZ SKRÓTÓW

| | |
|----------------------|---|
| AE | zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>) |
| AIAT | aminotransferaza alaninowa |
| AspAT | aminotransferaza asparaginianowa |
| ATC | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>) |
| BSC | najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>) |
| CEA | analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>) |
| DALY | lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability-adjusted life year</i>) |
| ECOG | (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) |
| EORTC QLQ-C30 | kwestionariusz dot. jakości życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>) |
| EOT | zakończenie leczenia w badaniu klinicznym (ang. <i>End Of Treatment</i>) |
| FGFR | receptor czynnika wzrostu fibroblastów |
| FISH | fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>) |
| GBD | globalne obciążenie chorobami (ang. <i>global burden of disease</i>) |
| GGN | górną granicę normy |
| HRQoL | jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i>) |
| ICER | inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>) |
| IQWiG | Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>) |
| MedDRA | słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>) |
| NDRP | niedrobnokomórkowy rak płuca |
| NGS | sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i>) |
| NHS | The National Health Service |
| PA | Prezes Agencji |
| PET | pozytonowa tomografia emisyjna |
| PRISMA | ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> |
| PSUR | okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>) |
| QALYG | zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i>) |
| QALYs | lata życia skorygowane i jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>) |
| RANO | (ang. <i>Response Assessment in Neuro-Oncology</i>) |
| RECIST | (ang. <i>Response Evaluation in Solid Tumors</i>) |
| RET | (ang. <i>Rearranged During Transfection</i>) |
| RCT | randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>) |
| RP | Rada Przejrzystości |

| | |
|-------------|---|
| RWE | ang. <i>real world evidence</i> |
| SAEs | poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>) |
| WAC | hurtowa cena nabycia (ang. <i>wholesale acquisition cost</i>) |
| YLL | utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>) |

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Retsevmo (kapsułki twarde; 40 mg – 60 szt./butelka, 80 mg – 60 szt./butelka, 80 mg – 120 szt./butelka), którego substancją czynną jest selperkatynib, został zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- w monoterapii osób dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny;
- w monoterapii osób dorosłych z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem;
- w monoterapii osób 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.

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dorosłych osób z NDRP oraz identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich, wraz z określeniem stopnia obciążenia chorobą i zbadanie możliwości przeprowadzenia modelowania farmakoekonomicznego.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) z fuzją genu RET jest rzadkim podtypem tej choroby (stanowi 1–2% wszystkich NDRP). Najczęściej diagnozowany jest w zaawansowanym, nieoperacyjnym, stadium, co wiąże się ze złym rokowaniem – w IV stadium choroby wskaźnik 5-letniego przeżycia waha się od 10% do <1%, a mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy. Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia – nowotwór ten częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,63:1, tj. 62% chorych to mężczyźni, 38% kobiety). Od roku 2021 do obrotu na rynku UE dopuszczony jest produkt leczniczy Retsevmo (selperkatynib), zarejestrowany w terapii celowanej zaawansowanego NDRP z fuzją genu RET u dorosłych pacjentów, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny, oraz Gavreto (pralsetynib) zarejestrowany do leczenia osób dorosłych z RET-dodatnim zaawansowanym NDRP, nieleczonych wcześniej inhibitorem RET. Stosowane dotychczas schematy leczenia to te dla NDRP bez wskazania na mutacje genowe.

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

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niepełnością; ang. Disability Adjusted Life-Years), liczba bezwzględna (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 709 154,4 (585 977,9–846 722,8);
 - Kobiety: 209 754,9 (165 023,1–266 829,9);
 - Mężczyźni: 499 399,5 (388 812,2–626 534,7).

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), liczba bezwzględna (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 702 584,7 (579 778,4–839 729,5);
 - Kobiety: 207 717,7 (163 187,6–265 054,7);
 - Mężczyźni: 494 867,0 (384 736,8–621 947,5).

1.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowana roczna liczba nowych przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca z fuzją RET w stadium zaawansowanym oszacowano na 255 (130–380) osób rocznie.

Lek stosowany jest do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji powyżej roku wyniosła w badaniu rejestracyjnym ok. 19 miesięcy (wartość oczekiwana PFS estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 26 miesięcy) – należy spodziewać się kumulacji pacjentów w następujących latach. Szacuje się, że w pierwszym roku leczonych będzie 130 (70–190) pacjentów, w drugim 400 (200–580) pacjentów.

W okresie stabilnym (od trzeciego roku) liczebność populacji docelowej szacuje się na około 570 (285–830) pacjentów rocznie.

Obliczenia nie biorą pod uwagę, że Retsevmo stosowane będzie w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Badanie rejestracyjne LIBRETTO-001 było badaniem jednoramiennym bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (8/8 pkt), wnioskowanie na jego podstawie o skuteczności leczenia preparatem Retsevmo jest obciążone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora.

Oszacowanie względnego efektu leczenia jest niemożliwe bez odniesienia wyników badania chociażby do danych historycznych lub porównania ich z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwoliłyby na uzyskanie dowodów o wiarygodności porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

1.5 Ocena siły interwencji

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania LIBRETTO-001 wykazała, że wśród osób stosujących interwencję 99,2% pacjentów zgłaszało zdarzenia niepożądane, a zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłaszało 92,5% pacjentów ogółem. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 35,1% badanych. Odsetek pacjentów, u których przerwano (interruption) leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 44,8% badanej populacji bezpieczeństwa. U 45 uczestników (6,0%) przedwcześnie zakończono (discontinuation) leczenie selperkatynibem.

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

Mediana OS dla populacji PAS w momencie odcięcia danych nie została osiągnięta. Po 12 miesiącach leczenia OS=88,3%.

Dotychczasowe wyniki badania LIBRETTO-001 wskazują, że ORR w populacji PAS wynosi 63,8% (mediana DoR=17,51 miesiąca) i 56,9% w populacji IAS (mediana DoR=17,51 miesiąca).

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację danych dot. jakości życia oraz skuteczności ocenianej technologii. Ograniczeniem jest również zbyt krótki okres obserwacji – badanie wciąż trwa. Wnioskowanie o obecności bądź braku efektu leczenia oraz przybliżone jego oszacowanie na podstawie porównania wyników badania LIBRETTO-001 z danymi historycznymi lub z naturalnym przebiegiem choroby byłoby obciążone znaczną niepewnością.

Niekontrolowany projekt badania rejestracyjnego oraz krótki czas ekspozycji badanych na leczenie (mediana=11,07 miesiąca) nie pozwalają na wyraźne rozróżnienie między naturalnymi objawami choroby nowotworowej a zdarzeniami niepożądanymi związanymi z ocenianą technologią, dodatkowo ograniczając precyzyjną ocenę profilu bezpieczeństwa selperkatynibu.

1.6 Ocena ekonomiczna

Występowanie istotnych działań niepożądanych, brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz wysoka cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Retsevmo.

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.

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 hipotetycznym komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, który – na podstawie dostępnych danych – estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych z badania i przy założeniu rozkładu Weibulla, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 2,1 (ok. 26 mies.).

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, w tym BSC, a nawet placebo również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł [redacted]. Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywotnim i [redacted].

[redacted] (SMC: ICUR w wysokości ok. 400 tys. PLN/QALY; NICE: ICUR w wysokości ok. 390 tys.–420 tys. PLN/QALY, przy progu opłacalności ok. 270 tys. PLN).

Dla porównania, dla produktu leczniczego Gavreto, ocenianego w ramach TLI w analogicznym wskazaniu, oszacowany przez AOTMiT oczekiwany LYG wyniósł 2,25, natomiast oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł [redacted]. Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywotnim i [redacted].

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że w Niemczech selperkatynib uzyskał pozytywną ocenę, w Wielkiej Brytanii nie jest on zalecany do rutynowego stosowania w ramach NHS, może być jedynie stosowany w ramach Cancer Drugs Fund, natomiast we Francji utrzymanie pozytywnej opinii jest uwarunkowane ponowną oceną tego produktu w ciągu maksymalnie 3 lat, w Szkocji rekomendacja jest negatywna, w Walii odstąpiono od oceny ze względu na pozytywną rekomendację NICE, natomiast w Irlandii i Kanadzie postępowanie refundacyjne jest w trakcie procedowania.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie I/II fazy.
- Brak komparatora.
- Niezaślepiena próba.
- Nieliczna populacja.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu.
- Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do analizy bezpieczeństwa pod względem wieku, typu choroby nowotworowej, podawanej dawki, co utrudnia wiarygodną ocenę bezpieczeństwa stosowania selperkatynibu.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability):

Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich. Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn do badania był inny, niż w populacji polskiej (odpowiednio: 59% i 41%).

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

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 40 mg, kapsułki twarde, 60 szt./bute ka Retsevmo 80 mg, kapsułki twarde, 60 szt./bute ka Retsevmo 80 mg, kapsułki twarde, 120 szt./butelka Kody EAN – nie odnaleziono |
| Substancja czynna | selperkatyn b |
| Oceniane wskazanie | Monoterapia osób dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny. Kod ICD-10: C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9 Kod ICD-11: 2C25.Y & XA57M6 & XH1DU4 |
| Kryteria diagnostyczne | Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Retsevmo należy potwierdzić obecność fuzji genu RET przy użyciu zwalidowanego testu. |
| Pozostałe zarejestrowane wskazania | <ul style="list-style-type: none">• Monoterapia osób dorosłych z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem.• Monoterapia osób 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">• <50 kg: 120 mg dwa razy na dobę,• ≥50 kg: 160 mg dwa razy na dobę Leczenie należy kontynuować do czasu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności. Aktualnie przyjmowaną dawkę selperkatynibu należy zmniejszyć o 50%, jeśli lek podawany jest jednocześnie z silnym inhibitorem aktywności CYP3A. W przypadku zaprzestania podawania inhibitora CYP3A, należy zwiększyć dawkę selperkatynibu (po upływie czasu odpowiadającego 3-5 okresom półtrwania inhibitora) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem podawania inhibitora. |
| Droga podania | doustnie |
| Mechanizm działania | Selperkatynib jest inhibitorem receptora o aktywności kinazy tyrozynowej „przegrupowanego podczas transfekcji” (ang. rearranged during transfection, RET). Selperkatynib hamował aktywność kinazy RET typu dzikiego oraz wielu zmutowanych izoform RET, a także VEGFR1 i VEGFR3, których wartości IC50 są w zakresie od 0,92 nM do 67,8 nM. W innych testach enzymatycznych selperkatyn b hamował także FGFR 1, 2 i 3 w większych stężeniach, które nadal były osiągalne w warunkach klinicznych. W teście wiązania przy stężeniu selperkatyn bu wynoszącym 1 μM obserwowano istotną zdolność wiązania antagonisty (>50%) dla transportera 5-HT (serotoniny) (70,2% antagonisty) i receptora α2C-adrenergicznego (51,7% antagonisty). Stężenie wynoszące 1 μM jest około 7-krotnie większe niż maksymalne stężenie osoczowe frakcji niezwiązanej leku przy skutecznej dawce selperkatynibu. |
| Grupa ATC | Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EX22 |
| Status leku sierocego | NIE |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania: <ul style="list-style-type: none">• Złożenie końcowych danych z badania podstawowego LIBRETTO-001 – do 31.12.2023 r.• Złożenie raportu z badania klinicznego fazy 3 J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) – do 31.10.2023 r. |

| | |
|------------------------------------|---|
| Data dopuszczenia do obrotu | 11.02.2021 r. 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 kapsulek – 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., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia |

Źródło: ChPL Retsevmo, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.12.2021].

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, przeciwwskazaniami do stosowania leku Retsevmo są nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, żelatyna, dwutlenek tytanu (E171; w przypadku kapsulek 40 mg) lub błękit brylantowy FCF (E133; kapsułki 80 mg) oraz składniki czarnego tuszu na kapsułkach – szelak, etanol (96-procentowy), alkohol izopropylowy, butanol, glikol propylenowy, woda oczyszczona, roztwór amoniaku stężony, wodorotlenek potasu, żelaza tlenek czarny.

Należy 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 niemierności serca.

Należy zachować ostrożność w przypadku przyjmowania substratu glikoproteiny P (P-gp), np. feksofenadyny, eteksylanu dabigatranu, digoksyny, kolchicyny, saksagliptyny.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Retsevmo, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia selperkatynibem powinna obejmować:

- potwierdzenie obecności fuzji genu RET – zwalidowany test (np. przy użyciu technologii sekwencjonowania nowej generacji (ang. next generation sequencing, NGS) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescent in situ hybridization, FISH);
- aktywność AIAT i AspAT;
- stężenie elektrolitów we krwi (sód, potas, magnez i wapń);
- kontrolę ciśnienia tętniczego krwi;
- EKG (długość odstępu QTcF powinna wynosić ≤ 470 ms);
- wykluczenie ciąży – test ciążowy.

Komentarz analityków:

Na podstawie informacji zawartych w EPAR Retsevmo oraz protokole badania rejestracyjnego w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1 lub RANO w zależności od sytuacji klinicznej.

Zgodnie z danymi z protokołu badania LIBRETTO-001, zastosowano następujący schemat:

- tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (MRI) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy oraz wszelkich innych obszarów, w których podejrzewa się obecność przerzutów choroby;

- obrazowanie mózgu – preferowane MRI z i bez środka kontrastującego (TK z lub bez środka kontrastującego jest dopuszczalne, jeśli są obecne przeciwwskazania medyczne do MRI) u wszystkich pacjentów RET-dodatnich z przerzutami do OUN w wywiadzie lub innych pacjentów, jeśli jest to klinicznie wskazane;
- dla każdej metody należy zastosować kontrast dożylny i doustny (TK klatki piersiowej nie wymaga kontrastu dożylnego), o ile nie ma wyraźnych przeciwwskazań (np. zmniejszona czynność nerek lub alergia, której nie można zwalczyć standardowym leczeniem profilaktycznym);
- jeżeli wykorzystywana jest TK/pozytonowa tomografia emisyjna (PET), składowa TK musi być takiej samej jakości jak dedykowana diagnostyczna TK, tzn. z dożylnym i doustnym środkiem kontrastującym oraz grubością warstwy ≤ 5 mm.

Ponadto w badaniu rejestracyjnym obecność fuzji genu RET była potwierdzana przy użyciu technologii sekwencjonowania nowej generacji (ang. next generation sequencing, NGS), reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. polymerase chain reaction, PCR) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescent in situ hybridization, FISH; jako jedyny wynik molekularny był dopuszczalny w fazie 1 zwiększania dawki i dla kohorty 5 w fazie 2 badania).

2.2.1.2 Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Retsevmo, monitorowanie podczas leczenia selperkatynibem powinno uwzględniać:

- aktywność AIAT i AspAT – co dwa tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, co miesiąc przez następne 3 miesiące leczenia oraz w przypadkach wskazań klinicznych;
- stężenie elektrolitów we krwi (sód, potas, magnez i wapń) – 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;
- ciśnienie tętnicze;
- EKG – u wszystkich pacjentów po 1 tygodniu leczenia selperkatynibem (częściej u tych, którzy wymagają jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT).

Komentarz analityków:

Na podstawie informacji zawartych w EPAR Retsevmo oraz protokole badania rejestracyjnego w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1 lub RANO w zależności od sytuacji klinicznej.

Zgodnie z danymi z protokołu badania LIBRETTO-001, zastosowano następujący schemat:

- tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (MRI) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy oraz wszelkich innych obszarów, w których podejrzewa się obecność przerzutów choroby;
- obrazowanie mózgu – preferowane MRI z i bez środka kontrastującego (TK z lub bez środka kontrastującego jest dopuszczalne, jeśli są obecne przeciwwskazania medyczne do MRI) u wszystkich pacjentów RET-dodatnich z przerzutami do OUN w wywiadzie lub innych pacjentów, jeśli jest to klinicznie wskazane;
- dla każdej metody należy zastosować kontrast dożylny i doustny (TK klatki piersiowej nie wymaga kontrastu dożylnego), o ile nie ma wyraźnych przeciwwskazań (np. zmniejszona czynność nerek lub alergia, której nie można zwalczyć standardowym leczeniem profilaktycznym);
- jeżeli wykorzystywana jest TK/pozytonowa tomografia emisyjna (PET), składowa TK musi być takiej samej jakości jak dedykowana diagnostyczna TK, tzn. z dożylnym i doustnym środkiem kontrastującym oraz grubością warstwy ≤ 5 mm.

Obrazowanie należy powtarzać co 8 tygodni (± 7 dni) przez rok, a następnie co 12 tygodni (± 7 dni), w tym obrazowanie klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (ewentualnie innych miejsc, w których wykryto przerzuty), przy użyciu tej samej metody, która była stosowana do oceny obrazowania w punkcie początkowym, do czasu wystąpienia progresji choroby, wycofania zgody lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej.

Jeśli jest to zgodne z lokalnymi wytycznymi regulacyjnymi, należy przeprowadzić wstępną ocenę po 4 tygodniach leczenia – następne obrazowanie wg schematu opisanego powyżej.

Jeśli jest to zgodne z lokalnymi wytycznymi regulacyjnymi, należy wykonać potwierdzające obrazowanie guza min. 4 tygodnie po pierwszym badaniu, w którym zidentyfikowano częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie.

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

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) produkt leczniczy Retsevmo stosowany jest we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny, klasyfikowanym jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Rak tchawicy, oskrzeli i płuca C33, C34-C34.92, Z12.2, Z80.1-Z80.2, Z85.1-Z85.20. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 78,1/100 tys. ludności (95% CI: 65,4-92,9) nowych przypadków, chorobowość związana z Rak tchawicy, oskrzeli i płuca C33, C34-C34.92, Z12.2, Z80.1-Z80.2, Z85.1-Z85.20 wynosiła odpowiednio 78,8 na 100 tys. ludności (95% CI: 65,8-94,0) u obu płci.

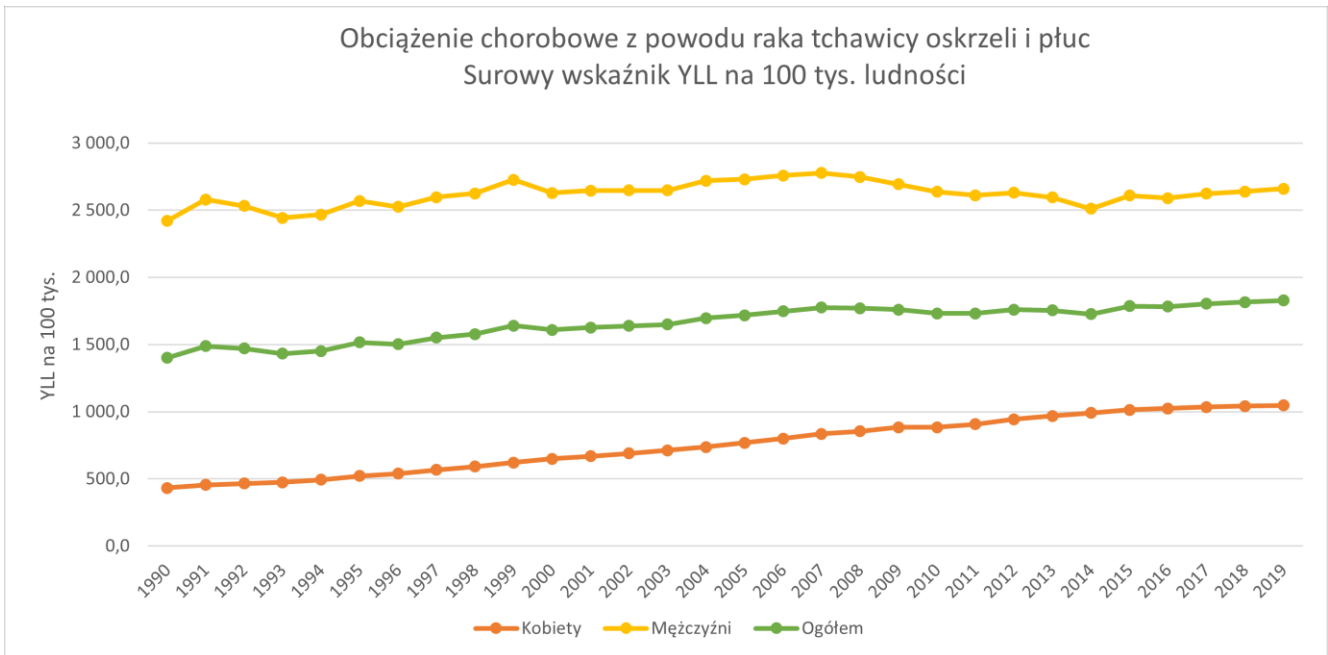
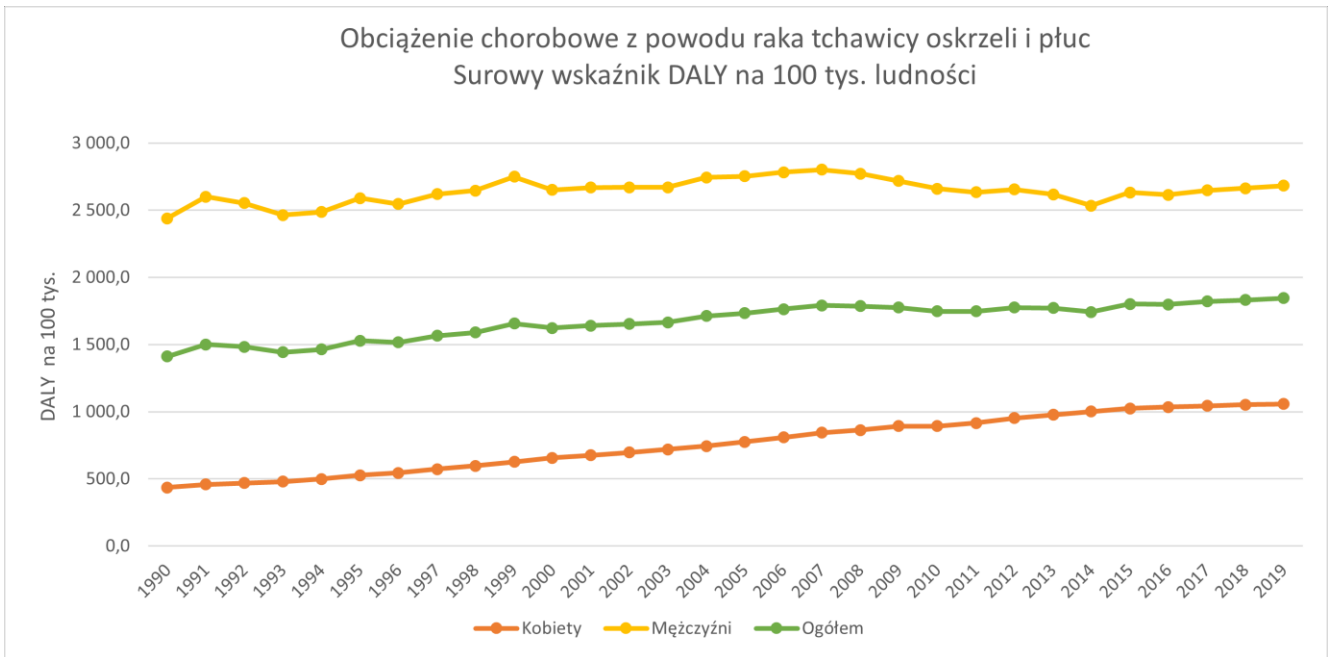
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years), liczba bezwzględna (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 709 154,4 (585 977,9–846 722,8);
 - Kobiety: 209 754,9 (165 023,1–266 829,9);
 - Mężczyźni: 499 399,5 (388 812,2–626 534,7).

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), liczba bezwzględna (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 702 584,7 (579 778,4–839 729,5);
 - Kobiety: 207 717,7 (163 187,6–265 054,7);
 - Mężczyźni: 494 867,0 (384 736,8–621 947,5).

Wykres trendu dla DALY i YLL przedstawiono na Wykres 1, a bezwzględne wartości DALY i YLL szacowane dla roku 2019 dla osób z rakiem tchawicy, oskrzeli i płuca przedstawia Tabela 3.



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

Wykres 1. DALYs oraz YLLs z powodu raka tchawicy, oskrzeli i płuc w Polsce w latach 1990–2019

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 tchawicy, oskrzeli i płuca zostały oszacowane w zależności od faz choroby, a ich średnie wartości dla poszczególnych faz przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Wagi niesprawności

| Rozpoznanie GBD | Stopień ciężkości choroby | Opis stanu zdrowia | Waga niesprawności |
|-------------------------------|--|---|------------------------|
| Rak tchawicy, oskrzeli i płuc | 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 znacząco 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 (0.389-0.727) |
| | Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby) | Łącznie wagi | 0.57 (0.391-0.727) |
| | Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby) | Łącznie wagi | 0.591 (0.414-0.743) |
| | Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby) | Łącznie wagi | 0.631 (0.456-0.782) |

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

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z rakiem tchawicy, oskrzeli i płuca.

| | Kobiety | Mężczyźni | Obie płcie |
|------|-----------|-----------|------------|
| YLL | 207 717,7 | 494 867,0 | 702 584,7 |
| DALY | 209 754,9 | 499 399,5 | 709 154,4 |

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

Podsumowanie:

Wskaźniki DALYs oraz YLLs należy traktować jako orientacyjne z uwagi na ograniczone możliwości bazy GBD, w której nie ma informacji o obciążeniu chorobowym w specyficznym wskazaniu, jakim jest NDRP z obecnością fuzji genu RET. GBD 2019 uwzględnia jednostkę chorobową poszerzoną w stosunku do ocenianej, tj. rak tchawicy, oskrzeli i płuc – dotyczy ona bardziej ogólnej populacji.

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Rak niedrobnokomórkowy płuca, NDRP, (ICD-10: C34.1 Nowotwór złośliwy płata górnego płuca lub oskrzela płatowego górnego, C34.2 Nowotwór złośliwy płata środkowego płuca lub oskrzela płatowego środkowego, C34.3 Nowotwór złośliwy płata dolnego płuca lub oskrzela płatowego dolnego, C34.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca, C34.9. Nowotwór złośliwy oskrzela lub płuca, umiejscowienie nieokreślone).

ICD-11: 2C25.Y & XA57M6 & XH1DU4 Inne określone nowotwory złośliwe oskrzela lub płuca/ Płuco/ Niedrobnokomórkowy rak (Other specified malignant neoplasms of bronchus or lung/ Lung/ Non-small cell carcinoma)

Etiologia

Najczęstszymi czynnikami ryzyka dla raka płuca są: narażenie na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego (palenie bierne i czynne) oraz niektóre fizyczne i chemiczne czynniki środowiskowe (m.in. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe) i genetyczne¹.

¹Wytyczne PTOK 2019: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej_20190517.pdf [dostęp: 21.12.2021].

Chociaż palenie tytoniu i narażenie na zanieczyszczenie powietrza na zewnątrz są znanymi czynnikami ryzyka dla NDRP, to mogą one nie być już tak predykcyjne w stosunku do pacjentów z NDRP z obecną fuzją genu RET, biorąc pod uwagę fakt, że pacjenci tacy często byli powiązani ze statusem – „nigdy nie palił”².

Rozpoznanie

Analiza wytycznych praktyki klinicznej w zaawansowanym NDRP wskazuje, jak ważna jest diagnostyka zaburzeń genetycznych o istotnym znaczeniu dla wyboru leczenia systemowego. W przypadku konieczności potwierdzenia obecności rearanżacji (fuzji) i mutacji genu RET rekomendowanymi przez ESMO 2021 badaniami molekularnymi są: fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. fluorescent in-situ hybridization, FISH) i sekwencjonowanie RNA za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (ang. RNA sequencing by next-generation sequencing, RNA-seq NGS), które wykazują najwyższą czułość i swoistość w wykrywaniu rearanżacji i mutacji RET. Do stosowania w badaniach przesiewowych ESMO zaleca metodę sekwencjonowania DNA za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (ang. DNA sequencing by next-generation sequencing, DNA-seq NGS)³.

W wytycznych ESMO 2021 zalecane są dwa schematy testowania⁴:

- Scenariusz A: W przypadku pacjentów z NDRP, z dostępnym materiałem tkankowym utrwalonym w formalinie i zatopionym w bloczku parafinowym (ang. formalin-fixed, parafin-embedded, FFPE) zaleca się wykonanie NGS. Jeśli NGS nie jest dostępny, wskazany jest FISH lub real-time PCR w zależności od dostępności, kosztu i/lub ilości komórek nowotworowych. W przypadku negatywnego wyniku badania (FISH lub RT-PCR), zaleca się wykonanie panelu NGS.

ESMO sugeruje stosowanie wielogenowego NGS do oceny alteracji, w tym fuzji RET w NDRP. Nie zaleca się badania immunohistochemicznego (IHC).

- Scenariusz B: W przypadku pacjentów z NDRP, bez materiału tkankowego FFPE lub jeśli jest on niewystarczający, zaleca się wykonanie płynnej biopsji (panel NGS na próbce wolnokrążącego kwasu nukleinowego (ang. cell-free nucleic acid NGS panel)) w celu zbadania alteracji RET. Jeśli zmiana RET nie została wykryta w płynnej biopsji, to nadal wymagane jest badanie tkanki guza w celu ostatecznego wykluczenia możliwości fuzji RET.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie^{5,6}

Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo. Objawy ogólnoustrojowe występują późno: postępujący ubytek masy ciała i osłabienie. W przypadku miejscowego wzrostu raka objawy obejmują: kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, nawracające zapalenia płuc; w zależności od umiejscowienia guza – zespół żyły głównej górnej, ból opłucnowy, ból barku i zespół Hornera, zaburzenia rytmu serca, chrypka, dysfagia; w zaawansowanych stadiach choroby objawy przedmiotowe zmian w płucach. Objawy związane z przerzutami to m.in. powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, szyjnych lub pachowych, ból kości; w razie przerzutów w obwodowym układzie nerwowym – ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne, zmiany zachowania i zaburzenia osobowości; w razie przerzutów w wątrobie – jej powiększenie, ból w nadbrzuszu, nudności, żółtaczka. Z zespołów paranowotworowych wymienić można m.in. endokrynologiczne (zespół Cushinga, zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny – SIADH, zespół rakowiaka, hiperkalcemia, itp.), nerwowo-mięśniowe (neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, zapalenie wielomięśniowe), skórne (rogowacenie ciemne, zapalenie skórno-mięśniowe, SLE – toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa), kostne (osteopatia przerostowa, palce pałeczkowate), naczyniowe (wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia), hematologiczne (niedokrwistość, DIC – zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego).

Niedrobnokomórkowy rak płuca z fuzją genu RET jest związany z możliwymi do zidentyfikowania klinicznymi cechami patologicznymi, m.in. młodszy wiek, nigdy niepalący, słabe różnicowanie przerzutów do węzłów chłonnych we wczesnym stadium oraz przewagą dla litych podtypów raka. Z badań wynika, że rearanżacja RET wydaje się wzajemnie wykluczać z innymi mutacjami (np. EGFR, ROS1, KRAS). Pacjenci z NDRP z fuzją genu

²EPAR Retsevmo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 21.12.2021].

³ Parums DV. Editorial: 2021 European Society for Medical Oncology (ESMO) Recommendations on Laboratory Diagnostics for RET Gene Fusions and Mutations: A New Era in Targeted Therapy for RET-Altered Solid Tumors. *Med Sci Monit.* 2021 May 24;27:e933206. doi: 10.12659/MSM.933206. PMID: 34024902; PMCID: PMC8162049

⁴ C. Belli, ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research, *Ann Oncol.* 2021 Mar; 32(3):337-350.

⁵ Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. [dostęp 21.12.2021].

⁶EPAR Retsevmo, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 21.12.2021].

RET mają przerzuty do mózgu z częstością podobną do ogólnej populacji NDRP – występują u około 20–50% pacjentów.

Objawy towarzyszące NDRP stanowią znaczące obciążenie dla pacjentów: duszność, kaszel, zmęczenie, lęk, depresja, bezsenność i ból. Większość pacjentów z NDRP diagnozowanych jest w zaawansowanym, nieoperacyjnym, stadium, co wiąże się ze złym rokowaniem – w 4. Stadium choroby 5-letni wskaźnik przeżycia waha się od 10% do <1%, a mediana czasu przeżycia wynosi 10–12 miesięcy⁷.

W przypadku NDRP, w tym gruczolakoraków płuc, nie odnotowano istotnych różnic w przeżyciu wolnym od progresji choroby (PFS) lub całkowitym przeżyciu (OS) pomiędzy nieleczonymi pacjentami z guzami RET-dodatnimi i RET-ujemnymi⁸.

Epidemiologia⁹

Rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) stanowi średnio 85–90% wszystkich raków płuca. NDRP są względnie mało podatne na chemioterapię¹⁰. Wyróżnia się 3 rodzaje raków niedrobnokomórkowych¹¹: gruczolowy, płaskonabłonkowy oraz wielkokomórkowy. 70% nowych przypadków jest diagnozowanych w stadium zaawansowanym¹².

Chorobowość (dot. raka tchawicy, oskrzeli i płuc; GBD 2019) wynosi w Polsce 30 292,81, a zapadalność waha się od 39,24/100 tys. na świecie; 77,69/100 tys. w USA; 107,52/100 tys. w centralnej Europie i 112,26/100 tys. w Polsce¹³. Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia – choć pierwsze diagnozy pojawiają się już u 30-latków¹⁴. Choroba występuje częściej u mężczyzn – wg szacunków WHO¹⁵ w roku 2020 stosunek ten wynosi w Polsce 1,63:1, a prognozowany na 2040 r. wynosi 1,86:1; na przestrzeni lat zauważalny jest trend rosnącej zapadalności na raka płuca wśród kobiet.

Szacuje się (wg EPAR), że zaburzenia genetyczne dotyczące fuzji genu RET będzie nosiło około 1–2% chorych na NDRP. W Europie w roku 2019 ok. 500 tys. pacjentów zachorowało na raka płuca. Zakładając, że 90% nowych przypadków to NDRP (450 tys.), a fuzje genu RET dotyczą 1–2% tych chorych, oczekuje się, że częstość nowych przypadków NDRP z fuzją genu RET wyniesie od 4 500–9 000 na rok.

Aktualne postępowanie medyczne

Wg EPAR:

Pacjenci z NDRP z fuzją genu RET pomimo, iż mają zidentyfikowaną mutację genu, aktualnie leczeni są tym samym standardem, co pacjenci z NDRP bez mutacji, ponieważ nie ma zatwierdzonej, specyficznej dla fuzji genu RET metody leczenia. W takich przypadkach stosuje się również zatwierdzone chemioterapie drugiej linii, tj. docetaksel w monoterapii lub w skojarzeniu z ramucyrumabem, bądź też monoterapię pemetreksedem, inhibitorami punktów kontrolnych – niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab.

Wg PTOK 2019:

W polskich wytycznych brak jest odniesień do ocenianej technologii – wytyczne były opublikowane przed datą rejestracji leku.

NDRP – IV stopień:

Leczenie ma charakter paliatywny – w zależności od sytuacji klinicznej można rozważyć CHT, leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib), ALK (kryzotynib) i ROS1 (niwolumab, pembrolizumab), immunoterapii, paliatywnej RT lub leczenie objawowe; u chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest **leczenie ukierunkowanie molekularnie**;

⁷ Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. [dostęp 20.12.2021].

⁸ Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, Luo X, Wang L, Li H, Zhang Y, Li F, Lu Y, Lu Q, Xu J, Garfield D, Shen L, Ji H, Pao W, Sun Y, Chen H. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2012 Dec 10;30(35):4352-9. doi: 10.1200/JCO.2012.44.1477. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23150706.

⁹EPAR Retsevmo, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 20.12.2021].

¹⁰ Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. [dostęp 20.12.2021].

¹¹ Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. [dostęp 20.12.2021].

¹² ESMO 2014, [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34808-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34808-2/fulltext) [dostęp 20.12.2021].

¹³ GBD 2019, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp 21.12.2021].

¹⁴https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/age_specific?populations=61600&sexes=1_2&cancers=11&multiple_populations=1&mode=populations&group_populations=0&multiple_cancers=0&years=2012&hide_tab_age_specific_numbers=0&age_start=0&key=age_specific_rate&age_end=16 [dostęp: 22.12.2021].

¹⁵ WHO/ IARC <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/> [dostęp 21.12.2021].

- Pierwsza linia leczenia systemowego:
 - CHT (cisplatyna + etopozyd/winorelbina/gemcytabina/docetaksel/paklitaksel/ pemetreksed; u chorych z przeciwwskazaniami karboplatyna zamiast cisplatyny);
 - leczenie ukierunkowane molekularnie (brak wytycznych w stosunku do fuzji genu RET);
 - immunoterapia.
- Druga linia leczenia systemowego:
 - CHT (docetaksel lub pemetreksed – u chorych bez zaburzeń genów EGFR, ALK i ROS1 oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej CHT),
 - leczenie ukierunkowane molekularnie (docetaksel + nintedanib; mutacja w EGFR - inhibitory kinazy tyrozynowe I lub II generacji, jeśli chorzy nie otrzymywali tych leków we wcześniejszej linii/ ozymertynib, gdy doszło do progresji po pierwszej linii leczenia po użyciu inhibitorów I lub II generacji; mutacja ALK i ROS1 – kryzotynib);
 - immunoterapia (niwolumab lub pembrolizumab);
 - paliatywna RT;
 - postępowanie objawowe.

Podsumowanie:

Rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) z fuzją genu RET jest rzadkim podtypem tej choroby (stanowi 1–2% wszystkich NDRP), najczęściej jest nieoperacyjny, w zaawansowanym stadium i ze złym rokowaniem – 5-letni wskaźnik przeżycia waha się od 10 do <1% w IV stadium choroby. Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia – choć pierwsze diagnozy pojawiają się już u 30-latków¹⁶ – nowotwór ten częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,63:1, tj. 62% chorych to mężczyźni, 38% kobiety). W stopniu IV mediana czasu przeżycia wynosi 10–12 miesięcy¹⁷. Od roku 2021 do obrotu na rynku UE dopuszczone jest celowane leczenie zaawansowanego NDRP z fuzją genu RET u dorosłych pacjentów, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny, za pomocą Retsevmo (selperkatynib) oraz leczenie osób dorosłych z RET-dodatnim zaawansowanym NDRP, nieleczonych wcześniej inhibitorem RET, za pomocą praseltylibu (Gavreto). Stosowane dotychczas schematy leczenia to te dla NDRP bez wskazania na mutacje genowe.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Tabela 4. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL (kohorta z NDRP z obecnością fuzji genu RET)

| Badanie rejestracyjne | ChPL |
|---|--|
| Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji | |
| Kobiety i mężczyźni w wieku ≥18 lat. | 4.1 Wskazanie: W leczeniu osób dorosłych. |
| Zaawansowane guzy lite Potwierdzone alteracje genu RET (mutacje, fuzja) Kohorta: pacjenci z zaawansowanym guzem litym NDRP z fuzją genu RET z progresją lub nietolerancją wcześniejszych terapii pierwszej linii na bazie platyny lub immunoterapii PD-1/PD-L1 lub oba, | 4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Leczenie powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.” 4.1 Wskazanie: „W leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i(lub) chemioterapii opartej na związkach platyny”. 4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Obecność fuzji genu RET (NDRP) należy potwierdzić zwalidowanym testem przed rozpoczęciem leczenia produktem Retsevmo.” |
| Choroba/ co najmniej jedna zmiana możliwa do oceny radiologicznej wg RECIST v1.1 lub RANO, nienapromieniana wcześniej. | 4.1 Wskazanie: „W leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca”. 4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Leczenie należy kontynuować do czasu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności”. |

¹⁶ https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/age_specific?populations=61600&sexes=1_2&cancers=11&multiple_populations=1&mode=population&group_populations=0&multiple_cancers=0&years=2012&hide_tab_age_specific_numbers=0&age_start=0&key=age_specific_rate&age_end=16 [dostęp: 22.12.2021].

¹⁷ Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. [dostęp: 20.12.2021].

| Badanie rejestracyjne | ChPL |
|--|---|
| Potwierdzone alteracje genu RET (fuzja) | 4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Obecność fuzji genu RET (NDRP) należy potwierdzić zwalidowanym testem przed rozpoczęciem leczenia produktem Retsevmo.”. |
| Posiadanie archiwalnej próbki guza przed leczeniem. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Spodziewana długość życia ≥ 3 miesiące. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Ocena sprawności ECOG 0–2. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Zgoda na przestrzeganie konwencjonalnej i skutecznej kontroli urodzeń/ unikanie ciąży/ojcostwa podczas trwania leczenia i przez 3 miesiące po ostatniej dawce leku. | 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „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 (patrz punkt 4.6). 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację: „Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania selperkatynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość. Produkt Retsevmo nie jest zalecany do stosowania w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących antykoncepcji. Można go stosować w ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko dla płodu.” |
| AIAT lub AspAT $\leq 2.5 \times$ GGN ($\leq 5 \times$ GGN w przypadku przerzutów do wątroby lub pierwotnego guza żółciowego) | Rozdział 4.4: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem należy skontrolować aktywność AIAT 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 AIAT lub AspAT może być wymagana modyfikacja dawki selperkatynibu”. |
| Całkowita bilirubina $\leq 1.5 \times$ GGN ($\leq 3 \times$ GGN w przypadku choroby obejmującej wątrobę lub choroby Gilberta) | Rozdział 4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Istotne znaczenie ma ściśle monitorowanie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi (klasa A lub B w klasyfikacji Child-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Child-Pugha) należy podawać selperkatynib w dawce 80 mg dwa razy na dobę.” |
| Szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) ≥ 30 ml/min | Rozdział 4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub pacjentów dializowanych.” |
| Prawidłowy stan hematologiczny: <ul style="list-style-type: none"> • Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/L$ niewymagająca wspomaganie czynnikiem wzrostu przez co najmniej 7 dni przed leczeniem • Liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/L$ niewymagających wspomaganie transfuzją przez co najmniej 7 dni przed leczeniem, oraz • Hemoglobina (Hb) ≥ 9 g/dl niewymagająca wspomaganie transfuzją lub erytropoetyny przez co najmniej 7 dni przed leczeniem. | Brak odniesienia w ChPL |
| Kryteria wykluczenia/ monitorowanie leczenia | |
| Wcześniejsze przyjmowanie inhibitorów RET. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Obecność dodatkowego czynnika onkogenego, który powodowałby oporność na leczenie selperkatynibem. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Radioterapia z ograniczonym polem napromieniania w leczeniu paliatywnym w ciągu 1 tygodnia od podania pierwszej dawki badanego leku, z wyjątkiem pacjentów poddanych napromienianiu $>30\%$ szpiku kostnego lub z szerokim polem napromieniania, które zakończone powinno być co najmniej 4 tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki leku. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Objawy pierwotny guz OUN, przerzuty, rak miękkich opon mózgowo-rdzeniowych lub nieleczona kompresja rdzenia kręgowego. Wyjątek: pacjenci, u których objawy neurologiczne i obrazowanie OUN są stabilne, dawka steroidu jest stabilna przez 14 dni przed pierwszą dawką selperkatynibu i nie przeprowadzono operacji OUN | Brak odniesienia w ChPL. |

| Badanie rejestracyjne | ChPL |
|---|--|
| ani radioterapii przez 28 dni, 14 dni w przypadku radiochirurgii stereotaktycznej (SRS). | |
| Klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed planowanym rozpoczęciem leczenia, wydłużenie odstępu QT skorygowanego o częstość akcji serca wg Fridericia (QTcF) >470 ms | Rozdział 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „Należy 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.” |
| Niekontrolowana objawowa nadczynność lub niedoczynność tarczycy | Brak odniesienia w ChPL |
| Niekontrolowana objawowa hiperkalcemia lub hipokalcemia | W CHPL nie wskazano tych stanów jako przeciwwskazanie do leczenia selperkatynibem. Rozdział 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem i w trakcie leczenia należy wyrównywać hipokaliemię, hipomagnezemię oraz hipokalcemię. |
| Aktualne leczenie niektórymi silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4. | 4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Aktualnie przyjmowaną dawkę selperkatynibu należy zmniejszyć o 50%, jeśli lek podawany jest jednocześnie z silnym inhibitorem aktywności CYP3A. W przypadku zaprzestania podawania inhibitora CYP3A, należy zwiększyć dawkę selperkatynibu (po upływie czasu odpowiadającego 3-5 okresom półtrwania inhibitora) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem podawania inhibitora. Produkt leczniczy Retsevmo musi być przyjmowany z posiłkiem, jeśli stosowany jest jednocześnie z inhibitorem pompy protonowej.” Rozdział 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia skuteczności selperkatynibu.” Rozdział 4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji: „Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, w tym między innymi karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyliny, ryfampicyny i ziela dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum).” |
| Aktualne leczenie inhibitorami pompy protonowej (PPI) -należy je przerwać na 1 lub więcej tygodni przed podaniem pierwszej dawki selperkatynibu | Rozdział 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji: „Jednoczesne podawanie z omeprazolem (inhibitorem pompy protonowej) w wielokrotnych dawkach dobowych spowodowało zmniejszenie wartości AUC _{0-INF} i C _{max} selperkatynibu podawanego na czczo. Jednoczesne podawanie z omeprazolem w wielokrotnych dawkach dobowych nie zmieniło istotnie wartości AUC _{0-INF} i C _{max} selperkatynibu, gdy produkt Retsevmo podawany był z pokarmem.” |
| Brak odniesienia w kryteriach włączających do badania rejestracyjnego | Nadciśnienie tętnicze, klinicznie istotne – jeśli nie można go ustabilizować standardową terapią przeciwnadciśnieniową, należy na stałe zaprzestać leczenie selperkatynibem. Rozdział 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem należy 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 istotne klinicznie nadciśnienie nie może zostać ustabilizowane lekami przeciwnadciśnieniowymi, należy na stałe zaprzestać podawania selperkatynibu.” |

Podsumowanie:

Wskazanie rejestracyjne jest zgodne z kryteriami kwalifikacji do badania rejestracyjnego w zakresie charakterystyki molekularnej guza i zaawansowania choroby/ obecności przerzutów, nie uwzględnia jednak oceny ECOG 0–2, spodziewanej długości życia ≥ 3 miesięcy oraz stanu hematologicznego pacjenta. Charakterystyka produktu leczniczego nie odnosi się także do niektórych kryteriów wykluczenia zastosowanych w badaniu LIBRETTO-001, tj. niekontrolowana nadczynność lub niedoczynność tarczycy; występowanie objawowego pierwotnego guza OUN, przerzutów, raka miękkich opon mózgowo-rdzeniowych lub nieleczona kompresja

rdzenia kręgowego (chyba, że ich stan jest stabilny); radioterapia z ograniczonym polem napromieniania w leczeniu paliatywnym (w ciągu 1 tygodnia od podania pierwszej dawki leku) czy też obecność dodatkowego czynnika onkogenego, który powodowałby oporność na leczenie selperkatynibem.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.01.2022. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| <p>PTOK 2019, Polska http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej_20190517.pdf</p> | <p>Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii, zostały jednak wydane przed datą jej rejestracji. Rekomendacje leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IV (wybrano rekomendacje dotyczące chemioterapii drugiej linii):</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych na uogólnionego nie drobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A). • Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź osymertynibu u chorych poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów ALK (kryzotylib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK), immunoterapii (nivolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego (I, A). |
| <p>ESMO 2020, Europa https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer</p> | <p><u>Leczenie zaawansowanego/ przerzutowego NDRP</u> <i>Management of advanced/metastatic NSCLC</i> Strategia leczenia powinna brać pod uwagę czynniki takie jak histologia, patologia molekularna, wiek, stopień sprawności zdrowotnej, choroby współistniejące i preferencje pacjenta. Najlepiej by decyzje dotyczące leczenia były podejmowane przez wielodyscyplinarne konsylium, które może ocenić i zmodyfikować plany leczenia, wliczając w to zaproponowanie dodatkowych badań i zmiany w metodach leczenia. Terapia systemowa powinna być proponowana wszystkim pacjentom w stadium IV z PS 0–2. [I, A] <i>The treatment strategy should take into account factors such as histology, molecular pathology, age, PS, comorbidities and the patient's preferences. Treatment decisions should ideally be discussed within a multidisciplinary tumour board who can evaluate and change management plans, including recommending additional investigations and changes in treatment modality [89]. Systemic therapy should be offered to all stage IV patients with PS 0–2 [I, A].</i></p> <p><u>Leczenie drugiej linii NDRP bez zidentyfikowanych mutacji kierujących</u> <i>Second-line treatment of NSCLC without actionable oncogenic driver</i> [...] inhibitory PD-1 i PD-L1 są leczeniem z wyboru dla większości pacjentów z zaawansowanym NDRP, leczonym uprzednio (ale bez inhibitorów PD-L1, niezależnie od ekspresji PD-L1). <i>[...] anti-PD-1/PD-L1 agents are the treatment of choice for most patients with advanced, previously treated, PD-L1-naïve NSCLC, irrespective of PD-L1 expression [I, A].</i></p> <p>Połączenie schematów chemioterapii nie wykazuje korzyści w zakresie OS w porównaniu do jednoskładnikowego leczenia drugiej linii. Leczenie jednoskładnikowe poprawia objawy związane z chorobą i OS. <i>Combination ChT regimens failed to show any OS benefit over single-agent treatments in second line. Single agents improve disease-related symptoms and OS.</i></p> <p>Docetaksel i pemetreksed (w przypadku raka niedrobnokomórkowego) są potwierdzonymi opcjami terapeutycznymi w drugiej linii chemioterapii, a ich skuteczność jest porównywalna [I, B]. Należy mieć jednak na uwadze, że obecnym standardem w terapii systemowej drugiej linii jest immunoterapia, a docetaksel i pemetreksed nie były formalnie oceniane po inhibitorach punktów kontrolnych. <i>Docetaxel and pemetrexed (for NSCC only) are confirmed treatment options in second-line ChT, with comparable efficacy [I, B], taking into account that immunotherapy is now the current standard second-line systemic therapy and that these agents have not been formally assessed after checkpoint inhibitors.</i></p> <p>Badania rejestracyjne pemetreksedu i docetakselu nie ograniczały liczby cykli leczenia – czas trwania terapii drugiej linii powinien być ustalany indywidualnie. Leczenie może być przedłużane, jeśli choroba pozostaje pod kontrolą przy akceptowalnej toksyczności [II, B].</p> |

| | |
|---|--|
| | <p><i>While registration trials of pemetrexed and docetaxel did not limit therapy to a set number of treatment cycles, second-line treatment duration should be individualised. Treatment may be prolonged if disease is controlled and toxicity acceptable [II, B].</i></p> <p>Połączenie ramucirumabu i docetakselu jest opcją terapeutyczną dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, który uległ progresji po wcześniejszej chemioterapii lub immunoterapii, ze stopniem sprawności 0–2 [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 1].</p> <p><i>The combination of ramucirumab and docetaxel represents a treatment option for patients with NSCLC progressing after previous ChT or immunotherapy, with PS 0–2 [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 1].</i></p> <p>Połączenie nintedanibu i docetakselu stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z gruczolakorakiem, który uległ progresji po wcześniejszej chemioterapii lub immunoterapii [II, B].</p> <p><i>The combination of nintedanib and docetaxel represents a treatment option for patients with adenocarcinoma progressing after previous ChT or immunotherapy [II, B].</i></p> <p>Kolejną opcją terapeutyczną jest połączenie paklitakselu i bewacyzumabu [I, C; nie zatwierdzona przez EMA].</p> <p><i>Combination of paclitaxel and bevacizumab is another treatment option [I, C; not EMA-approved].</i></p> <p>Erlotinib stanowi potencjalną opcję w leczeniu drugiej/ trzeciej linii, szczególnie dla pacjentów niekwalifikujących się do immunoterapii lub chemioterapii drugiej linii przy nieznanym statusie EGFR lub z guzem z EGFR typu dzikiego.</p> <p><i>Erlotinib represents a potential second-/third-line treatment option, in particular for patients not suitable for immunotherapy or second-line ChT in unknown EGFR status or EGFR wild-type (WT) tumours [II, C].</i></p> <p>Podsumowując, pacjentom ze stopniem sprawności 0–2, u których klinicznie lub radiologicznie stwierdzono progresję po pierwszej linii terapii, należy zaproponować leczenie drugiej linii, niezależnie od podawania leczenia podtrzymującego [I, A]. Jak dotąd nie ustalono najlepszego leczenia drugiej linii po nieskutecznym leczeniu pembrolizumabem w pierwszej linii na podstawie badań prospektywnych, jednak na podstawie badań dotyczących leczenia pierwszej linii rekomenduje się chemioterapię opartą na związkach platyny [V, B].</p> <p><i>In conclusion, patients clinically or radiologically progressing after first-line therapy with PS 0–2 should be offered second-line therapy, irrespective of administration of maintenance treatment [I, A]. So far, no prospective trials have determined the best second-line therapy following failure of first-line treatment with pembrolizumab; however, according to the first-line trial results, the preferred recommendation would be a platinum-based ChT, as discussed above [V, B].</i></p> <p>Treatment of NSCLC with other actionable oncogenic drivers</p> <p><i>Leczenie NDRP z innymi mutacjami kierującymi</i></p> <p>Terapie celowane ukierunkowane na mutacje RET mogą być rekomendowane, jeśli selperkatynib lub pralsetynib są dostępne w dalszych liniach leczenia [III, B]. Zachęca się do brania udziału w toczących się badaniach klinicznych.</p> <p><i>Targeting RET can be recommended if selpercatinib or pralsetinib is available in late lines of treatment [III, B]; however, recruitment into open trials is encouraged.</i></p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>I – dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego z dobrej jakości metodologią (z niskim ryzykiem błędu systematycznego) lub z metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności;</p> <p>II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z podejrzeniem ryzyka błędu systematycznego (o niższej jakości metodologicznej) lub metaanaliza tego rodzaju badań z obecnością heterogeniczności;</p> <p>III – prospektywne badania kohortowe;</p> <p>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</p> <p>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p>Stopnie rekomendacji:</p> <p>A – silne dowody na skuteczność ze znaczącą korzyścią kliniczną; silnie zalecane;</p> <p>B – silny lub umiarkowany dowód na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane;</p> <p>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (zdarzenia niepożądane, koszty); opcjonalne;</p> <p>D – umiarkowane dowody na brak skuteczności lub szkodliwość; ogólnie niezalecane;</p> <p>E – silne dowody na brak skuteczności lub szkodliwość; nigdy niezalecane.</p> |
| <p>ASCO I 2021, USA https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.20.03570</p> | <p>Rekomendacje 11.1, 11.2 i 11.3</p> <p>Pacjentom z niedrobnokomórkowym rakiem płuc stopnia IV w pierwszej linii leczenia można zaproponować selperkatynib lub leczenie standardowe oparte na wytycznych ASCO/OH, dotyczących pacjentów bez mutacji kierujących (Typ: nieformalny konsensus; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: umiarkowana) lub pralsetynib (Typ: nieformalny konsensus; Jakość dowodów: niska; Siła zaleceń: słaba).</p> <p><i>Recommendations 11.1, 11.2, and 11.3.</i></p> <p><i>For patients with stage IV NSCLC and driver alterations in RET:</i></p> <p>• <i>In the first-line setting, selpercatinib may be offered or standard treatment based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate) or pralsetinib may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).</i></p> <p>Rekomendacje 12.1, 12.2 i 12.3</p> <p>Dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc i mutacjami kierującymi w RET:</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>W drugiej linii leczenia, jeśli w pierwszej linii zastosowano terapię celowaną ukierunkowaną na RET, można zaproponować standardowe leczenie oparte na wytycznych ASCO/OH, dotyczących pacjentów bez mutacji kierujących (Typ: nieformalny konsensus; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p>W drugiej linii leczenia, jeśli w pierwszej linii nie zastosowano terapii celowanej ukierunkowanej na RET, można zaproponować selperkatynib (Typ: nieformalny konsensus; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: umiarkowana) lub pralsetynib (Typ: nieformalny konsensus; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: słaba).</p> <p><i>Recommendations 12.1, 12.2, and 12.3.</i></p> <p><i>For patients with stage IV NSCLC and driver alterations in RET:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• In the second-line setting, if RET-targeted therapy was given in the first-line setting, standard treatment based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of Recommendation: moderate).</i> <i>• In the second-line setting, if RET-targeted therapy was not given in the first-line setting, selpercatinib may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate) or pralsetinib may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).</i> |
| <p>ASCO II, USA https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JOP.19.00770</p> | <p>Pytanie kliniczne 2 CLINICAL QUESTION 2</p> <p>Jaka jest najbardziej efektywna terapia drugiej linii dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc bez mutacji kierujących?</p> <p><i>For patients with stage IV NSCLC without driver alterations, what is the most effective second-line therapy?</i></p> <p>Rekomendacje te pozostają niezmiennie od aktualizacji w 2017 roku. Przegląd systematyczny uwzględnił nowe publikacje na temat drugiej linii leczenia, brak jednak dowodów które zmieniłyby zalecenia postępowania. Przykładowo, w trakcie przeglądu znaleziono skumulowaną analizę danych dotyczących stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem w drugiej linii przeprowadzoną przez Horn'a i współpracowników. Publikacja ta zawierała dane uwzględnione w trakcie przygotowywania aktualizacji w 2017 roku i nie wpłynęła na ich modyfikację.</p> <p><i>These recommendations are unchanged from the 2017 Update (see the Data Supplement for recommendations). Literature update and analysis. The systematic review included new publications on second-line treatment but no new evidence that would change these or any of the other second-line and beyond recommendations. For example, the systematic review found a pooled analysis of nivolumab versus docetaxel in second-line by Horn et al. This publication included data reviewed in the systematic review for the 2017 update and did not change 2017 recommendations.</i></p> <p>Rekomendacje z 2017:</p> <p>Druga linia terapii Second-Line therapy</p> <p>Jaka jest najbardziej efektywna terapia drugiej linii dla pacjentów z NDRP w IV stadium z negatywnym/nieznany status mutacji/ rearanżacji EGFR, ALK lub ROS1 i stopniem sprawności 0–2?</p> <p><i>What is the most effective second-line therapy for patients with stage IV NSCLC without negative/unknown tumor EGFR-sensitizing mutation, ALK or ROS1 gene rearrangement status, and PS 0-1 (or possibly PS 2)?</i></p> <p>U pacjentów leczonych chemioterapią pierwszej linii, którzy nie otrzymali wcześniej inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, lekarze powinni zastosować jeden z leków: niwolumab, pembrolizumab lub atezolizumab, jeśli guz wykazuje pozytywną ekspresję PDL-1 (TPS \geq 1%, test 22C3) i nie ma przeciwwskazań do immunoterapii (Typ: na podstawie dowodów; korzyści przewyższają szkodliwość; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna)</p> <p><i>For patients who received first-line chemotherapy and have not received prior immune checkpoint inhibitor therapy, clinicians should use single-agent nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab in patients with positive tumor PDL-1 expression (TPS \geq 1%, 22C3 assay), in the absence of contraindications to immune checkpoint therapy (Type: Evidence-based; benefits outweigh harms Evidence quality: High Strength of recommendation: Strong)</i></p> <p>U pacjentów z guzami o negatywnej lub nieznanej ekspresji PDL-1 (TPS < 1%) leczonych chemioterapią pierwszej linii lekarze powinni zastosować jeden z leków: niwolumab lub atezolizumab, pod warunkiem braku przeciwwskazań do immunoterapii (Typ: na podstawie dowodów; korzyści przewyższają szkodliwość; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna).</p> <p><i>For patients with negative or unknown tumor PDL-1 expression (TPS < 1%) who received first line-therapy chemotherapy, clinicians should use single-agent nivolumab or atezolizumab in the absence of contraindications to immune checkpoint therapy (Type: Evidence-based; benefits outweigh harms Evidence quality: High Strength of recommendation: Strong)</i></p> <p>Brakuje wystarczających danych by w drugiej linii leczenia zarekomendować połączenie inhibitorów punktów kontrolnych lub inhibitorów punktów kontrolnych z chemioterapią.</p> <p><i>There are insufficient data to recommend combination checkpoint inhibitors or immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the second-line setting.</i></p> <p>Pacjentom leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych w pierwszej linii, lekarze powinni zaproponować standardową chemioterapię opartą na związkach platyny, tak jak zaleca aktualizacja wytycznych z 2015 roku (Typ: na podstawie dowodów, korzyści przewyższają szkodliwość; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna) lub w przypadku występowania przeciwwskazań do stosowania związków platyny wymienionych w aktualizacji z 2015 roku – terapię dwoma lekami niebędącymi związkami platyny (Typ: nieformalny konsensus; korzyści przewyższają szkodliwość; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: silna).</p> <p><i>For patients who received an immune checkpoint inhibitor as first-line therapy, clinicians should offer standard platinum-based chemotherapy as outlined in the 2015 update (Type: Evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: High Strength of recommendation: Strong) or nonplatinum based two-drug therapy if platinum</i></p> |

| | |
|--|---|
| | <p><i>contraindicated as outlined in the 2015 update Type: Informal consensus; benefits outweigh harms Evidence quality: Low Strength of recommendation: Strong)</i></p> <p>Do stosowania w drugiej linii u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, po chemioterapii pierwszej linii zalecany jest docetaksel (Typ: na podstawie dowodów; korzyści przewyższają szkodliwość; Jakość dowodu: średnia; Siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p><i>For patients with contraindications to immune checkpoint inhibitor therapy after first-line chemotherapy, docetaxel is recommended as second-line therapy (Type: Evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: Intermediate Strength of recommendation: Moderate).</i></p> <p>Tyko rak niepłaskonabłonkowy: pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy nie otrzymali leczenia pemetreksedem w pierwszej linii lub w leczeniu podtrzymującym, należy zaproponować leczenie pemetreksedem w drugiej linii. (Typ: na podstawie dowodów; korzyści przewyższają szkodliwość; Jakość dowodu: wysoka; Siła rekomendacji: silna).</p> <p><i>Non-squamous only: Patients with non-squamous cell carcinoma who have not previously received pemetrexed-based first-line or maintenance therapy should be offered pemetrexed second-line (Type: Evidence-based; benefits outweigh harms Evidence quality: High Strength of recommendation: Strong).</i></p> <p>Trzecia linia terapii <i>Third-Line Therapy</i></p> <p>Jakie jest najbardziej efektywne leczenie trzeciej linii dla pacjentów z NDRP w stadium IV z rakiem niepłaskonabłonkowym, o ujemnym lub nieznanym statusie mutacji/ rearanżacji EGFR, ALK lub ROS1 i stopniem sprawności 0–2?</p> <p><i>What is the most effective third-line therapy for patients with stage IV NSCLC with non-squamous cell carcinoma, negative or unknown tumor EGFR-sensitizing mutation/ALK or ROS1 gene rearrangement status and PS 0-1 or possibly PS 2?</i></p> <p>Większości pacjentom, którzy otrzymali chemioterapię z lub bez bewacyzumabu i terapii ukierunkowanej na immunologiczne punkty kontrolne, lekarze powinni zaproponować w trzeciej linii leczenia jeden z leków: pemetreksed lub docetaksel (Typ: nieformalny konsensus; korzyści przewyższają szkodliwość; Jakość dowodu: niska; Siła rekomendacji: silna).</p> <p><i>For the majority of patients who received chemotherapy with or without bevacizumab and immune checkpoint therapy, clinicians should offer the options of single-agent pemetrexed or docetaxel in the third-line setting (Type: Informal consensus; benefits outweigh harms Evidence quality: Low Strength of recommendation: Strong).</i></p> <p>Czwarta linia terapii <i>Fourth-Line Therapy</i></p> <p>Czy terapia cytotoksyczna odgrywa rolę w leczeniu pacjentów leczonych uprzednio trzema schematami i z dobrym stopniem sprawności?</p> <p><i>Is there a role for cytotoxic therapy for patients who have received three prior regimens and good PS?</i></p> <p>Brakuje danych umożliwiających sformułowanie pozytywnej lub negatywnej rekomendacji dla stosowania leków cytotoksycznych w czwartej linii leczenia; pacjenci powinni rozważyć leczenie eksperymentalne, badania kliniczne lub leczenie paliatywne.</p> <p><i>Data are not sufficient to make a recommendation for or against using cytotoxic drugs as fourth-line therapy; patients should consider experimental treatment, clinical trials, and continued best supportive (palliative) care.</i></p> |
| <p>NCCN 2021, USA https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf</p> | <p>Terapia systemowa w chorobie zaawansowanej lub przerzutowej – kolejne linie</p> <p>Rak gruczolowy, wie kokomórkowy, nieokreślony NDRP (PS 0–2)</p> <p>Preferowane (brak wcześniejszej immunoterapii):</p> <p>Systemowe inhibitory punktów kontrolnych^e:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab (kategoria I) • pembrolizumab (kategoria I)^a • atezolizumab (kategoria I) <p>Inne rekomendowane (brak wcześniejszej immunoterapii lub wcześniejsza immunoterapia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • docetaksel; • pemetreksed; • gemcytabina; • ramucirumab/ docetaksel; • paklitaksel związany z a buminami. <p>Rak płaskonabłonkowy (PS 0–2)</p> <p>Preferowane (brak wcześniejszej immunoterapii)</p> <p>Systemowe inhibitory punktów kontrolnych^e:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab (kategoria I); • pembrolizumab (kategoria I); • atezolizumab (kategoria I). <p>Inne rekomendowane (brak wcześniejszej immunoterapii lub wcześniejsza immunoterapia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • docetaksel; • gemcytabina; • ramucirumab/ docetaksel; • paklitaksel związany z a buminami. <p>Terapia systemowa w chorobie zaawansowanej lub przerzutowej – progresja</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>Rak gruczołowy, wie kokomórkowy, nieokreślony NDRP^{e, r}</p> <ul style="list-style-type: none"> • PS 0–2: niwolumab, pembrolizumab lub atezolizumab, docetaksel (kategoria 2B), ramucirumab/ docetaksel (kategoria 2B), paklitaksel związany z albuminami (kategoria 2B). • W przypadku dalszej progresji opcjami są najlepsza opieka podtrzymująca lub udział w badaniu klinicznym. <p>Rak płaskonabłonkowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PS 0–2: niwolumab, pembrolizumab lub atezolizumab, docetaksel (kategoria 2B), gemcytabina (kategoria 2B), paklitaksel związany z albuminami (kategoria 2B). • W przypadku dalszej progresji opcjami są najlepsza opieka podtrzymująca lub udział w badaniu klinicznym. <p>e – W przypadku progresji w trakcie stosowania inhibitora PD-1 lub PD-L1, zastosowanie inhibitora PD-1 lub PD-L1 nie jest zalecane.</p> <p>If progression on PD-1/PD-L1 inhibitor, using a PD-1/PD-L1 inhibitor is not recommended.</p> <p>q – Pembrolizumab jest zatwierdzony dla pacjentów z NDRP z poziomem ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$ ustalonego na podstawie testu zatwierdzonego przez FDA.</p> <p>Pembrolizumab is approved for patients with NSCLC tumors with PD-L1 expression levels $\geq 1\%$, as determined by an FDA-approved test.</p> <p>r – Jeśli nie stosowano wcześniej.</p> <p>If not previously given.</p> |
|--|--|

Źródło: Opracowanie własne.

Podsumowanie:

Selperkatynib został uwzględniony w wytycznych ESMO 2020 (na podstawie prospektywnych badań kohortowych) i ASCO I 2021 (na podstawie nieformalnego konsensusu) do stosowania w drugiej i dalszych liniach leczenia.

Wytyczne te uwzględniają także pralsetynib (Gavreto), który również jest terapią celowaną ukierunkowaną na mutację RET możliwą do zastosowania w drugiej linii leczenia.

Zgodnie z EPAR Retsevmo, pacjenci z rearanżacjami RET otrzymywali dotychczas to samo leczenie, co pacjenci bez zidentyfikowanych mutacji kierujących. Zidentyfikowano następujące schematy leczenia stosowane w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca, które u osób z mutacjami RET mogłyby zostać zastąpione przez ocenianą technologię:

- immunoterapia – inhibitory PD-1 i PD-L1;
- związki platyny;
- docetaksel;
- pemetreksed;
- docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub ramucirumabem;
- połączenie paklitakselu i bewacyzumabu;
- erlotynib;
- gemcytabina;
- paliatywna radioterapia lub postępowanie objawowe.

Postępowaniem z wyboru u chorych nieotrzymujących w pierwszej linii immunoterapii i kwalifikujących się do takiego leczenia jest zastosowanie w drugiej linii immunoterapii (niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab). U chorych otrzymujących immunoterapię w pierwszej linii lub niekwalifikujących się do immunoterapii wytyczne zalecają stosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny, docetakselu lub pemetreksedzie.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących niedrobnokomórkowego raka płuca zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 6).

Produkt leczniczy Retsevmo ani substancja czynna selperkatynib nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Nie odnaleziono również innych substancji stosowanych w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym NDRP z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10 C34) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

| Nr zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazanie | Źródło | Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT |
|--------------|--|---|---|---|
| atezolizumab | | | | |
| 16/2018 | Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 r. | W ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” | https://bip.old.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc | Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiole. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii. (Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym, tj. leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z mutacjami aktywującymi EGFR lub ALK-pozytywnymi mutacjami w guzie przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również leczenie ukierunkowane molekularnie.) |
| 16/2018 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018, z dnia 19 marca 2016 r. | W ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” | https://bip.old.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc | Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiole. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiole. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i obniżenia ceny leku. Rada uważa, że zapisy programu lekowego powinny uwzględniać stosowanie atezolizumabu u wybranych pacjentów po progresji, zgodnie z wynikami prac oryginalnych. |
| niwolumab | | | | |
| 20/2017 | Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2017 z dnia 13 kwietnia 2017 r. | W ramach programu lekowego „Leczenie NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)” | https://bip.old.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc | Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fioleka 10 ml, Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fioleka 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)” (Wskazanie rejestracyjne wymienione w pozycji drugiej jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem w ramach proponowanego programu lekowego dla niwolumabu, choć w przypadku programu zostało doprecyzowane jako leczenie raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy po niepowodzeniu chemioterapii wielolekowej I linii opartej na pochodnych platyny.) |
| 20/2017 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2017 oraz 34/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 r. | W ramach programu lekowego „Leczenie NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)” | https://bip.old.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc | Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fioleka 4 ml, kod EAN 5909991220501; Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fioleka 10 ml, kod EAN 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)” |
| nintedanib | | | | |
| 131/2015 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2016, nr 9/2016, nr 10/2016, z dnia 1 lutego 2016 r. | W ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” | https://bip.old.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/4179-zlecenie-131-2015 | Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vargatef (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 120 kapsułek, kod EAN 5909991203894; 150 mg, 60 kapsułek, kod EAN 5909991203900; 100 mg, 60 kapsułek, kod EAN 5909991203887, we wskazaniach: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu, w ramach |

| Nr zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazanie | Źródło | Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT |
|-------------|---|---|---|--|
| | | | | programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. |
| 131/2015 | Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 6/2016 z dnia 2 lutego 2016 r. | W ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. | https://bipold.aotm.gov.pl/asset/s/files/zlecenia_mz/2015/131/RK/RP_6_2016_Vargatef.pdf | Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk; Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 120 sztuk; Vargatef (nintedan b), 150 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk; w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” Oceniane wskazanie: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolaka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu, |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 13.01.2022].

Podsumowanie:

Przedmiotem oceny AOTMiT były trzy substancje czynne: atezolizumab, niwolumab oraz nintedanib. Ich oceny dotyczyły jednak bardziej ogólnej, poszerzonej w stosunku do ocenianej, populacji, tj. odpowiednio: dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP po wcześniejszej chemioterapii; osób dorosłych z NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy po niepowodzeniu chemioterapii wielolekowej I linii opartej na pochodnych platyny; czy też w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolaka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

Podsumowując, brak jest dotychczas rozpatrywanych podobnych technologii ukierunkowanych molekularnie, które mogłyby być zastosowane w ocenianej populacji.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

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

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

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - docetaksel (w monoterapii lub w skojarzeniu z ramucyrumabem);
 - pemetreksed;
 - niwolumab;
 - pembrolizumab;
 - atezolizumab.

Pacjenci NDRP z fuzją RET mający możliwą do zidentyfikowania mutację kierującą (ang. driver mutation), obecnie otrzymują takie samo standardowe leczenie jak pacjenci z NDRP bez mutacji kierującej, ponieważ nie ma zatwierdzonych terapii specyficznych dla RET.

- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - niwolumab;
 - pembrolizumab;
 - atezolizumab;
 - związki platyny;
 - docetaksel;

- pemetreksed;
 - docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub ramucirumabem;
 - połączenie paklitakselu i bewacyzumabu;
 - paklitaksel związany z albuminami;
 - gemcytabina;
 - erlotynib;
 - pralsetynib.
- wg badań klinicznych włączonych do oceny siły interwencji: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. w szczegółowo określonym wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny, refundacji nie podlega żadna substancja czynna.

We wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak
- w ramach programu lekowego: B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34):
 - niwolumab (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu, pacjenci z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1) oraz z wykazaniem wykluczeniem mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK*);
 - atezolizumab (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu, pacjenci z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1) oraz z wykazaniem wykluczeniem mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK*);
 - nintedanib (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu).
- w ramach chemioterapii:
 - związki platyny (cisplatyna – C.11, karboplatyna – C.6);
 - docetaksel – C.19;
 - pemetreksed – C.49;
 - paklitaksel – C.47. (wytyczne NCCN 2021 wskazują na stosowanie paklitakselu związanego z albuminami; finansowana jest standardowa postać paklitakselu);
 - gemcytabina – C.28.

Wyszukiwanie opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w ramach chemioterapii ograniczono do leków zalecanych przez wytyczne kliniczne.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Zarejestrowane w Polsce i rekomendowane przez wytyczne kliniczne opcje terapeutyczne przeznaczone do stosowania ściśle w ocenianym wskazaniu (z uwzględnieniem mutacji aktywującej RET) – pralsetynib oraz oceniany selperkatynib – nie są finansowane w Polsce.

EPAR i wytyczne kliniczne wskazują, że w przypadku braku dostępu do powyższego leczenia celowanego, w ocenianym wskazaniu stosowane są terapie przeznaczone dla pacjentów bez zidentyfikowanych mutacji kierujących. Spośród nich finansowane są:

- w programie lekowym: niwolumab, atezolizumab, nintedanib;
- w ramach chemioterapii: związki platyny (cisplatyna, karboplatyna), docetaksel, pemetreksed, paklitaksel, gemcytabina.

Terapie rekomendowane w wytycznych do stosowania u pacjentów bez mutacji kierujących, które nie są finansowane w ocenianym wskazaniu, to:

- pembrolizumab (jest finansowany w ramach programu lekowego w pierwszej linii leczenia; oceniane wskazanie dotyczy drugiej linii);
- docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem (brak finansowania ramucyrumabu);
- połączenie paklitakselu i bewacyzumabu (brak finansowania bewacyzumabu w raku płuca);
- paklitaksel związany z albuminami (finansowana jest standardowa postać paklitakselu);

Wszystkie opcje terapeutyczne określone w wytycznych jako postępowanie z wyboru (immunoterapia, związki platyny, docetaksel, pemetreksed) są finansowane w Polsce.

Dostępność finansowanych opcji terapeutycznych ustalono na podstawie EPAR i wytycznych – nie wzięto pod uwagę dodatkowych opcji, wynikających z praktyk klinicznych nieujętych w wytycznych.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) z fuzją genu RET jest rzadkim podtypem tej choroby (stanowi 1–2% wszystkich NDRP). Najczęściej diagnozowany jest w zaawansowanym, nieoperacyjnym, stadium, co wiąże się ze złym rokowaniem – w IV stadium choroby wskaźnik 5-letniego przeżycia waha się od 10% do <1%, a mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy. Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia – nowotwór ten częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,63:1, tj. 62% chorych to mężczyźni, 38% kobiety).

- Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu w związku z chorobą wynosi (YLL, wskaźnik surowy): ogółem 1828/100 tys. (1047,7/100 tys. kobiet, 2659,3/100 tys. mężczyzn).
- Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY, wskaźnik surowy): ogółem 1845,1/100 tys. (1058,0/100 tys. kobiet, 2683,7/100 tys. mężczyzn).

Zarejestrowane w Polsce i rekomendowane przez wytyczne kliniczne opcje terapeutyczne przeznaczone do stosowania ściśle w ocenianym wskazaniu (z uwzględnieniem mutacji aktywującej RET) – pralsetynib oraz oceniany seliperkatynib – nie są finansowane w Polsce.

EPAR i wytyczne kliniczne wskazują, że w przypadku braku dostępu do powyższego leczenia celowanego, w ocenianym wskazaniu stosowane są terapie przeznaczone dla pacjentów bez zidentyfikowanych mutacji kierujących.

W EPAR podano, że ORR w przypadku chemioterapii wynosi 5–23%, a w przypadku immunoterapii 14–21% (DoR około 16–17 miesięcy w przypadku immunoterapii). Należy jednak zaznaczyć, że wszystkie te schematy wykazały korzyść kliniczną w zakresie PFS/OS. Dane dotyczące pacjentów z NDRP z fuzją RET, mimo że są ograniczone, sugerują, że odsetek odpowiedzi na leczenie w przypadku tych schematów drugiej linii może wynosić od 6% do 38%, co jest wartością niższą niż deklarowany ORR dla seliperkatynibu. W nawiązaniu do powyższego, w badaniu LIBRETTO-001 zaobserwowano podobne wyniki w analizie wewnątrzpacjenckiej, co dostarcza dalszych informacji na temat pozornie niskiej odpowiedzi na immunoterapię i immunochemioterapię w nowotworach z fuzją RET.

Wszystkie opcje terapeutyczne określone w wytycznych jako postępowanie z wyboru (immunoterapia, związki platyny, docetaksel, pemetreksed) są finansowane w Polsce.

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 13.01.2022 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano RET (ang. *REarranged during Transfection*), czyli cel terapeutyczny wskazany w opisie leku Retevmo. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, dla których wskazaniem jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP). W wyszukiwaniu nie uwzględniono stadium choroby z opisu ocenianego wskazania.

Tabela 7. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu NDRP z ukierunkowaniem na RET

| Nazwa leku | Substancja czynna | Podmiot odpowiedzialny | Obszar terapeutyczny | Typ cząsteczki | Faza/ etap | Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LOA) | Current QLS POA | Planowana data zatwierdzenia | Droga podania | Inne informacje |
|--------------------|--------------------|---------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------|--|-----------------|------------------------------|---------------|--|
| Iclusig | ponatinib | Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. | NDRP | Mała cząsteczka | Investor Initiated | BD – 0% | - | BD | doustnie | data zakończenia badania: 08.2018 data publikacji wyników: 24.12.2019 |
| TAS0286/HM05 | TAS0286, HM05 | Otsuka Holdings Co., Ltd. | NDRP | Mała cząsteczka | Zawieszony | - | - | - | - | - |
| Nexavar | Sorafen b tosylate | Bayer AG | NDRP | Mała cząsteczka | Zawieszony | - | - | - | doustnie | - |
| Sitravatinib | sitravatin b | Mirati Therapeutics, Inc. | NDRP | Mała cząsteczka | III | 45% | 32% | BD | doustnie | Planowana data zakończenia badania: 12.2022 |
| Caprelsa | wandetanib | Sanofi | NDRP | Mała cząsteczka | Zawieszony | - | - | - | doustnie | - |
| Cabometyx/Cometriq | cabozantinib | Exelixis, Inc. | NDRP | Mała cząsteczka | III | 43% | N/A | BD | doustnie | Planowana data zakończenia badania: 30.09.2022 |
| Gavreto | pralsetinib | Blueprint Medicines Corporation | NDRP | Mała cząsteczka | Zatwierdzony | 100% | 100% | 09/2020 | doustnie | Dopuszczone do obrotu EMA - 18.11.2021 |
| Retevmo | selpercatinib | Eli Lilly and Company | NDRP | Mała cząsteczka | Zatwierdzony | 100% | 100% | 05/2020 | doustnie | Dopuszczone do obrotu przez EMA 11.02.2021 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp: 13.01.2022].

Podsumowanie:

Spośród 8 wyników wyszukiwania, które dotyczą leków celowanych na RET w NDRP, 3 leki pozostają w fazie zawieszenia (TAS0286/ HM05, Nexavar i Caprelsa), 2 są już zatwierdzone i dopuszczone do obrotu od 2021 r. (Gavreto i Retevmo). Prawdopodobieństwo dopuszczenia do obrotu różne od 0% mają jeszcze 2 inne leki, znajdujące się w fazie III, są to Sitravatinib (45%) oraz Cabometyx/Cometriq (43%). Zakończenie obu badań planowane jest na wrzesień (Cabometyx/Cometriq) i grudzień (Sitravatinib) 2022 r.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc (ICD-10: C.34) z 2020 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035 i 2040 z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań w latach 2014–2019 zaczerpniętych z Krajowego Rejestru Nowotworów. Dane dotyczyły kobiet i mężczyzn w wieku 20–85+ lat.

Tabela 8. Zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc (ICD-10: C.34) – dane KRN

| Płeć | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Kobiety | 7 322 | 7 503 | 7 729 | 7 746 | 7 800 | 8 468 |
| Mężczyźni | 14 680 | 14 459 | 14 465 | 13 796 | 13 422 | 13 801 |
| Łącznie | 22 002 | 21 962 | 22 194 | 21 542 | 21 222 | 22 269 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

Tabela 9. Prognozowana zapadalność na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc (ICD-10: C.34) – dane Globocan

| Płeć | 2020 | 2025 | 2030 | 2035 | 2040 |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Kobiety | 11 231 | 11 870 | 12 328 | 12 645 | 12 920 |
| Mężczyźni | 18 277 | 19 918 | 21 365 | 22 696 | 23 990 |
| Łącznie | 29 508 | 31 789 | 33 693 | 35 341 | 36 911 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Globocan.

Na podstawie EPAR Retsevmo założono, że 85–95% nowotworów raportowanych kodem ICD-10: C.34 stanowią przypadki niedrobnokomórkowego raka płuca, spośród których od 1% (dolna granica przedziałów w Tabela 11 i Tabela 10) do 2% (górną granicą przedziałów w Tabela 11 i Tabela 10) posiada profil molekularny zgodny ze wskazaniem Retsevmo. Założono, że 70% nowych przypadków jest diagnozowanych w stadium zaawansowanym¹⁸.

Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe (wielomian stopnia 3), charakteryzujące się najlepszym dopasowaniem do danych, które posłużyły do przeprowadzenia interpolacji liczby nowych zachorowań na NDRP na lata 2022–2026 na podstawie prognozowanych danych Globocan oraz ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na NDRP na lata 2022–2026 na podstawie historycznych danych KRN. Wyniki oszacowań przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 10. Liczba nowych zachorowań na NDRP z rearanżacją RET – ekstrapolacja z danych KRN

| Płeć | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Kobiety | 54–108 | 55–110 | 56–113 | 57–115 | 59–117 |
| Mężczyźni | 75–157 | 73–154 | 71–151 | 69–148 | 68–146 |
| Łącznie | 132–265 | 132–264 | 132–264 | 132–263 | 131–263 |

Źródło: Opracowanie własne.

¹⁸ ESMO 2014, [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)34808-2/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)34808-2/fulltext) [dostęp: 24.01.2022].

Tabela 11. Liczba nowych zachorowań na NDRP z rearanżacją RET – interpolacja z danych Globocan

| Płeć | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Kobiety | 70–141 | 71–143 | 72–144 | 73–146 | 73–147 |
| Mężczyźni | 116–232 | 118–236 | 120–239 | 121–243 | 123–246 |
| Łącznie | 187–374 | 189–378 | 191–383 | 194–387 | 196–392 |

Źródło: Opracowanie własne.

Obliczenia te posłużyły do określenia liczby nowych przypadków rocznie w latach 2023 i 2024. Z uwagi na znaczne różnice między wynikami oszacowań na podstawie danych baz KRN i Globocan przyjęto, że dolną granicę przedziału stanowiąc będzie najniższa liczebność oszacowana na podstawie bazy KRN (132 pacjentów, po zaokrągleniu 130 pacjentów), a górną najwyższa liczebność oszacowana na podstawie bazy Globocan (383 pacjentów, po zaokrągleniu 380 pacjentów). Za wariant podstawowy przyjęto średnią z wartości zaokrąglonych (255 pacjentów). Ostatecznie liczbę nowych przypadków rocznie w latach 2023 i 2024 szacuje się na 255 (130–380) osób.

Oszacowania obarczone są niepewnością związaną m.in. z odsetkiem pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia, którzy w rzeczywistości otrzymają ocenianą technologię. W analizie nie uwzględniono, że oceniana technologia stosowana będzie dopiero w drugiej lub dalszych liniach leczenia. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

Zgodnie z informacją w ChPL, leczenie należy kontynuować, dopóki u pacjenta nie wystąpi progresja choroby albo niemożliwa do zaakceptowania toksyczność. W badaniu LIBRETTO-001 mediana PFS wynosiła ok. 19 miesięcy (wartość oczekiwana PFS estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 26 miesięcy) – należy spodziewać się kumulacji pacjentów kwalifikujących się do terapii Retsevmo w kolejnych latach.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 255 (130–380).

Liczba osób leczonych rocznie: 255 (130–380).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 255 (130–380).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 130 (70–190).

Szacowana populacja w drugim roku: 400 (200–580).

W okresie stabilnym (od trzeciego roku) – około 570 (285–830) pacjentów w ciągu roku.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Oszacowana roczna liczba nowych przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca z fuzją RET w stadium zaawansowanym oszacowano na 255 (130–380) osób rocznie.

Lek stosowany jest do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji powyżej roku wyniosła w badaniu rejestracyjnym ok. 19 miesięcy (wartość oczekiwana PFS estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 26 miesięcy) – należy spodziewać się kumulacji pacjentów w następujących latach. Szacuje się, że w pierwszym roku leczonych będzie 130 (70–190) pacjentów, w drugim 400 (200–580) pacjentów. W okresie stabilnym (od trzeciego roku) liczebność populacji docelowej szacuje się na około 570 (285–830) pacjentów rocznie.

Obliczenia nie biorą pod uwagę, że Retsevmo stosowane będzie w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących selperkatynibu/Retsevmo we wskazaniu zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, u chorych, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniach 3 oraz 5 stycznia 2022 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2. 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 ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Kryteria włączenia publikacji do analizy

| | Kryterium włączenia badań | Kryterium wyłączenia badań |
|----------------|---|---|
| Populacja | Osoby dorosłe z NDRP z obecnością fuzji genu RET, które wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny | populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia |
| Interwencja | selperkatyn b/Retsevmo | 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, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i> |

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Retsevmo.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badania rejestracyjnego

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|----------------------|--------------------------|------------------|-------------------|----|----------------------|----------------------|------------------|-----|----------------------|-----------------|------------------|-----|----------------------|---------------------|-----------------|--|--|---|
| <p>Jednoramienne</p> <p>LIBRETTO-001</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Loxo Oncology, Inc</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Wieloośrodkowe; - Jednoramienne (5 kohort); - Brak zaślepienia; - Brak randomizacji; - Hipoteza statystyczna: <p>ORR≥50%, gdy selperkatynib podawany jest pacjentom z NDRP z obecnością fuzji genu RET, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na platynie (Producent uznał tę granicę za klinicznie istotną z uwagi na ograniczone możliwości leczenia w tej konkretnej chorobie).</p> <p>Szacuje się, że grupa 105 pacjentów zapewni ponad 98% mocy, by osiągnąć dolną granicę dwustronnego 95% przedziału ufności wokół szacowanego ORR przekraczającego 30%;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Okres obserwacji: <p>Data rozpoczęcia badania: 02.05.2017 r. Data zakończenia badania: 21.11.2023 r. Data międzykresowa: 21.11.2022 r.</p> <p>Mediana czasu obserwacji dla poszczególnych populacji w zależności od ocenianego punktu końcowego:</p> <p>Tabela 1. Mediana czasu obserwacji [miesiące (95% CI)]; data odcięcia 30.03.2020</p> <table border="1" data-bbox="450 938 936 1241"> <thead> <tr> <th></th> <th>PAS[^]</th> <th>IAS[#]</th> <th>SAS1[^]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS</td> <td>19,94 (16,7-23,7)</td> <td>14,26 (10,1-19,5)</td> <td>12,58 (9,9-16,7)</td> </tr> <tr> <td>PFS</td> <td>16,76 (14,7-21,9)</td> <td>13,6 (9,0-16,6)</td> <td>10,84 (9,0-14,2)</td> </tr> <tr> <td>DoR</td> <td>15,67 (12,1-18,2)</td> <td>11,99 (7,4-15,9)</td> <td>9,79 (7,0-13,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[^]PAS - podstawowy zestaw do analizy, pierwszych 105 pacjentów z fuzją genu RET, mierzalną chorobą wg RECIST 1.1, przynajmniej 1 wcześniejszą chemioterapią opartą na platynie oraz minimum jedną dawką leku, [#]IAS - wszyscy pacjenci z NDRP z fuzją genu RET spełniający kryteria PAS, zawiera w sobie PAS +</p> | | PAS [^] | IAS [#] | SAS1 [^] | OS | 19,94 (16,7-23,7) | 14,26 (10,1-19,5) | 12,58 (9,9-16,7) | PFS | 16,76 (14,7-21,9) | 13,6 (9,0-16,6) | 10,84 (9,0-14,2) | DoR | 15,67 (12,1-18,2) | 11,99 (7,4-15,9) | 9,79 (7,0-13,1) | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kobiety i mężczyźni w wieku ≥18 lat; - Zdiagnozowany zaawansowany lub przerzutowy guz lity, niedrobnokomórkowy rak płuca, z fuzją genu RET z progresją lub nietolerancją wcześniejszych terapii pierwszej linii na bazie platyny lub immunoterapii PD-1/PD-L1 lub oba; - Choroba/co najmniej jedna zmiana możliwa do oceny radiologicznej wg RECIST v1.1 lub RANO, nienapromieniana wcześniej; - Potwierdzone alteracje genu RET (fuzja); - Posiadanie archiwalnej próbki guza przed leczeniem; - Spodziewana długość życia ≥3 miesiące; - Ocena sprawności ECOG 0-2; - Zgoda na przestrzeganie konwencjonalnej i skutecznej kontroli urodzeń/ un kanie ciąży/ojcostwa podczas trwania leczenia i przez 3 miesiące po ostatniej dawce leku; - AlAT lub AspAT ≤2,5 x GGN (≤5x GGN w przypadku przerzutów do wątroby lub pierwotnego guza żółciowego); - Całkowita bilirubina ≤1,5 x GGN (≤3 x GGN w przypadku choroby obejmującej wątrobę lub choroby Gilberta); - Szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) ≥30 ml/min; - Prawidłowy stan hematologiczny: <ul style="list-style-type: none"> - Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) ≥1,0x10⁹/L niewymagająca wspomaganie czynnikiem wzrostu przez co najmniej 7 dni przed leczeniem; - Liczba płytek krwi ≥75x10⁹/L niewymagających wspomaganie transfuzją przez co najmniej 7 dni przed leczeniem; - Hemoglobina (Hb) ≥9 g/dl niewymagająca wspomaganie transfuzją lub erytropoetyny przez co najmniej 7 dni przed leczeniem. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wcześniejsze przyjmowanie inh bitorów RET; - Obecność dodatkowego czynnika onkogenego, który powodowałby oporność na leczenie selperkatynibem; - Radioterapia z ograniczonym polem napromieniania w leczeniu paliatywnym w ciągu 1 tygodnia od podania pierwszej dawki badanego leku, z wyjątkiem pacjentów poddanych napromienowaniu >30% szp ku kostnego lub z | <p>Interwencja:</p> <p>LOXO-292 (selperkatynib), doustnie, 160 mg, 2 razy dziennie w 28 dniowych cyklach</p> <p>Brak komparatora jednoramienne</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. objective response rate, ORR) – oceniany przez niezależny komitet wg kryteriów RECIST 1.1. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DoR) – liczba miesięcy od daty rozpoczęcia całkowitej lub częściowej odpowiedzi (PR lub CR), a następnie potwierdzona, do daty progresji choroby lub śmierci (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej); - Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>, PFS) – czas pomiędzy pierwszą dawką leku a wystąpieniem progresji lub śmierci; - Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) – czas pomiędzy pierwszą dawką leku a śmiercią; - Ocena jakości życia (ang. Health-Related Quality of Life, HRQoL) – zbadanie objawów związanych z chorobą i ocena jakości życia związana ze zdrowiem mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. |
| | PAS [^] | IAS [#] | SAS1 [^] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OS | 19,94 (16,7-23,7) | 14,26 (10,1-19,5) | 12,58 (9,9-16,7) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PFS | 16,76 (14,7-21,9) | 13,6 (9,0-16,6) | 10,84 (9,0-14,2) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DoR | 15,67 (12,1-18,2) | 11,99 (7,4-15,9) | 9,79 (7,0-13,1) | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---------|---|---|--------------------------|----------------|
| | pozostałych zrekrutowanych po 105. pacjencie a przed lub w dniu odcięcia, *SAS1 – inni uczestnicy badania, którzy spełniają kryteria PAS z wyjątkiem wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych. | <p>szerokim polem napromieniowania, które zakończone powinno być co najmniej 4 tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki leku;</p> <ul style="list-style-type: none"> – Objawowy pierwotny guz OUN, przerzuty, rak miękkich opon mózgowo-rdzeniowych lub nieleczona kompresja rdzenia kręgowego. <p>Wyjątek: pacjenci, u których objawy neurologiczne i obrazowanie OUN są stabilne, dawka steroidu jest stabilna przez 14 dni przed pierwszą dawką selperkatynibu i nie przeprowadzono operacji OUN ani radioterapii przez 28 dni, 14 dni w przypadku radiochirurgii stereotaktycznej (SRS);</p> <ul style="list-style-type: none"> – Klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed planowanym rozpoczęciem leczenia, wydłużenie odstępu QT skorygowanego o częstość akcji serca wg Fridericia (QTcF) >470 ms; – Niekontrolowana objawowa nadczynność lub niedoczynność tarczycy; – Niekontrolowana objawowa hiperkalcemia lub hipokalcemia; – Aktualne leczenie niektórymi silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4; – Aktualne leczenie inhibitorami pompy protonowej (PPI) -należy je przerwać na 1 lub więcej tygodni przed podaniem pierwszej dawki selperkatynibu; <p><u>Liczba pacjentów</u> Kohorta 1: 253* <u>Mediana wieku</u>: 61 lat (zakres: 23–86 lat)</p> | | |

*Data odcięcia danych: 17.06.2019 r.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Retsevmo, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf oraz protokołu badania LOXO-RET-17001 https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2005653/suppl_file/nejmoea2005653_protocol.pdf [dostęp: 28.12.2021].

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

Tabela 14. Dane o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących selperkatynibu

| Pivotal | Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|---------|---|------|-------------------------|----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|---|--------------------------|
| Tak | NCT04194944: A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small | III | Rekrutuje | Pierwsza | 17.02.2020 | 15.01.2023 | 18.08.2025 | 250 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04194944?term=selpercatinib&cond=Non+Small+Cell+Lung+Cancer&draw=2&rank=1 | Marzec 2021 ^a |

| Pivotal | Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|-----------------|---|-----------------|-------------------------------|----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|---|--|
| | Cell Lung Cancer (LIBRETTO-431) | | | | | | | | | |
| BD* | NCT04268550: Targeted Treatment for RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (A LUNG-MAP Treatment Trial) | II | Rekrutuje | Kolejna | 10.02.2020 | 28.02.2023 | 28.02.2023 | 124 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04268550?term=selpercatinib&cond=Non+Small+Cell+Lung+Cancer&draw=2&rank=2 | brak |
| BD* | NCT04819100: A Study of Selpercatinib After Surgery or Radiation in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (LIBRETTO-432) | III | Rekrutuje | Kolejna | 20.12.2021 | 31.08.2028 | 30.11.2032 | 170 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04819100?term=selpercatinib&cond=Non+Small+Cell+Lung+Cancer&draw=2&rank=3 | brak |
| Nie | NCT03157128: A Study of LOXO-292 in Participants With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-001) | I, II | Rekrutuje | Kolejna | 02.05.2017 | 21.11.2022 | 21.11.2023 | 989 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03157128?term=selpercatinib&cond=Non+Small+Cell+Lung+Cancer&draw=2&rank=4 | Sierpień 2020 ^{b,c} |
| Nie | NCT03944772: Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD) | II | Rekrutuje | Kolejna | 25.06.2019 | 28.11.2025 | 28.11.2025 | 210 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03944772?term=selpercatinib&cond=Non+Small+Cell+Lung+Cancer&draw=2&rank=5 | Luty 2020 ^d Czerwiec 2021 ^e |
| ND ^a | NCT03906331: Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation | ND ^a | Poszerzony status dostępności | Kolejna | 08.04.2019 | brak | brak | brak | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03906331?term=selpercatinib&cond=Non+Small+Cell+Lung+Cancer&draw=2&rank=6 | brak |
| Nie | NCT04280081: 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) | II | Aktywne, nie rekrutuje | Kolejna | 16.03.2020 | 25.03.2021 | 20.11.2025 | 75 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04280081?term=selpercatinib&cond=Non+Small+Cell+Lung+Cancer&draw=2&rank=7 | brak |

| Pivotal | Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|---------|---|-------|-------------------------|----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|---|-------------------------|
| Nie | NCT03899792: A Study of Oral LOXO-292 (Selpercatinib) in Pediatric Participants With Advanced Solid or Primary Central Nervous System (CNS) Tumors (LIBRETTO-121) | I, II | Rekrutuje | Kolejna | 13.06.2019 | 26.03.2023 | 26.03.2024 | 100 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03899792?term=selpercatinib&cond=Non+Small+Cell+Lung+Cancer&draw=2&rank=8 | brak |

^aSolomon BJ, Zhou CC, Drilon A, et al. Phase III study of selpercatinib versus chemotherapy ± pembrolizumab in untreated RET positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol.* 2021 Mar;17(7):763-773. doi: 10.2217/fon-2020-0935. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33150799.

^bWirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med.* 2020 Aug 27;383(9):825-835. doi: 10.1056/NEJMoa2005651. PMID: 32846061.

^cDrilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Aug 27;383(9):813-824. doi: 10.1056/NEJMoa2005653. PMID: 32846060; PMCID: PMC7506467.

^dSchmid S, Früh M, Peters S. Targeting MET in EGFR resistance in non-small-cell lung cancer-ready for daily practice? *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):320-322. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30859-9. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32027845.

^eYu HA, Goldberg SB, Le X, et al. Biomarker-Directed Phase II Platform Study in Patients With EGFR Sensitizing Mutation-Positive Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). *Clin Lung Cancer.* 2021 Nov;22(6):601-606. doi: 10.1016/j.clc.2021.06.006. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34389237.

*BD – nie odnaleziono danych.

^ND – nie dotyczy.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp 29.12.2021].

Podsumowanie:

NCT03157128 jest badaniem rejestracyjnym (LIBRETTO-001) szerzej opisanym w niniejszym raporcie. Jedno z wymienionych badań NCT03906331 ma status rozszerzonego dostępu – umożliwia pojedynczemu pacjentowi z poważną chorobą lub stanem chorobowym, który nie może wziąć udziału w badaniu klinicznym, dostęp do leku lub produktu biologicznego, który nie został zatwierdzony przez FDA; ta kategoria obejmuje również dostęp w sytuacjach nagłych. Dostęp do tego badania możliwy jest również w Polsce (Gdańsk, Warszawa).

Badanie LIBRETTO-431 jest badaniem III fazy, dwuramiennym, w którym interwencją stanowi selperkatynib a komparatorem jest pemetreksed z karboplatiną lub cisplatiną oraz z (lub bez) pembrolizumabem. Badanie to ma na celu porównanie ocenianej technologii ze standardowym leczeniem pod kątem jej efektywności oraz bezpieczeństwa wśród pacjentów z przerzutowym NDRP z fuzją genu RET. Jako jedyne z wymienionych badań dotyczy pierwszej linii leczenia. Rekrutacja odbywa się m.in. w dwóch ośrodkach w Polsce (Gdańsk, Warszawa). W Polsce (Gdańsk, Poznań, Kraków, Warszawa) rekrutacja odbywa się również do badania LIBRETTO-432, które dopiero się rozpoczęło i ma najdłuższą perspektywę – 2032 r., a dotyczy porównania selperkatynibu w odniesieniu do placebo; jest badaniem randomizowanym, potrójnie zaślepionym. Badaniu podlega populacja osób dorosłych z NDRP w stadium IB, II lub IIIA, z obecnością fuzji genu RET, po lokoregionalnej terapii z intencją wyleczenia (chirurgia lub radioterapia).

Selperkatynib wraz z osimertynibem jest przedmiotem badania NCT03944772, które dotyczy populacji osób dorosłych z zaawansowanym NDRP z mutacją EGFR po progresji choroby w wyniku wcześniejszego leczenia pierwszej linii za pomocą osimertynibu. Badanie LIBRETTO-321 jest wciąż aktywne, lecz rekrutacja nie jest już prowadzona. Badanie LIBRETTO-121 jest badaniem pediatrycznym – dotyczy populacji od 6. miesiąca życia do 21. r.ż. Dzieci należą również do populacji badania NCT04268550. Żadne z badań nie zostało jeszcze zakończone.

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 badań uwzględnionych w przeglądzie.

Badanie LIBRETTO-001

Tabela 15. Ocena jakości badania LIBRETTO-001 wg NICE

| Oceniana domena | Wynik oceny |
|--|-------------|
| Czy badanie było wieloośrodkowe? | Tak |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | Tak |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | Tak |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | Tak |
| Czy badanie było prospektywne? | Tak |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | Tak |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | Tak |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach? | Tak |

Podsumowanie:

Jakość badania LIBRETTO-001 (na podstawie dokumentu EPAR, protokołu badania oraz publikacji Drilon 2020) oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 8/8 pkt. Mimo tego, należy mieć na uwadze, że badanie to nie zawiera komparatora, co ogranicza możliwości wiarygodnego wnioskowania.

5.4.2. Opis komparatora

Badanie LIBRETTO-001 było badaniem jednoramiennym – nie zastosowano komparatora.

EPAR Retsevmo podaje, że istnieją opcjonalne schematy leczenia NDRP z fuzją genu RET po progresji po terapii opartej na związkach platyny. Obejmują one: inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych w monoterapii (pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab), chemioterapię z wykorzystaniem pojedynczego leku lub docetaksel w skojarzeniu z ramucirumabem lub nintedanibem.

Wytyczne PTOK 2019 jako drugą linię leczenia ogólnoustrojowego NDRP w stopniu IV zalecają chemioterapię (docetaksel lub pemetreksed), docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitory EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź ozymertynib u chorych poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitory ALK (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK), immunoterapię (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywną radioterapię lub postępowanie objawowe.

Wytyczne ESMO 2020 opisują leczenie drugiej linii NDRP bez zidentyfikowanych mutacji kierujących (w EPAR zaznaczono, że chorzy na NDRP z fuzją RET otrzymują aktualnie ten sam standard terapii, co chorzy bez zidentyfikowanych mutacji, z uwagi na brak terapii celowanych na RET):

- inhibitory PD-1 i PD-L1 są leczeniem z wyboru dla większości pacjentów z zaawansowanym NDRP, leczonym uprzednio (ale bez inhibitorów PD-L1, niezależnie od ekspresji PD-L1);
- docetaksel i pemetreksed;
- połączenie ramucirumabu i docetakselu po wcześniejszej chemioterapii lub immunoterapii, u pacjentów ze stopniem sprawności 0–2;
- połączenie nintedanibu i docetakselu dla pacjentów z gruczolakorakiem, który uległ progresji po wcześniejszej chemioterapii lub immunoterapii;
- połączenie paklitakselu i bewacyzumabu (nie zatwierdzone przez EMA);

- erlotynib – szczególnie dla pacjentów niekwalifikujących się do immunoterapii lub chemioterapii drugiej linii przy nieznanym statusie EGFR lub z guzem z EGFR typu dzikiego;
- terapie celowane ukierunkowane na mutacje RET mogą być rekomendowane, jeśli selperkatynib lub pralsetynib są dostępne w dalszych liniach leczenia; zachęca się do brania udziału w toczących się badaniach klinicznych.

Wytyczne ASCO z 2017 r. zalecają w drugiej linii leczenia:

- niwolumab, pembrolizumab lub atezolizumab, jeśli guz wykazuje pozytywną ekspresję PDL-1 – u pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią, którzy nie otrzymali wcześniej inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych;
- niwolumab lub atezolizumab – u pacjentów z guzami o negatywnej lub nieznannej ekspresji PDL-1 leczonych wcześniej chemioterapią;
- brakuje wystarczających danych, by w drugiej linii leczenia zarekomendować połączenie inhibitorów punktów kontrolnych lub inhibitorów punktów kontrolnych z chemioterapią;
- standardową chemioterapię opartą na związkach platyny – u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych;
- docetaksel – u pacjentów po chemioterapii, z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych;
- pemetreksed – u pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy nie otrzymali leczenia pemetreksedem w pierwszej linii lub w leczeniu podtrzymującym.

W trzeciej linii terapii wytyczne te wskazują na pemetreksed lub docetaksel – u większości pacjentów, po chemioterapii z lub bez bewacyzumabu i terapii ukierunkowanej na immunologiczne punkty kontrolne. Dla czwartej linii leczenia brakuje danych umożliwiających sformułowanie rekomendacji – pacjenci powinni rozważyć leczenie eksperymentalne, badania kliniczne lub leczenie paliatywne.

Wytyczne ASCO z 2021 r. zalecają selperkatynib lub pralsetynib, jeśli w pierwszej linii nie zastosowano terapii celowanej ukierunkowanej na RET lub standardowe leczenie oparte na wytycznych ASCO/OH, jeśli w pierwszej linii zastosowano terapię celowaną ukierunkowaną na RET.

Wytyczne refundacyjne opisane są szerzej w rozdziale 7.5 – na uwagę zasługują zwłaszcza wytyczne G-BA, które opisują terapie porównawcze dla leczenia selperkatynibem, wyróżniając przy tym trzy populacje chorych na NDRP z fuzją genu RET.

Podsumowanie:

W badaniu rejestracyjnym Retsevmo nie zastosowano komparatora, przez co ilościowe określenie korzyści klinicznych leczenia jak i rozróżnienie efektu stosowania leku od naturalnego przebiegu choroby jest niemożliwe.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Śmiertelność (drugorzędowy punkt końcowy)

Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) – definiowany jako czas od podania pierwszej dawki do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.

Jakość życia (dodatkowy punkt końcowy) – opis na podstawie protokołu badania; brak odniesienia w EPAR

Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health related quality of life, HRQoL) – zbadanie objawów związanych z chorobą i ocena jakości życia związana ze zdrowiem mierzona za pomocą EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz wypełniany jest przez pacjenta przed przyjęciem pierwszej dawki leku, przed otrzymaniem wyników oceny radiologicznej przy każdym kolejnym cyklu leczenia oraz w dniu zakończenia leczenia (EOT).

Wyleczenie

Brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem; całkowita odpowiedź na leczenie była składową ORR.

Zastępcze punkty końcowe

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR); pierwszorzędowy punkt końcowy – definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie (zniknięcie zmian nowotworowych) lub częściową odpowiedź. Ocena dokonywana była przez niezależny komitet w oparciu o RECIST v1.1.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DoR); drugorzędowy punkt końcowy – definiowany jako czas od całkowitej lub częściowej (w zależności, która pierwsza została zarejestrowana) odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub śmierci (w zależności, która była pierwsza). Ocena dokonywana przez niezależny komitet w oparciu o RECIST v1.1.

Przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS); drugorzędowy punkt końcowy – definiowany jako czas od pierwszej dawki do progresji choroby lub śmierci (bez względu na przyczynę). Ocena dokonywana przez niezależny komitet w oparciu o RECIST v1.1.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Nie dotyczy.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie jednoramienne – brak komparatora;
- Badanie prowadzone metodą otwartej próby;
- Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędnymi punktami końcowymi;
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu;
- Znaczna niejednorodność populacji włączanej do analizy bezpieczeństwa pod względem wieku, typu choroby nowotworowej, podawanej dawki, co utrudnia wiarygodną ocenę bezpieczeństwa stosowania seliperkatynibu.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Głównym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym – uniemożliwia to obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego. Oszacowania oparte na porównaniu z historyczną grupą kontrolną lub historią naturalną choroby nie byłyby wiarygodne z uwagi na brak dobrej jakości danych odnoszących się ściśle do populacji ze wskazania leku Retsevmo (pacjentów z fuzją genu RET).

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie rejestracyjne LIBRETTO-001 było badaniem jednoramiennym bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE do oceny jakości badań jednoramiennych (8/8 pkt), wnioskowanie na jego podstawie o skuteczności leczenia preparatem Retsevmo jest obarczone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora.

Oszacowanie względnego efektu leczenia jest niemożliwe bez odniesienia wyników badania chociażby do danych historycznych lub porównania ich z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwoliłyby na uzyskanie dowodów o wiarygodności porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Poziom dowodów naukowych F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków).

Skuteczność produktu leczniczego Retsevmo oceniano u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z fuzją genu RET i rakiem tarczycy z fuzją genu RET oraz u dorosłych pacjentów i młodzież z rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją w genie RET włączonych do wielośrodkowego badania klinicznego fazy 1/2 z jedną grupą leczenia prowadzonego metodą otwartej próby: badania LIBRETTO-001. To badanie było podzielone na dwie części: fazę 1 (zwiększania dawki) i fazę 2 (rozszerzania dawkowania). W fazie 1 pierwszorzędowym celem było ustalenie dawki seliperkatynibu zalecaney do stosowania w fazie 2. Celem pierwszorzędowym w fazie 2 była ocena przeciwnowotworowego działania seliperkatynibu na podstawie wartości ORR ocenianej przez niezależną komisję weryfikacyjną.

Do badania włączono pacjentów z mierzalnymi i niemierzalnymi zmianami chorobowymi określanymi według kryteriów RECIST 1.1 i obecnością zmian genu RET w guzie, u których leczenie standardowe nie powiodło się lub którzy takiego leczenia nie tolerowali. Do udziału w badaniu kwalifikowali się pacjenci z przerzutami w OUN, jeśli ich stan był stabilny, natomiast pacjenci z objawowym pierwotnym guzem OUN, przerzutami, nowotworowym zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych lub uciskiem rdzenia kręgowego byli z badania wykluczeni. Z badania wykluczono też pacjentów z potwierdzoną zmianą głównego aktywatora transformacji onkogennej innego niż RET, istotną klinicznie aktywną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, odstępem QTcF >470 milisekund.

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. Zmiany w genie RET identyfikowano w sposób prospektywny w lokalnych laboratoriach metodą sekwencjonowania następnej generacji (ang. next generation sequencing, NGS), reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. polymerase chain reaction, PCR) albo fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescence in situ hybridization, FISH). Głównymi parametrami oceny wyników dotyczących skuteczności były: całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DoR) określane przez zaślepioną niezależną komisję weryfikacyjną (ang. independent review committee, IRC) według kryteriów RECIST v1.1.

Spośród pacjentów z NDRP z fuzją genu RET leczonych wcześniej chemioterapią opartą na związkach platyny i włączonych do badania LIBRETTO-001, 218 miało możliwość pozostania pod obserwacją przez co najmniej 6 miesięcy i zostało uznanych za spełniających kryteria skuteczności. Pierwszorzędowa ocena skuteczności w NDRP z fuzją genu RET była oparta na danych pierwszych 105 spośród tych 218 rekrutowanych kolejno pacjentów. U pacjentów włączonych do badania LIBRETTO-001 potwierdzono zaawansowanego NDRP z fuzją genu RET. U większości tych pacjentów występował niepłaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca, a u jednego płaskonabłonkowy NDRP. W grupie pacjentów uwzględnionych w analizie pierwszorzędowej mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres: od 23 do 81 lat). 41,0% pacjentów stanowili mężczyźni. 52,4% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, natomiast 38,1% stanowiły osoby rasy żółtej, 4,8% osoby rasy czarnej, a 3,8% osoby pochodzenia latynoamerykańskiego. 71,4% pacjentów nigdy nie paliło tytoniu. U większości pacjentów (98%) w chwili włączenia do badania stwierdzono przerzuty, a u 80% rozpoznano IV stopień zaawansowania nowotworu. Wyniki oceny sprawności ogólnej wg kryteriów ECOG wynosiły 0–1 (98,1%) lub 2 (1,9%). U 98,1% pacjentów występowały przerzuty. 100% (n=105) pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie systemowe, przy czym mediana liczby stosowanych uprzednio schematów terapii systemowej wynosiła 3 (zakres: 1–15), a 56,2% (n=59) osób otrzymało uprzednio 3 lub więcej schematów terapii systemowej; stosowane wcześniej leczenie zawierało: inhibitor PD1/PD-L1 (55,2%), inhibitor wielokinazowy (MKI) (47,6%) i taksany (35,2%). 49,2% osób otrzymywało inne leczenie systemowe. Najczęstszym partnerem fuzyjnym było białko KIF5B (56,2%), następnie białko CCDC6 (22,9%), a najrzadziej białko NCOA4 (1,9%). Wyniki dotyczące skuteczności w leczonym wcześniej NDRP z fuzją genu RET podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 16 Wyniki badania LIBRETTO-001; kohorta 1 – NDRP z obecnością fuzji genu RET (data odcięcia danych: 30.03.2020 r.)

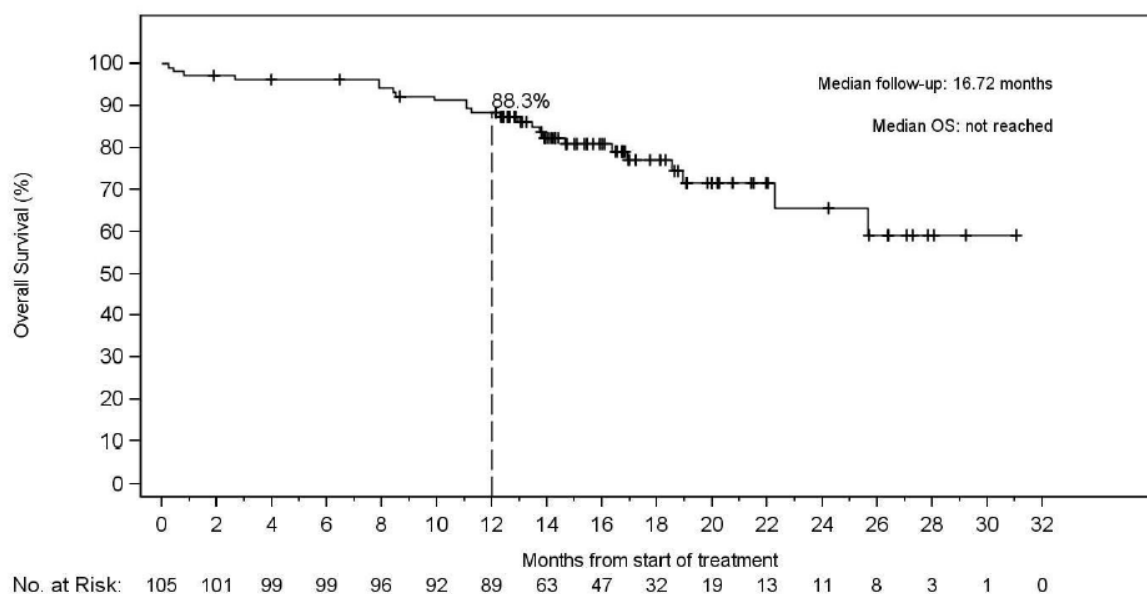
| Punkt końcowy | PAS (n=105) | IAS (n=218) | SAS1 (n=48) |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Mediana OS – Przeżycie całkowite (95% CI) [miesiące] | NE (25,7–NE) | NE (25,7–NE) | NE |
| ORR – Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (95% CI) [n (%)] | 67, (63,8), (53,9–73,0) | 124 (56,9), (50,0–63,6) | 41, (85,4), (72,2–93,9) |

| Punkt końcowy | PAS (n=105) | IAS (n=218) | SAS1 (n=48) |
|--|-----------------|-----------------|--------------|
| Mediana DoR – Czas trwania odpowiedzi (95% CI) [miesiące] | 17,51 (12,1–NE) | 17,51 (12,1–NE) | NE (12,0–NE) |
| Mediana PFS – Przeżycie wolne od progresji (95% CI) [miesiące] | 19,25 (13,9–NE) | 19,29 (16,5–NE) | NE (13,8–NE) |

NE – niemożliwe do określenia (ang. not estimable);

PAS – podstawowy zestaw do analizy, pierwszych 105 pacjentów z fuzją genu RET, mierzalną chorobą wg RECIST 1.1, przynajmniej 1 wcześniejszą chemioterapią opartą na platynie oraz min. 1 dawką leku; IAS – wszyscy pacjenci z NDRP z fuzją genu RET spełniający kryteria PAS, zawiera w sobie PAS + pozostałych zrekrutowanych po 105. pacjencie a przed lub w dniu odcięcia; SAS1 – inni uczestnicy badania, którzy spełniają kryteria PAS z wyjątkiem wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Retsevmo.

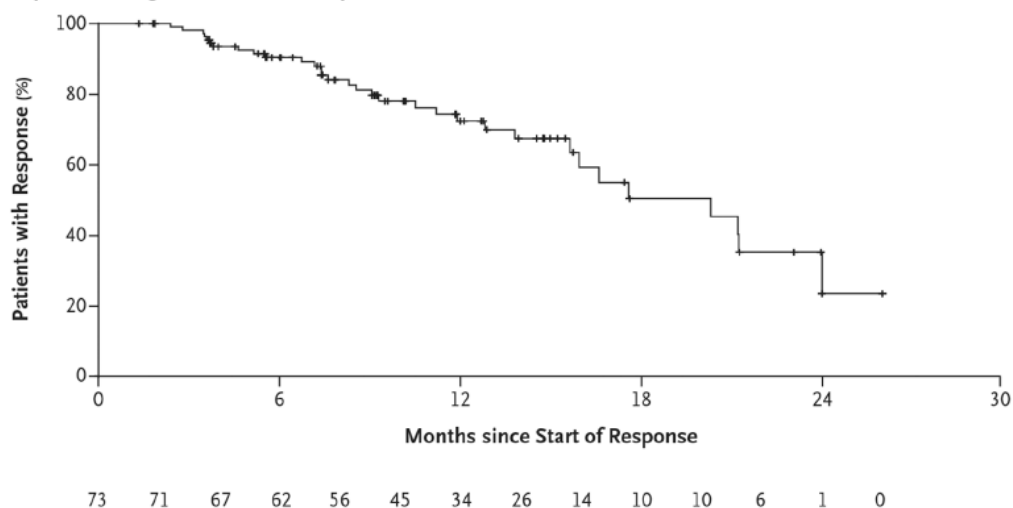


Note: + = Censored.

Figure 13. Kaplan-Meier Plot of Overall Survival – Primary Analysis Set (16 December 2019 Data cut-off)

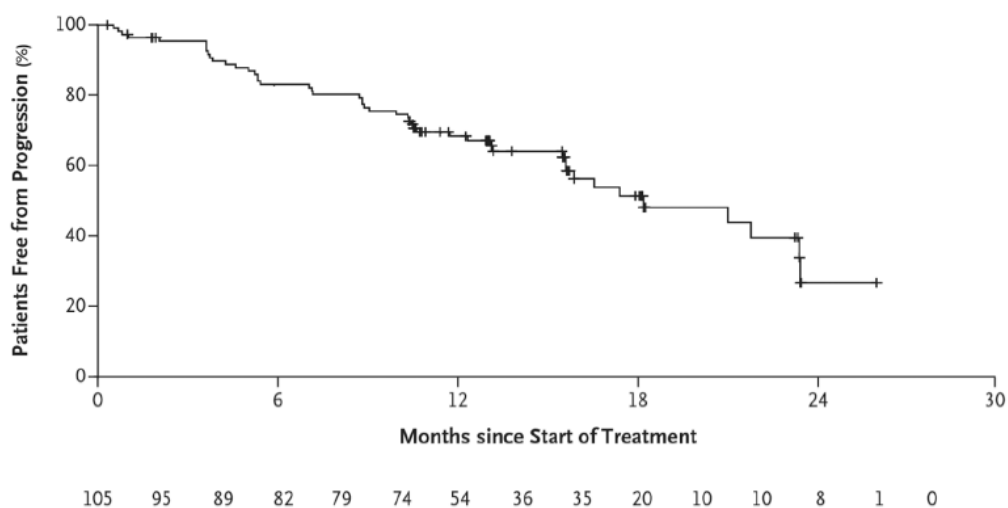
Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS), populacja PAS (data odcięcia danych: 16.12.2019 r.)

Źródło: EPAR Retsevmo.



Rysunek 2 Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu trwania odpowiedzi (DoR), populacja PAS (data odcięcia danych: 16.12.2019 r.)

Źródło: Dilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383:813-24. DOI: 10.1056/NEJMoa2005653; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2005653> [dostęp 28.12.2021].



Rysunek 3. Krzywa Kalana-Meiera dla czasu wolnego od progresji (PFS), populacja PAS (data odcięcia danych: 16.12.2019 r.)

Źródło: Dilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383:813-24. DOI: 10.1056/NEJMoa2005653; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2005653> [dostęp 28.12.2021].

Ze wstępnych danych dotyczących jakości życia, pochodzących z publikacji Minchom i in. 2021¹⁹ (zidentyfikowanej w ramach przeglądu systematycznego, jednak wykluczonej z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia), gromadzonych w badaniu LIBRETTO-001 za pomocą kwestionariusza EOTC QLQ-C30 wynika, że większość pacjentów oceniała swoją jakość życia podczas leczenia podobnie lub wyżej, w stosunku do wizyty początkowej, we wszystkich podskalach QLQ-C30 podczas kolejnych wizyt.

¹⁹ Minchom A, Tan AC, Massarelli E, et al. *Patient-Reported Outcomes with Selpercatinib Among Patients with RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase I/II LIBRETTO-001 Trial*, *Oncologist*. 2021 Sep 15; Epub ahead of print, <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/onco.13976> [dostęp: 04.01.2022].

Tabela 17. Wstępne wyniki dotyczące HRQoL pacjentów z NDRP z fuzją genu RET leczonych selperkatynibem, analiza time-to-event (data odcięcia danych: 16.12.2019 r.)

| Parametr | Subpopulacja | Brak wcześniejszego leczenia, N=39 | 1 wcześniejsza linia leczenia, N=64 | Co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia, N=136 |
|---|---------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Ogólny stan zdrowia/jakość życia | | | | |
| n | | 27 | 39 | 54 |
| Ogólny stan zdrowia w punkcie początkowym, średnia (SD) [punkty] | <i>ogólne</i> | 61,5 (23,6) | | |
| | <i>w podgrupach</i> | 60,2 (23,4) | 65,2 (23,5) | 60,4 (22,6) |
| Mediana czasu do pierwszej klinicznie znaczącej poprawy (zmiana o ≥ 10 pkt w stosunku do wartości w punkcie początkowym) w zakresie ogólnego stanu zdrowia (95% CI) [miesiące] | | 1,9 (1,9-NO*) | 3,7 (1,9-5,6) | 2,1 (1,9-NO*) |
| Odsetek pacjentów, u których wystąpiła klinicznie znacząca poprawa (zmiana o ≥ 10 pkt w stosunku do wartości w punkcie początkowym) w zakresie ogólnego stanu zdrowia [% (n/n)] | | 66,7 (18/27) | 64,1 (25/39) | 61,1 (33/54) |
| Funkcjonowanie fizyczne | | | | |
| n | | 27 | 39 | 54 |
| Funkcjonowanie fizyczne w punkcie początkowym, średnia (SD) [punkty] | <i>ogólne</i> | 75,9 (22,2) | | |
| | <i>w podgrupach</i> | 72,6 (24,1) | 79,8 (21,0) | 76,1 (18,8) |
| Mediana czasu do pierwszej klinicznie znaczącej poprawy (zmiana o ≥ 10 pkt w stosunku do wartości w punkcie początkowym) w zakresie funkcjonowania fizycznego (95% CI) [miesiące] | | 3,7 (1,9-NO*) | NO | 5,6 (3,7-NO*) |
| Odsetek pacjentów, u których wystąpiła klinicznie znacząca poprawa (zmiana o ≥ 10 pkt w stosunku do wartości w punkcie początkowym) w zakresie funkcjonowania fizycznego [% (n/n)] | | 55,6 (15/27) | 41,0 (16/39) | 48,2 (26/54) |
| Duszność | | | | |
| n | | 27 | 39 | 54 |
| Duszność, średnia (SD) [punkty] | <i>ogólne</i> | 31,3 (30,3) | | |
| | <i>w podgrupach</i> | 28,4 (33,0) | 23,1 (27,7) | 37,7 (28,3) |
| Mediana czasu do pierwszej klinicznie znaczącej poprawy (zmiana o ≥ 10 pkt w stosunku do wartości w punkcie początkowym) w zakresie odczuwania duszności (95% CI) [miesiące] | | NO* | NO* | 3,4 (1,9-5,8) |
| Odsetek pacjentów, u których wystąpiła klinicznie znacząca poprawa (zmiana o ≥ 10 pkt w stosunku do wartości w punkcie początkowym) w zakresie odczuwania duszności [% (n/n)] | | 48,1 (13/27) | 33,3 (13/39) | 61,1 (33/54) |
| Ból | | | | |
| n | | 27 | 39 | 54 |
| Ból, średnia (SD) [punkty] | <i>ogólne</i> | 29,4 (28,5) | | |
| | <i>w podgrupach</i> | 32,1 (28,1) | 26,5 (33,3) | 28,4 (28,7) |
| Mediana czasu do pierwszej klinicznie znaczącej poprawy (zmiana o ≥ 10 pkt w stosunku do wartości w punkcie początkowym) w zakresie odczuwania bólu (95% CI) [miesiące] | | 1,9 (1,8 – NO*) | NO | 9,3 (1,9 – NO*) |

| Parametr | Subpopulacja | Brak wcześniejszego leczenia, N=39 | 1 wcześniejsza linia leczenia, N=64 | Co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia, N=136 |
|--------------------|---|------------------------------------|-------------------------------------|--|
| | Odsetek pacjentów, u których wystąpiła klinicznie znacząca poprawa (zmiana o ≥ 10 pkt w stosunku do wartości w punkcie początkowym) w zakresie odczuwania bólu [% (n/n)] | 63,0 (17/27) | 46,2 (18/39) | 50,0 (27/54) |
| Nudności i wymioty | | | | |
| | n | 27 | 39 | 54 |
| | Nudności i wymioty, średnia (SD) [punkty] | 8,8 (17,1) | | |
| | <i>ogólne</i> | | | |
| | <i>w podgrupach</i> | 9,9 (18,6) | 8,1 (17,5) | 11,1 (16,8) |
| | Odsetek pacjentów, u których wystąpiła klinicznie znacząca poprawa (zmiana o ≥ 10 pkt w stosunku do wartości w punkcie początkowym), w zakresie odczuwania nudności i wymiotów [% (n/n)] | BD | BD | BD |

NO – nie osiągnięty; BD – brak danych w analizie time-to-event; data odcięcia danych: 16.12.2019 r.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Minchom A, Tan AC, Massarelli E, et al. *Patient-Reported Outcomes with Selpercatinib Among Patients with RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase I/II LIBRETTO-001 Trial*, *Oncologist*. 2021 Sep 15; Epub ahead of print, <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/onco.13976> [dostęp: 04.01.2022] oraz suplementu do Minchom A, Tan AC, Massarelli E, et al. *Patient-Reported Outcomes with Selpercatinib Among Patients with RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase I/II LIBRETTO-001 Trial*, *Oncologist*. 2021 Sep 15; Epub ahead of print, <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fonco.13976&file=onco13976-sup-0001-Tables.pdf>

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się ze skali ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia, podskal oceniających stan funkcjonalny oraz objawy chorobowe – każda oceniana od 0 do 100 pkt. Do interpretacji uzyskanych wyników w zakresie klinicznie znaczących wartości autorzy pracy zastosowali opublikowane progi dla znaczenia klinicznego (funkcjonowanie fizyczne (<83 pkt), funkcjonowanie emocjonalne (<71 pkt), funkcjonowanie społeczne i pełnienie ról społecznych (<58 pkt), funkcje poznawcze (<75 pkt); w skali objawowej: nudności i wymioty (>8 pkt), zmęczenie (>39 pkt), ból (>25 pkt), biegunka/duszności/problemy finansowe (>17 pkt), utrata apetytu/bezsenność/zaparcia (>50))²⁰. Zmiana o co najmniej 10 pkt w stosunku do wartości w punkcie początkowym została przez autorów uznana za klinicznie istotną różnicę²¹.

Z 5 podskal funkcjonalnych tylko f. fizyczne osiągnęło w punkcie początkowym obserwacji klinicznie znaczącą wartość (<83 pkt), oznaczającą ograniczenie codziennego życia pacjenta, powód do zmartwień pacjenta i/lub jego partnera lub rodziny, albo konieczność pomocy lub opieki w ocenianym aspekcie. W skali objawowej jedynie duszność (>17 pkt), ból (>25 pkt) oraz nudności i wymioty (>8 pkt) przekroczyły ten klinicznie znaczący próg, osiągając w całej badanej populacji, następujące wartości – odpowiednio średnia(SD): 31,3 (30,3) pkt; 29,4 (28,5) pkt oraz 8,8 (17,1). Polepszenie jakości życia związanej z wymienionymi wyżej parametrami uwzględniono w Tabeli 17.

Podsumowanie:

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

Mediana OS dla populacji PAS w momencie odcięcia danych (16.12.2019 r. – przy medianie obserwacji wynoszącej 16,72 miesiąca oraz 30.03.2020 r.) nie została osiągnięta. Po 12 miesiącach leczenia OS=88,3%.

Z informacji zawartych w EPAR wynika, że ORR dla chemioterapii (jako opcji alternatywnej) waha się między 5–23%, a przy immunoterapii między 14-21% (DoR ok. 16–17 miesięcy), przy czym każdy z tych schematów wykazał kliniczne korzyści w zakresie PFS/OS. Dotychczasowe wyniki badania LIBRETTO-001 wskazują, że ORR w populacji PAS wynosi 63,8% (mediana DoR=17,51 miesiąca) i 56,9% w populacji IAS (mediana DoR=17,51 miesiąca).

Ze względu na rzadkość występowania fuzji RET wśród pacjentów z NDRP, rzetelne badanie wpływu prognostycznego tych fuzji pozostaje wyzwaniem. Dostępne bazy danych są wg badaczy zbyt ograniczone, by

²⁰ Giesinger JM, Loth FLC, Aaronson NK, et al. *EORTC Quality of Life Group. Thresholds for clinical importance were established to improve interpretation of the EORTC QLQ-C30 in clinical practice and research*. *J Clin Epidemiol*. 2020 Feb;118:1-8.

²¹ Minchom A, Tan AC, Massarelli E, et al. *Patient-Reported Outcomes with Selpercatinib Among Patients with RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase I/II LIBRETTO-001 Trial*, *Oncologist*. 2021 Sep 15; Epub ahead of print, <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/onco.13976> [dostęp: 04.01.2022].

odzwierciedlić rzeczywiste dane. Hess i in.²² (2021) podjęli się próby porównania populacji RET+ i RET-. Z bazy CGDB (Flatiron-Foundation Medicine Clinico-Genomics database; 2 mln pacjentów onkologicznych z USA), wyróżniono populację RET+ (n=46, tj. 0,8% chorych na NDRP) oraz RET- (n=5 761), lecz zidentyfikowane ograniczenia (tj. mała liczebność próbki i niepełne dane medyczne (dot. m.in. chorób współistniejących, stopnia zaawansowania guza, podtypu histologicznego) w znaczący sposób zwiększają niepewność wnioskowania w tym badaniu.

Brak grupy kontrolnej i randomizacji znacznie ograniczają interpretację danych dot. jakości życia oraz skuteczności przedmiotowej technologii. Ograniczeniem jest również zbyt krótki okres obserwacji – badanie wciąż trwa. Wnioskowanie o obecności bądź braku efektu leczenia oraz przybliżone jego oszacowanie na podstawie porównania wyników badania LIBRETTO-001 z danymi historycznymi lub z naturalnym przebiegiem choroby byłoby obciążone znaczną niepewnością.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Do populacji bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym włączeni byli wszyscy pacjenci leczeni selperkatynibem (n=746), a wydzielona populacja z NDRP liczyła 345 pacjentów w momencie odcięcia danych – 30.03.2020 r.

W ogólnej populacji bezpieczeństwa większość leczonych pacjentów (99,2%) doświadczyła co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (TEAE), różnego stopnia, niezależnie od związku z badaniem lekiem, a większość pacjentów (92,5%) miała co najmniej 1 TEAE, które badacz przypisał jako związane z selperkatynibem. Ponad połowa pacjentów (59,7%) doświadczyła zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego – 32% (n=239) uznano za związane z lekiem. Najczęściej były to: nadciśnienie (12,5%, n=93), zwiększona aktywność AIAT (8%, n=60) oraz AspAT (6,3%, n=47) oraz wydłużony odcinek QT na EKG (2,8%, n=21). Pozostałe mniej liczne przypadki to: krwotok, zmęczenie, ból głowy, wysypka, zaparcie, mdłości, ból brzucha oraz wymioty. Około 35% całej populacji doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych, a 8,3% z nich uznano za zaistniałe w wyniku leczenia.

Dziewięć zdarzeń niepożądanych doprowadziło do dyskontynuacji leczenia u więcej niż jednego pacjenta:

- wzrost aktywności AIAT i sepsa (po 3 pacjentów; 0,4%);
- wzrost aktywności AspAT, niewydolność serca, nadwrażliwość na lek, zmęczenie, wysięk osierdziowy, zapalenie płuc i małopłytkowość (po 2 pacjentów; 0,3%).

U 251 pacjentów (33,6%) zredukowano dawkę leku z powodu zdarzeń niepożądanych, tj.:

- wzrost aktywności AIAT (n=53; 7,1%);
- wzrost aktywności AspAT (n=48; 6,4%);
- zmęczenie (n=20; 2,7%);
- wydłużenie odcinka QT (n=19; 2,5%);
- nadwrażliwość na lek (n=17; 2,3%).

Dawkowanie leku przerwano u 334 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, tj.:

- wzrost aktywności AIAT (n=42; 5,6%);
- wzrost aktywności AspAT i nadciśnienie (po n=37; 5%);
- krwotok (n=24; 3,2%);
- gorączka (n=20; 2,7%);
- wydłużenie odcinka QT (n=16; 2,1%).

W całej populacji 104 pacjentów zmarło do momentu odcięcia danych (56 w populacji z NDRP). W większości przypadków (67,3%, n=70) zgon następował na skutek progresji choroby, u 24% (n=25) na skutek zdarzeń niepożądanych i u 8,6% (n=9) z innych przyczyn. 103 pacjentów (99%) zmarło podczas stosowania leku lub w ciągu 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki. Choć populacja jest niezbyt liczna, by wysuwać precyzyjne wnioski, to zauważalny jest fakt, że odsetek zgonów jest wyższy wśród pacjentów z NDRP (~54%, 55/103) niż z rakiem tarczycy (27%, 28/103).

²² Hess, L.M., Han, Y., Zhu, Y.E. et al. *Characteristics and outcomes of patients with RET-fusion positive non-small lung cancer in real-world practice in the United States*. BMC Cancer 21, 28 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07714-3>, <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-07714-3> [dostęp 30.12.2021].

Działania niepożądane wg ChPL Retsevmo

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi wśród całej badanej populacji (n=746), nie tylko chorych z NDRP, były nadciśnienie tętnicze (0,9%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (1,6%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) (1,6%). Produkt Retsevmo na stałe zaprzestano podawać ze względu na wystąpienie działań niepożądanych związanych z leczeniem u 6,0% pacjentów, niezależnie od przypisywanego związku przyczynowoskutkowego. Do działań niepożądanych powodujących trwałe zaprzestanie podawania produktu (u 2 lub większej liczby pacjentów) należały: zwiększenie aktywności AIAT (0,4%), zwiększenie aktywności AspAT (0,3%), nadwrażliwość (0,4%) i trombocytopenia (0,3%).

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawia Tabela 18.

Tabela 18. Niepożądane działania leku u pacjentów otrzymujących selperkatynib w monoterapii (LIBRETTO-001) według ChPL

| Klasyfikacja układów i narządów | Działanie niepożądane leku | Selperkatynib (N=746) | |
|---|---|--|---|
| | | Objawy toksyczności wszystkich stopni (%) | Objawy toksyczności stopnia 3., 4. (%) |
| Zaburzenia układu immunologicznego ^a | Często Nadwrażliwość ^c | 5,2 | 1,7* |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często Zmniejszenie łaknienia (apetytu) | 14,1 | 0,1* |
| Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo często Ból głowy ^c Zawroty głowy ^c | 24 14,6 | 1,5* 0,1* |
| Zaburzenia serca | Bardzo często Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym ^c | 18,1 | 4,0 |
| Zaburzenia naczyniowe | Bardzo często Nadciśnienie tętnicze ^c | 37,4 | 19,4 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często Ból brzucha ^c Biegunka ^c Nudności Wymioty Zaparcie Suchość w jamie ustnej ^c | 25,5 39,0 23,5 16,2 27,1 40,3 | 1,9* 3,5* 0,7* 0,9* 0,5* 0 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Bardzo często Wysypka ^c | 28,7 | 0,7* |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często Gorączka Zmęczenie ^c Obrzęk ^c | 14,3 38,2 38,7 | 0,1* 2,3* 0,5* |
| Badania diagnostyczne ^b | Bardzo często Zwiększenie aktywności AIAT Zwiększenie aktywności AspAT Zmniejszenie liczby płytek krwi Zmniejszenie liczby limfocytów Zmniejszenie stężenia magnezu Zwiększenie stężenia kreatyniny | 49,5 55,0 34,5 46,2 25,6 39,1 | 10,6 9 3,0 16,1 0,5 1,2 |

| Klasyfikacja układów i narządów | Działanie niepożądane leku | Selperkatynib (N=746) | |
|------------------------------------|--|---|--|
| | | Objawy toksyczności wszystkich stopni (%) | Objawy toksyczności stopnia 3., 4. (%) |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często Krwotoki ^d | 16,6 | 2,4 |

^aReakcje nadwrażliwości charakteryzowały się występowaniem wysypki grudkowo-plamistej często poprzedzonej gorączką z towarzyszącymi bólami stawów/mięśni w pierwszym cyklu leczenia pacjenta (zazwyczaj w dniach 7-21).

^bNa podstawie ocen laboratoryjnych. Uwzględniono tylko pacjentów z wynikiem początkowym i co najmniej jednym wynikiem uzyskanym po wyniku początkowym.

^cTerminy zbiorcze

^dDodatkowa charakterystyka, patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

*Uwzględnia ty ko działanie niepożądane stopnia 3.

Źródło: ChPL Retsevmo [dostęp 30.12.2021].

Komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Retsevmo

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), na dzień 28.12.2021 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Retsevmo.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Retsevmo oznaczony jest 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.

Szczegółowe zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu, udzielonego w procedurze dopuszczenia warunkowego:

- 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 pemetreksedem 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.

Zgodnie z informacjami w bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), na dzień 28.12.2021 r., nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Retsevmo. W USA lek zarejestrowany jest pod nazwą RETEVMO. Może on powodować poważne działania niepożądane, w tym toksyczność wątroby, wysokie ciśnienie krwi, zmiany rytmu serca spowodowane wydłużeniem czynności elektrycznej serca (wydłużenie odstępu QT), krwawienie, reakcje alergiczne, zaburzenia gojenia się ran i uszkodzenie nienarodzonego dziecka. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zmiany w badaniach laboratoryjnych (w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie poziomu cukru we krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek i płytek krwi, zmniejszenie poziomu białka, zmniejszenie stężenia wapnia, zwiększenie całkowitego cholesterolu, zwiększenie stężenia kreatyniny i zmniejszenie stężenia sodu) suchość w ustach, biegunka, wysokie ciśnienie krwi, zmęczenie, obrzęk, wysypka i zaparcia.

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO, na dzień 28.12.2021 r., odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych. Najczęściej odnotowywano:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania leków (118) w tym m.in. zmęczenie (26), śmierć (21), gorączka (20);
- zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (87), w tym m.in. zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (18), wzrost aminotransferazy alaninowej (18), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (12);
- zaburzenia żołądka i jelit (74), w tym m. in. biegunka (21), suchość w ustach (17), zaparcia (10);
- zaburzenia naczyniowe (46), w tym nadciśnienie (36);
- zaburzenia układu nerwowego (43), w tym m.in. ból głowy (12), parestezje (5).

W bazę EudraVigilance, na dzień 31.12.2021 r. odnotowano zgłoszenia dot. stosowania Retsevmo u 22 pacjentów (47 przypadków, w tym 18 ciężkich). Najczęściej odnotowywane przypadki działań niepożądanych to (w nawiasach podano wartość dla działań ciężkich): zaburzenia żołądka i jelit – 6 (3), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania leków – 6 (3), zaburzenia w badaniach diagnostycznych – 6 (1), zaburzenia naczyniowe – 5 (2), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) – 4, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – 3 (2), zaburzenia metabolizmu i odżywiania – 3 (1), zaburzenia układu odpornościowego oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (po 2 działania ciężkie), zaburzenia układu nerwowego oraz krwionośnego i limfatycznego – po 2 (w tym po 1 ciężkim), zaburzenia wątrobowo-żółciowe oraz infekcje i infestacje – po 2, oraz pojedyncze zgłoszenia zaburzeń oka oraz nerek i dróg moczowych.

Podsumowanie:

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania LIBRETTO-001 wykazała, że wśród osób stosujących interwencję 99,2% pacjentów zgłaszało zdarzenia niepożądane, a zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłaszało 92,5% pacjentów ogółem. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 35,1% badanych. Odsetek pacjentów, u których przerwano (interruption) leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 44,8% badanej populacji bezpieczeństwa. U 45 uczestników (6,0%) przedwcześnie zakończono (discontinuation) leczenie selperkatynibem.

Większość zdarzeń niepożądanych związana była z zaburzeniami naczyniowymi oraz zaburzeniami w wynikach badań diagnostycznych.

Niekontrolowany projekt badania rejestracyjnego oraz krótki czas ekspozycji badanych na leczenie (mediana=11,07 miesiąca) nie pozwalają na wyraźne rozróżnienie między naturalnymi objawami choroby nowotworowej a zdarzeniami niepożdanymi związanymi z ocenianą technologią, dodatkowo ograniczając precyzyjną ocenę profilu bezpieczeństwa selperkatynibu. Populacja bezpieczeństwa charakteryzuje się również dużą różnorodnością pomiędzy subpopulacjami pod względem wieku (min. 15, max 90 lat), rodzaju choroby nowotworowej (NDRP, rak tarczycy) oraz otrzymanej dawki leku (20 mg/1x dziennie do 240 mg/2x dziennie), co również wpływa na jakość wnioskowania.

Wymienione w ChPL działania niepożądane mogą wpływać na jakość życia. Dane literaturowe wskazują, że najczęstsze objawy przy NDRP obejmują kaszel, ból w klatce piersiowej i duszność, z których wszystkie mają istotny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem. Duszność, zmęczenie, bezsenność i ból zgłaszane były jako najcięższe objawy choroby wśród osób z NDRP, które wypełniały QLQ-C30 we wcześniejszych badaniach – nie dotyczących selperkatynibu²³. Mimo, że wstępne wyniki badania jakości życia u pacjentów leczonych selperkatynibem wykazują stabilizację lub polepszenie oceny stanu zdrowia w czasie leczenia, to z uwagi na brak grupy kontrolnej oraz zbyt krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu LIBRETTO-001, wnioskowanie i interpretacja danych jest bardzo ograniczona.

Profil zgłaszanych w FDA, EudraVigilance i VigiAccess działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania LIBRETTO-001 wykazała, że wśród osób stosujących interwencję 99,2% pacjentów zgłaszało zdarzenia niepożądane, a zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłaszało 92,5% pacjentów ogółem. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 35,1% badanych. Odsetek pacjentów, u których przerwano (interruption) leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 44,8%

²³ Minchom A, Tan AC, Massarelli E i in. (2021), <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/onco.13976> [dostęp: 04.01.2022].

badanej populacji bezpieczeństwa. U 45 uczestników (6,0%) przedwcześnie zakończono (discontinuation) leczenie selperkatynibem.

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

Mediana OS dla populacji PAS w momencie odcięcia danych nie została osiągnięta. Po 12 miesiącach leczenia OS=88,3%.

Dotychczasowe wyniki badania LIBRETTO-001 wskazują, że ORR w populacji PAS wynosi 63,8% (mediana DoR=17,51 miesiąca) i 56,9% w populacji IAS (mediana DoR=17,51 miesiąca).

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację wyników dot. jakości życia oraz skuteczności ocenianej technologii. Ograniczeniem jest również zbyt krótki okres obserwacji – badanie wciąż trwa. Wnioskowanie o obecności bądź braku efektu leczenia oraz przybliżone jego oszacowanie na podstawie porównania wyników badania LIBRETTO-001 z danymi historycznymi lub z naturalnym przebiegiem choroby byłoby obciążone znaczną niepewnością.

Niekontrolowany projekt badania rejestracyjnego oraz krótki czas ekspozycji badanych na leczenie (mediana=11,07 miesiąca) nie pozwalają na wyraźne rozróżnienie między naturalnymi objawami choroby nowotworowej a zdarzeniami niepożądanymi związanymi z ocenianą technologią, dodatkowo ograniczając precyzyjną ocenę profilu bezpieczeństwa selperkatynibu.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 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 i komparatora

7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: „Zalecana dawka produktu leczniczego Retsevmo wyliczona na podstawie masy ciała to: mniej niż 50 kg: 120 mg dwa razy na dobę; 50 kg lub więcej: 160 mg dwa razy na dobę.”
- Oceniane wskazanie dotyczy osób dorosłych, w związku z czym przyjęto dla nich dawkę wyliczoną dla masy ciała 50 kg lub więcej.
- Zgodnie z ChPL uwzględniono możliwość obniżenia dawki leku ze 160 mg do 120 mg lub 80 mg lub 40 mg dwa razy na dobę: „W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może być konieczne przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki produktu.”
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Retsevmo, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Cena produktu leczniczego Retsevmo pochodzi z bazy EURIPID. Na czas pobierania danych z bazy EURIPID, tj. 11.01.2021 r., dane o cenie Retsevmo były dostępne dla [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 dnia 21.01.2022 r., wynoszącego [redacted] (Tabela nr 014/A/NBP/2022).

7.2.2. Wyniki

Tabela 19. Oszacowanie kosztów terapii 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 leczniczym 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

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.
- Założono, że lek będzie przyjmowany zgodnie z zalecaną dawką 160 mg dwa razy na dobę wg ChPL Retsevmo.
- Koszty leku oszacowano zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale „Oszacowanie kosztów terapii i komparatora”. Cena produktu leczniczego Retsevmo pochodzi z bazy EURIPID.
- Nie uwzględniano innych kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. [redacted], 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: C34 – 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 IAS

| Punkt czasowy | | Prawdopodobieństwo PFS | | |
|---------------|------|------------------------|---------------------|---------------------|
| Miesiące | Lata | % | Dolna granica 95%CI | Górna granica 95%CI |
| 0 | 0,00 | 100% | 100% | 100% |
| 6 | 0,50 | 84% | 79% | 89% |
| 12 | 1,00 | 70% | 62% | 76% |

| Punkt czasowy | | Prawdopodobieństwo PFS | | |
|---------------|------|------------------------|---------------------|---------------------|
| Miesiące | Lata | % | Dolna granica 95%CI | Górna granica 95%CI |
| 16,5 | 1,38 | – | 50% | – |
| 18 | 1,50 | 54% | 44% | 63% |
| 19,3 | 1,61 | 50% | – | – |
| 24 | 2,00 | 44% | 32% | 55% |

Źródło: EPAR Retsevmo.

Tabela 21. Dane wejściowe

| Założenie | Wartość | Źródło |
|--|---------|--|
| Dawka selperkatyn bu na podanie [mg] | 160 | ChPL Retsevmo |
| Cykl leczenia selperkatynibem [dn] | 1 | ChPL Retsevmo |
| Liczba podań w cyklu leczenia selperkatynibem | 2 | ChPL Retsevmo |
| Liczba cykli leczenia selperkatynibem w roku | 365 | ChPL Retsevmo |
| Dawka roczna selperkatyn bu [mg] | 116 800 | Oszacowanie własne na podstawie danych z ChPL Retsevmo |
| Średnia cena za 1 jednostkę selperkatynibu [PLN] | | Baza EURIPID |
| Próg opłacalności (3 x PKB) [PLN] | 166 758 | GUS |

Źródło: Opracowanie własne.

7.3.3. Wyniki

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

Tabela 22. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny

| Wariant | Interwencja [LY] | Hipotetyczny komparator [LY] | LYG |
|--------------------------------------|------------------|------------------------------|-------------|
| Optymistyczny (górną granicą 95% CI) | 2,98 | 0 | 2,98 |
| Oczekiwany | 2,16 | 0 | 2,16 |
| Pesymistyczny (dolną granicą 95% CI) | 1,71 | 0 | 1,71 |

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=2,16 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, wynoszącą 166 758 PLN.

Tabela 25. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów

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

Źródło: Opracowanie własne.

Podsumowanie:

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

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

- w wariancie oczekiwanym: 2,16 LYG;
- w wariancie optymistycznym: 2,98 LYG (górną granicę 95% CI);
- w wariancie pesymistycznym: 1,71 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 ██████████ w horyzoncie dożywnim i ██████████.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ██████████ w horyzoncie dożywnim ██████████.

██████████.

██████████.

7.4 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Retsevmo w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono przegląd medycznej bazy informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 04.01.2022 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Retsevmo, Retevmo, selpercatinib, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA 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/>
- Niderlandy – <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 ramach przeglądu bazy Medline zidentyfikowano 1 analizę wpływu na budżet. W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego odnaleziono 2 analizy ekonomiczne użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis, CUA) i jedną ocenę podsumowania kosztów leczenia selperkatynibem. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

| Organizacja, rok | Metodyka | Porównanie | Wynik analizy |
|---|---|--|---|
| <p>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2021, https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10618/documents/final-appraisal-determination-document, https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10618/documents/com-mittee-papers-2, https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10618/documents/com-mittee-papers</p> | <p>Populacja: dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.</p> <p>Typ analizy: CUA (model typu „partitioned survival”, z trzema stanami zdrowia: brak progresji, progresja i śmierć).</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego National Health Service i Personal Social Services.</p> <p>Horyzont: 25 lat, przy uwzględnieniu tygodniowych cykli.</p> <p>Dyskontowanie: 3,5%/rok (koszty i wyn ki).</p> <p>Źródło danych klinicznych: badanie rejestracyjne LIBRETTO-001 oraz metaanaliza sieci (ang. Network meta-analysis, NMA) przeprowadzona przez sponsora.</p> <p>Próg opłacalności: 30 tys. GBP i 50 tys. GBP jako dla interwencji w końcowym okresie życia.</p> <p>Dostępne podsumowanie raportu farmakoekonomicznego przy rekomendacji refundacyjnej NICE.</p> | <p>Selperkatynib vs. docetaksel</p> <p>Selperkatynib vs. docetaksel + nintedanib</p> | <p><u>Oszacowanie wnioskodawcy:</u> Analiza podstawowa: <i>Selperkatynib vs. docetaksel</i> ICER: 55 119 GBP/QALY (≈301 269 PLN*/QALY); <i>Selperkatynib vs. docetaksel + nintedanib</i> ICER: 48 800 GBP/QALY (≈266 731 PLN*/QALY).</p> <p>Brak dostępnych wyników dotyczących inkrementalnego efektu zdrowotnego oraz inkrementalnego kosztu.</p> <p><u>Oszacowanie NICE:</u> <i>Selperkatynib vs. docetaksel</i> ICER: 76 210 GBP/QALY (≈416 549 PLN*/QALY); <i>Selperkatynib vs. docetaksel + nintedanib</i> ICER: 71 978 GBP/QALY (≈393 417 PLN*/QALY).</p> <p>Brak dostępnych wyników dotyczących inkrementalnego efektu zdrowotnego oraz inkrementalnego kosztu.</p> <p><u>Dodatkowe oszacowania:</u> Firma przedstawiła również analizy scenariuszy z wykorzystaniem skorygowanych krzywych PFS do obliczenia kosztu selperkatynibu. Uzyskane wartości ICER wyniosły od 54 006 do 59 540 GBP/QALY (≈295 186–325 434 PLN*/QALY) w porównaniu z samym docetaksem oraz od 47 577 do 53 659 GBP/QALY (≈260 046–293 289 PLN*/QALY) w porównaniu z docetaksem i nintedanibem.</p> <p>ERG (ang. Evidence Review Group) wprowadził jedną zmianę do scenariusza podstawowego, modelując koszty selperkatynibu w oparciu o czas do dyskontynuacji leczenia (ang. time-to-treatment discontinuation, TTD), a nie PFS (wyniki przedstawiono wyżej).</p> <p>Komitet był świadomy, że modelowanie kosztu selperkatynibu w oparciu o TTD, a nie PFS, było kluczowym czynnikiem wpływającym na efektywność kosztową</p> |

| Organizacja, rok | Metodyka | Porównanie | Wynik analizy | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|----------------------------------|---|--|------------------|--|------------------|---|------------------|--|------------------|---|------------------|--|------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------------|--|------------------|---------------------------|------------------|
| | | | i powtórzył swoją opinię, że koszt selperkatynibu powinien być oparty na TTD, a nie na PFS. W związku z tym Komitet stwierdził, że najbardziej wiarygodne wartości ICER byłyby zbliżone do tych, oszacowanych przez ERG. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Scottish Medicines Consortium, SMC, 2021, Szkocja, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6426/selpercatinib-retsevmo-final-october-2021-for-website.pdf</p> | <p>Populacja: dorośli pacjenci z niepłaskonabłonkowym zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy otrzymali co najmniej jedną linię wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny (tj. druga linia +).</p> <p>Typ analizy: CUA (model typu „partitioned survival”, z trzema stanami zdrowia: brak progresji, progresja i śmierć).</p> <p>Perspektywa: płatnik publiczny National Health Service Scotland.</p> <p>Horyzont: 25 lat, przy uwzględnieniu tygodniowych cykli.</p> <p>Dyskontowanie: b.d.</p> <p>Źródło danych klinicznych: badanie rejestracyjne LIBRETTO-001 oraz metaanaliza sieci (ang. Network meta-analysis, NMA) przeprowadzona przez sponsora.</p> <p>Próg opłacalności: b.d.</p> <p>Dostępne podsumowanie raportu farmakoekonomicznego przy rekomendacji refundacyjnej SMC.</p> | <p>Selperkatynib vs. docetaksel</p> <p>Selperkatynib vs. docetaksel + nintedanib</p> | <p><u>Oszacowanie wnioskodawcy:</u></p> <p>Analiza podstawowa: <i>Selperkatynib vs. docetaksel</i> ICER: 72 710 GBP/QALY (~397 418 PLN*/QALY); <i>Selperkatynib vs. docetaksel + nintedanib</i> ICER: dane objęte tajemnicą przedsiębiorstwa.</p> <p>Brak dostępnych wyników dotyczących inkrementalnego efektu zdrowotnego oraz inkrementalnego kosztu.</p> <p><u>Dodatkowe oszacowania:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Analiza wrażliwości/ scenariuszy</th> <th>Selperkatynib vs. docetaksel ICER (koszt/QALY) [GBP (PLN*)]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ekstrapolacja OS – rozkład wykładniczy</td> <td>58 108 (317 607)</td> </tr> <tr> <td>Ekstrapolacja OS – rozkład stratyfikowany Weibulla</td> <td>77 075 (421 277)</td> </tr> <tr> <td>Ekstrapolacja PFS – rozkład sklepany z jednym węzłem (ang. spline knot=1)</td> <td>81 742 (446 785)</td> </tr> <tr> <td>Alternatywne wartości użyteczności z NICE TA310 i TA252 (PFS: 0,672, progressed disease (PD): 0,473)</td> <td>80 382 (439 352)</td> </tr> <tr> <td>Alternatywne wartości użyteczności z badania LIBRETTO</td> <td>66 270 (362 219)</td> </tr> <tr> <td>Czas trwania leczenia (ang. time on treatment, ToT) równy krzywej PFS dla selperkatynibu</td> <td>68 635 (375 145)</td> </tr> <tr> <td>ToT po progresji przy użyciu 95% CI</td> <td>67 602–78 792 (369 499–430 661)</td> </tr> <tr> <td>Brak kosztów badań diagnostycznych</td> <td>71 112 (388 684)</td> </tr> <tr> <td>Zwiększony koszt badań diagnostycznych NGS o 200 GBP</td> <td>80 509 (440 046)</td> </tr> <tr> <td>20-letni horyzont czasowy</td> <td>72 919 (398 561)</td> </tr> </tbody> </table> | Analiza wrażliwości/ scenariuszy | Selperkatynib vs. docetaksel ICER (koszt/QALY) [GBP (PLN*)] | Ekstrapolacja OS – rozkład wykładniczy | 58 108 (317 607) | Ekstrapolacja OS – rozkład stratyfikowany Weibulla | 77 075 (421 277) | Ekstrapolacja PFS – rozkład sklepany z jednym węzłem (ang. spline knot=1) | 81 742 (446 785) | Alternatywne wartości użyteczności z NICE TA310 i TA252 (PFS: 0,672, progressed disease (PD): 0,473) | 80 382 (439 352) | Alternatywne wartości użyteczności z badania LIBRETTO | 66 270 (362 219) | Czas trwania leczenia (ang. time on treatment, ToT) równy krzywej PFS dla selperkatynibu | 68 635 (375 145) | ToT po progresji przy użyciu 95% CI | 67 602–78 792 (369 499–430 661) | Brak kosztów badań diagnostycznych | 71 112 (388 684) | Zwiększony koszt badań diagnostycznych NGS o 200 GBP | 80 509 (440 046) | 20-letni horyzont czasowy | 72 919 (398 561) |
| Analiza wrażliwości/ scenariuszy | Selperkatynib vs. docetaksel ICER (koszt/QALY) [GBP (PLN*)] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ekstrapolacja OS – rozkład wykładniczy | 58 108 (317 607) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ekstrapolacja OS – rozkład stratyfikowany Weibulla | 77 075 (421 277) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ekstrapolacja PFS – rozkład sklepany z jednym węzłem (ang. spline knot=1) | 81 742 (446 785) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alternatywne wartości użyteczności z NICE TA310 i TA252 (PFS: 0,672, progressed disease (PD): 0,473) | 80 382 (439 352) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alternatywne wartości użyteczności z badania LIBRETTO | 66 270 (362 219) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Czas trwania leczenia (ang. time on treatment, ToT) równy krzywej PFS dla selperkatynibu | 68 635 (375 145) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ToT po progresji przy użyciu 95% CI | 67 602–78 792 (369 499–430 661) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Brak kosztów badań diagnostycznych | 71 112 (388 684) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zwiększony koszt badań diagnostycznych NGS o 200 GBP | 80 509 (440 046) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20-letni horyzont czasowy | 72 919 (398 561) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

*Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 05.01.2022 r., wynoszącym: 1,00 GBP=5,4658 PLN; 003/A/NBP/2022.

Źródło: Opracowanie własne.

Ponadto zidentyfikowano analizę wpływu na budżet w USA (płatnicy: komercyjni, Medicare i Medicaid), której przedmiotem było dodanie pralsetynibu do hipotetycznego planu zdrowotnego obejmującego milion osób rocznie, w 3-letnim horyzoncie czasowym, w celu leczenia m.in. pacjentów z przerzutowym NDRP z fuzją RET. Komparatory w analizie dla pacjentów z NDRP obejmowały **selperkatynib**, kabozantynib, a także pembrolizumab i połączenie pemetreksedu z karboplatiną. Koszty nabycia leków, badań molekularnych, monitorowania leczenia i zarządzania zdarzeniami niepożądanymi zostały uwzględnione w celu oszacowania całkowitych kosztów rocznych i miesięcznych kosztów na osobę (ang. per member per month, PMPM) obecnie (bez pralsetynibu) i w potencjalnym przyszłym scenariuszu rynkowym, w którym zakłada się, że pralsetynib podzieli przewidywany udział w rynku inhibitorów RET z selperkatynibem (Tabela 27). Liczbę leczonych pacjentów określono na podstawie częstości występowania choroby z uwzględnieniem wieku i płci, odsetka pacjentów, u których rozpoznano chorobę zaawansowaną lub z przerzutami, oraz przewidywanego wskaźnika badań RET. Czas trwania leczenia oparto na danych z badań klinicznych dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby lub

czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Zasoby medyczne zostały wycenione przy użyciu standardowych źródeł, takich jak refundacja Medicare i hurtowy koszt zakupu (ang. wholesale acquisition cost, WAC) (Tabela 28).

W modelu oszacowano, że w planie obejmującym 1 milion członków rocznie, w 3. roku pojawi się około 6 nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia, przy czym większość pacjentów (77%, 4,6 osób) będzie leczona z powodu przerzutowego NDRP z fuzją RET. Miesięczne WAC wyniesie 19 243 USD (77 734 PLN) w przypadku pralsetynibu i 20 600 USD (83 216 PLN) w przypadku selperkatynibu w zalecanej dawce początkowej. Przyjęcie pralsetynibu, przy odpowiednim wzroście udziału pralsetynibu w rynku, przyniosłoby płatnikom nieznaczne oszczędności kosztów, zmniejszając wpływ na budżet planu zdrowotnego o 36 498 USD (147 437 PLN) w 3. roku (-0,0030 USD (-0,012 PLN) PMPM) w przypadku pacjentów z NDRP. To zmniejszenie kosztów wynika przede wszystkim z niższych kosztów nabycia leku oraz monitorowania i zostało nieznacznie zrównoważone przez niewielki wzrost kosztów wynikających z działań niepożądanych. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w horyzoncie 3-letnim przedstawiono w Tabela 29.

Tabela 27. Udziały w rynku poszczególnych substancji i wskaźnik badań fuzji RET w horyzoncie 3-letnim

| Substancje | Bez dostępnego pralsetynibu [%] | | | Z dostępnym pralsetynibem [%] | | |
|----------------------------|---------------------------------|-------|-------|-------------------------------|-------|-------|
| | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
| Wskaźnik badań fuzji RET* | 30 | 50 | 70 | 30 | 50 | 70 |
| Udział w rynku | | | | | | |
| Pralsetynib | 0 | 0 | 0 | 12 | 27 | 43 |
| Selperkatynib | 24 | 54 | 86 | 12 | 27 | 43 |
| Kabozantynib | 15 | 5 | 1 | 15 | 5 | 1 |
| Pembrolizumab | 50 | 36 | 12 | 50 | 36 | 12 |
| Pemetreksed z karboplatiną | 11 | 5 | 1 | 11 | 5 | 1 |

*Biorąc pod uwagę dostępność selperkatynibu w obu scenariuszach, założono, że trend dot. badań fuzji RET nie zmieni się po wprowadzeniu pralsetynibu; założenie to zmieniono w analizach wrażliwości.

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, listopad 2021, <https://www.jmcp.org/doi/pdf/10.18553/jmcp.2021.21308> [dostęp: 11.01.2022].

Tabela 28. Parametry kosztowe

| Parametr | Wszystkie substancje | Pralsetynib | Selperkatynib | Kabozantynib | Pembrolizumab | Pemetreksed z karboplatiną |
|--|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------|
| Koszt badania RET [^] [USD (PLN*)] | 1 220 (4 928) | – | – | – | – | – |
| Czas trwania leczenia [miesiące] | – | 17,5 | 17,5 | 11,2 | 5,2 | 8,9/2,8 |
| Koszt nabycia leku (miesięcznie) [USD (PLN*)] | – | 19 243 (77 734) | 20 600 (83 216) | 19 285 (77 904) | 13 892 (56 118) | 10 412/79 (42 060/319) |
| Koszt podania leku (miesięcznie) [USD (PLN*)] | – | 0 | 0 | 0 | 204 (824) | 204/99 (824/400) |
| Koszt zdarzenia niepożądanego (jednorazowo) [USD (PLN*)] | – | 2 172 (8 774) | 1 042 (4 209) | 1 371 (5 538) | 754 (3 046) | 207 (836) |
| Koszt monitorowania (miesięcznie) [USD (PLN*)] | – | 170 (687) | 178 (719) | 172 (695) | 176 (711) | 178 (719) |

[^]Przyjęto, że 30% badań jest wykonywanych przy użyciu panelu ukierunkowanej analizy sekwencji genomowej 5–50 genów (CPT 81445), 30% badań jest wykonywanych przy użyciu panelu ukierunkowanej analizy sekwencji genomowej >50 genów (CPT 81455), a 40% badań jest wykonywanych przy użyciu metody FISH (CPT 88377).

*Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 05.01.2022 r., wynoszącym: 1,00 USD=4,0396 PLN; 003/A/NBP/2022.

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, listopad 2021, <https://www.jmcp.org/doi/pdf/10.18553/jmcp.2021.21308> [dostęp: 11.01.2022].

Tabela 29. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w horyzoncie 3-letnim

| Wyniki | Z dostępnym pralsetynibem | | | Bez dostępnego pralsetynibu | | | Różnica | | |
|---|----------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
| Liczba nowych pacjentów zakwalifikowanych do leczenia | 2,0 | 3,3 | 4,6 | 2,0 | 3,3 | 4,6 | 0 | 0 | 0 |
| Koszt badań RET [USD (PLN*)] | 119 169 (481 395) | 198 616 (802 329) | 278 062 (1 123 259) | 119 169 (481 395) | 198 616 (802 329) | 278 062 (1 123 259) | 0 | 0 | 0 |
| Koszt leków [USD (PLN*)] | 265 910 (1 074 170) | 606 671 (2 450 708) | 1 183 436 (4 780 608) | 269 727 (1 089 589) | 622 734 (2 515 596) | 1 221 911 (4 936 032) | -3 817 (-15 419) | -16 063 (-64 888) | -38 475 (-155 424) |
| Koszt podania leków [USD (PLN*)] | 1 486 (6 003) | 1 584 (6 399) | 676 (2 731) | 1 486 (6 003) | 1 584 (6 399) | 676 (2 731) | 0 | 0 | 0 |
| Koszt zdarzeń niepożądanych [USD (PLN*)] | 1 937 (7 825) | 3 967 (16 025) | 6 785 (27 409) | 1 672 (6 754) | 2 973 (12 010) | 4 569 (18 457) | 265 (1 070) | 994 (4 015) | 2 215 (8 948) |
| Koszt monitorowania [USD (PLN*)] | 2 778 (11 222) | 5 768 (23 300) | 10 540 (42 577) | 2 802 (11 319) | 5 868 (23 704) | 10 779 (43 543) | -24 (-97) | -100 (-404) | -239 (-965) |
| Razem [USD (PLN*)] | 391 281 (1 580 619) | 816 606 (3 298 762) | 1 479 499 (5 976 584) | 394 856 (1 595 060) | 831 775 (3 360 038) | 1 515 997 (6 124 021) | -3 575 (-14 442) | -15 169 (-61 277) | -36 498 (-147 437) |

*Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 05.01.2022 r., wynoszącym: 1,00 USD=4,0396 PLN; 003/A/NBP/2022.

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, listopad 2021, <https://www.jmcp.org/doi/pdf/10.18553/jmcp.2021.21308> [dostęp: 11.01.2022].

Poniżej przedstawiono podsumowanie kosztów leczenia selperkatynibem w Niemczech.

Tabela 30. Roczne koszty usług w systemie ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (gesetzliche Krankenversicherung, GKV) dla ocenianego produktu leczniczego i odpowiedniej terapii porównawczej na pacjenta

| Określenie terapii ^A | Roczne koszty leku/pacjenta [EUR (PLN*)] | Roczne koszty dodatkowych niezbędnych usług w GKV/pacjenta [EUR (PLN*)] | Roczne koszty innych usług w GKV/pacjenta [EUR (PLN*)] | Roczne łączne koszty leczenia/pacjenta [EUR (PLN*)] | Różnica selperkatynib vs. komparator [EUR (PLN*)] |
|--|--|---|--|---|---|
| Produkt leczniczy, który ma zostać poddany ocenie: | | | | | |
| Selperkatynib | 169 382,39 (773 603) | 0 | 0 | 169 382,39 (773 603) | - |
| 1. Wskazanie: Dorośli z zaawansowanym NDRP z fuzją RET, u których wskazana jest terapia systemowa; po leczeniu pierwszej linii przeciwciałem anty-PD-1/PD-L1 w monoterapii. | | | | | |
| Odpowiednia terapia porównawcza: | | | | | |
| 1.1. Cisplatyna w skojarzeniu z cytostatykiem trzeciej generacji (winorelbina lub gemcytabina lub docetaksel lub paklitaksel lub pemetreksed (z wyjątkiem guzów o histologii w przeważającym stopniu typu płaskonabłonkowego)) | | | | | |
| 1.1.1. Cisplatyna + docetaksel | | | | | |
| Cisplatyna | 2 007,44 (9 168) | 328,58–421,62 (1 501–1 926) | 1 409,40 (6 437) | 26 385,43–26 478,47 (120 508–120 932) | 142 903,92–142 996,96 (652 671–653 096) |
| Docetaksel | 21 230,61 (96 964) | | 1 409,40 (6 437) | | |
| Razem: | 23 238,05 (106 133) | | 2 818,80 (12 874) | | |
| 1.1.2. Cisplatyna + gemcytabina | | | | | |
| Cisplatyna | 2 007,44–2 486,11 (9 168–11 355) | 328,58–421,62 (1 501–1 926) | 1 409,40 (6 437) | 14 757,88–15 329,59 (67 402–70 013) | 154 052,80–154 624,51 (703 590–706 201) |
| Gemcytabina | 8 193,66 (37 422) | | 2 818,80 (12 874) | | |
| Razem: | 10 201,10–10 679,77 (46 590–48 777) | | 4 228,20 (19 311) | | |

| Określenie terapii [^] | Roczne koszty leku/pacjenta [EUR (PLN*)] | Roczne koszty dodatkowych niezbędnych usług w GKV/pacjenta [EUR (PLN*)] | Roczne koszty innych usług w GKV/pacjenta [EUR (PLN*)] | Roczne łączne koszty leczenia/pacjenta [EUR (PLN*)] | Różnica selperkatynib vs. komparator [EUR (PLN*)] |
|---|---|---|--|---|---|
| 1.1.3. Cisplatylna + paklitaksel | | | | | |
| Cisplatylna | 2 271,74 (10 375) | 582,64–675,68 (2 661–3 086) | 1 409,40 (6 437) | 23 146,96– 23 240,00 (105 717– 106 142) | 146 142,39– 146 235,43 (667 462–667 886) |
| Paklitaksel | 17 473,78 (79 806) | | 1 409,40 (6 437) | | |
| Razem: | 19 745,52 (90 182) | | 2 818,80 (12 874) | | |
| 1.1.4. Cisplatylna + pemetreksed | | | | | |
| Cisplatylna | 2 007,44 (9 168) | 455,34–595,97 (2 080–2 722) | 1 409,40 (6 437) | 25 176,04– 25 316,67 (114 984– 115 626) | 144 065,72– 144 206,35 (657 977–658 619) |
| Pemetreksed | 19 894,46 (90 862) | | 1 409,40 (6 437) | | |
| Razem: | 21 901,90 (100 030) | | 2 818,80 (12 874) | | |
| 1.1.5. Cisplatylna + winorelbina | | | | | |
| Cisplatylna | 2 007,44–2 486,11 (9 168–11 355) | 328,58–421,62 (1 501–1 926) | 1 409,40 (6 437) | 11 306,42– 13 123,27 (51 639–59 937) | 156 259,12– 158 075,97 (713 667–721 965) |
| Winorelbina | 4 742,20–5 987,34 (21 659–27 345) | | 2 818,80 (12 874) | | |
| Razem: | 6 749,64–8 473,45 (30 827–38 700) | | 4 228,20 (19 311) | | |
| 1.2. Karboplatyna w skojarzeniu z lekiem cytostatycznym trzeciej generacji (winorelbina lub gemcytabiną lub docetaksel lub paklitaksel lub pemetreksed (z wyjątkiem guzów o histologii w przeważającym stopniu typu płaskonabłonkowego)) | | | | | |
| 1.2.1. Karboplatyna + docetaksel | | | | | |
| Karboplatyna | 8 209,32 (37 494) | 0 | 1 409,40 (6 437) | 32 258,73 (147 332) | 137 123,66 (626 271) |
| Docetaksel | 21 230,61 (96 964) | | 1 409,40 (6 437) | | |
| Razem: | 29 439,93 (134 458) | | 2 818,80 (12 874) | | |
| 1.2.2. Karboplatyna + gemcytabina | | | | | |
| Karboplatyna | 8 209,32 (37 494) | 0 | 1 409,40 (6 437) | 20 631,18 (94 227) | 148 751,21 (679 377) |
| Gemcytabina | 8 193,66 (37 422) | | 2 818,80 (12 874) | | |
| Razem: | 16 402,98 (74 916) | | 4 228,20 (19 311) | | |
| 1.2.3. Karboplatyna + paklitaksel | | | | | |
| Karboplatyna | 8 209,32 (37 494) | 254,06 (1 160) | 1 409,40 (6 437) | 28 755,96 (131 334) | 140 626,43 (642 269) |
| Paklitaksel | 17 473,78 (79 806) | | 1 409,40 (6 437) | | |
| Razem: | 25 683,10 (117 300) | | 2 818,80 (12 874) | | |
| 1.2.4. Karboplatyna + pemetreksed | | | | | |
| Karboplatyna | 8 209,32 (37 494) | 126,76–174,35 (579–796) | 1 409,40 (6 437) | 31 049,34– 31 096,93 (141 809– 142 026) | 138 285,46– 138 333,05 (631 577–631 795) |
| Pemetreksed | 19 894,46 (90 862) | | 1 409,40 (6 437) | | |
| Razem: | 28 103,78 (128 356) | | 2 818,80 (12 874) | | |
| 1.2.5. Karboplatyna + winorelbina | | | | | |
| Karboplatyna | 8 209,32 (37 494) | 0 | 1 409,40 (6 437) | 17 179,72– 18 424,86 (78 463–84 150) | 150 957,53– 152 202,67 (689 453–695 140) |
| Winorelbina | 4 742,20–5 987,34 (21 659–27 345) | | 2 818,80 (12 874) | | |
| Razem: | 12 951,52– 14 196,66 (59 152– 64 839) | | 4 228,20 (19 311) | | |
| 1.3. Karboplatyna w połączeniu z nab-paklitaksel | | | | | |
| Karboplatyna | 8 209,32 (37 494) | 0 | 1 409,40 (6 437) | 52 935,32 (241 766) | 116 447,07 (531 837) |
| Nab-paklitaksel | 39 088,40 (178 525) | | 4 228,20 (19 311) | | |
| Razem: | 47 297,72 (216 018) | | 5 637,60 (25 748) | | |

| Określenie terapii [^] | Roczne koszty leku/pacjenta [EUR (PLN*)] | Roczne koszty dodatkowych niezbędnych usług w GKV/pacjenta [EUR (PLN*)] | Roczne koszty innych usług w GKV/pacjenta [EUR (PLN*)] | Roczne łączne koszty leczenia/pacjenta [EUR (PLN*)] | Różnica selperkatynib vs. komparator [EUR (PLN*)] |
|---|--|---|--|---|---|
| 1.4. Monoterapia gemcytabiną lub winorelbina (tylko dla pacjentów w stanie sprawności ECOG 2 jako alternatywa dla leczenia skojarzonego opartego na platynie). | | | | | |
| 1.4.1. Gemcytabina | 7 156,89 (32 687) | 0 | 3 159,00 (14 428) | 10 315,89 (47 115) | 159 066,50 (726 489) |
| 1.4.2. Winorelbina | 7 099,67–8 963,81 (32 426–40 940) | 0 | 4 220,10 (19 274) | 11 319,77–13 183,91 (51 700–60 214) | 156 198,48–158 062,62 (713 390–721 904) |
| 2. Wskazanie: Dorośli z zaawansowanym NDRP z fuzją RET, u których wskazana jest terapia systemowa; po zastosowaniu chemioterapii z użyciem cytostatyków w pierwszej linii leczenia. | | | | | |
| Odpowiednia terapia porównawcza: | | | | | |
| 2.1. Docetaksel (tylko dla pacjentów z guzami PD-L1-ujemnymi) | 21 230,61 (96 964) | 0 | 1 409,40 (6 437) | 22 640,01 (103 401) | 146 742,38 (670 202) |
| 2.2. Pemetreksed (tylko w przypadku pacjentów z guzami PD-L1 ujemnymi i z wyjątkiem guzów o histologii w przeważającym stopniu typu płaskonabłonkowego) | 19 894,46 (90 862) | 126,76–174,35 (579–796) | 1 409,40 (6 437) | 21 430,62–21 478,21 (97 878–98 095) | 147 904,18–147 951,77 (675 508–675 725) |
| 2.3. Niwolumab | 79 613,87 (363 612) | 0 | 1 853,10 (8 463) | 81 466,97 (372 076) | 87 915,42 (401 527) |
| 2.4. Pembrolizumab (tylko w przypadku pacjentów z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 (TPS \geq 1 %)) | 99 706,18 (455 378) | 0 | 617,70–1 235,40 (2 821– 5 642) | 100 323,88–100 941,58 (458 199–461 020) | 68 440,81–69 058,51 (312 583–315 404) |
| 2.5. Atezolizumab | 67 766,91 (309 505) | 0 | 1 235,40 (5 642) | 69 002,31 (315 147) | 100 380,08 (458 456) |
| 2.6. Docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem (tylko dla pacjentów z guzami PD-L1-ujemnymi i o histologicznym typie gruczolakoraka) | | | | | |
| Docetaksel | 21 230,61 (96 964) | 0 | 1 409,40 (6 437) | 54 647,43 (249 586) | 114 734,96 (524 018) |
| Nintedanib | 32 007,42 (146 184) | | 0 | | |
| Razem: | 53 238,03 (243 149) | | 1 409,40 (6 437) | | |
| 3. Wskazanie: Dorośli z zaawansowanym NDRP z fuzją RET, u których wskazana jest terapia systemowa; po leczeniu pierwszej linii przeciwciałem anty-PD-1/PD-L1 w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny lub po leczeniu sekwencyjnym przeciwciałem anty-PD-1/PD-L1 i chemioterapią opartą na związkach platyny. | | | | | |
| Odpowiednia terapia porównawcza: | | | | | |
| 3.1. Afatynib | 30 932,06 (141 273) | 0 | 0 | 30 932,06 (141 273) | 138 450,33 (632 330) |
| 3.2. Pemetreksed | 19 894,46 (90 862) | 126,76–174,35 (579–796) | 1 409,40 (6 437) | 21 430,62–21 478,21 (97 878–98 095) | 147 904,18–147 951,77 (675 508–675 725) |
| 3.3. Erlotynib | 8 728,49 (39 865) | 0 | 0 | 8 728,49 (39 865) | 160 653,90 (733 738) |
| 3.4. Winorelbina | 7 099,67–8 963,81 (32 426–40 940) | 0 | 4 220,10 (19 274) | 11 319,77–13 183,91 (51 700–60 214) | 156 198,48–158 062,62 (713 390–721 904) |
| 3.5. Docetaksel | 21 230,61 (96 964) | 0 | 1 409,40 (6 437) | 22 640,01 (103 401) | 146 742,38 (670 202) |
| 3.6. Docetaksel w skojarzeniu z ramucirumabem | | | | | |
| Docetaksel | 21 230,61 (96 964) | 0 | 1 409,40 (6 437) | 80 709,38 (368 616) | 88 673,01 (404 987) |
| Ramucirumab | 56 833,97 (259 572) | | 1 235,40 (5 642) | | |
| Razem: | 78 064,58 (356 537) | | 2 644,80 (12 079) | | |

| Określenie terapii [^] | Roczne koszty leku/pacjenta [EUR (PLN*)] | Roczne koszty dodatkowych niezbędnych usług w GKV/pacjenta [EUR (PLN*)] | Roczne koszty innych usług w GKV/pacjenta [EUR (PLN*)] | Roczne łączne koszty leczenia/pacjenta [EUR (PLN*)] | Różnica seliperkatynib vs. komparator [EUR (PLN*)] |
|--|--|---|--|---|--|
| <i>3.7. Docetaxel w skojarzeniu z nintedanibem</i> | | | | | |
| Docetaxel | 21 230,61 (96 964) | 0 | 1 409,40 (6 437) | 54 647,43 (249 586) | 114 734,96 (524 018) |
| Nintedanib | 32 007,42 (146 184) | | 0 | | |
| Razem: | 53 238,03 (243 149) | | 1 409,40 (6 437) | | |

[^]W każdym przypadku podano odpowiednią terapię porównawczą zdefiniowaną przez G-BA. Według G-BA nie ma wystandaryzowanych zaleceń terapeutycznych dla pacjentów z fuzją RET w obecnym wskazaniu. Ponadto w G-BA przyjęto, że u pacjentów w obszarze terapeutycznym nie ma wskazań do ostatecznej terapii miejscowej oraz że nie można rozważać zastosowania u nich terapii stratyfikowanej molekularnie (skierowanej przeciwko EGFR, ALK, BRAF lub ROS1) w momencie rozpoczęcia terapii seliperkatynibem. Zakłada się również, że pacjenci są generalnie kwalifikowani do aktywnego leczenia przeciwnowotworowego, dlatego też BSC nie jest w tym przypadku uważana za właściwą terapię porównawczą.

*Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 05.01.2022 r., wynoszącym: 1,00 EUR=4,5672 PLN; 003/A/NBP/2022.

Koszty po odliczeniu ustawowych zniżek (stan na 15.08.2021 r.).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Seliperatin b (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion-positiv, nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie), BAnz AT 20.10.2021 B3, 2021, Niemcy, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4998/2021-09-02_AM-RL-XII_Seliperatin_b_D-655_BAnz.pdf [dostęp: 11.01.2022 r.].

Podsumowanie:

W związku z dużymi ograniczeniami założeń i danych wejściowych do modeli farmakoekonomicznych przedstawionych w dokumentacji wnioskodawcy w Wielkiej Brytanii i Szkocji, Analitycy Agencji odstąpili od ich adaptacji do polskich warunków.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii seliperkatynibem (terapia ostatniej szansy, placebo hipotetycznym komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, który – na podstawie dostępnych danych – estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych z badania i przy założeniu rozkładu Weibulla, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 2,1 (ok. 26 mies.).

W opinii Analityków Agencji przedstawione przez firmę wyliczenia, dotyczące efektu zdrowotnego ocenianej technologii, wydają się przeszacowane.

Przeprowadzone analizy farmakoekonomiczne przez zagraniczne agencje HTA wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii (SMC: ICUR w wysokości ok. 400 tys. PLN/QALY; NICE: ICUR w wysokości ok. 390 tys.–420 tys. PLN/QALY, przy proggu opłacalności ok. 270 tys. PLN).

7.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Retsevmo (selperkatynib) w monoterapii osób dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny, 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/>
- Niderlandy – <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 w dniach 28.12.2021 r. oraz 30.12.2021 r., przy zastosowaniu słów kluczowych: Retsevmo, Retevmo, selpercatinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych, w tym 1 pozytywną, 2 warunkowo pozytywną, 1 negatywną i 2 w trakcie opracowywania. W Walii odstąpiono od oceny ze względu na wstępnie pozytywną rekomendację NICE. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

| Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link | Wskazanie | Wynik oceny | Treść i uzasadnienie |
|--|---|-------------|---|
| Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH, 2021, Kanada, https://www.cadth.ca/selpercatinib | W monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. | w trakcie | Kryteria refundacji wnioskowane przez producenta: Jako monoterapia w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z fuzją RET. Jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z fuzją RET (NDRP), u których wcześniej stosowano leczenie systemowe. Wnioskowane kryteria zwrotu kosztów zostały przedstawione przez wnioskodawcę i nie muszą odzwierciedlać poglądów CADTH. Kryteria zwrotu kosztów opracowane przez CADTH zostaną udokumentowane w ostatecznym zaleceniu, jeżeli będzie to miało zastosowanie. |
| Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2021, Niemcy, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4998/2021-09-02_AM-RL-XII_Selperacatinib_D-655_BAnz.pdf , https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7815/2021-09-02_AM-RL-XII_Selperacatinib_D-655_TrG.pdf | W monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny. | pozytywna | Treść: Na posiedzeniu w dniu 2 września 2021 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM-RL), uzupełniając załącznik XII, zachowując porządek alfabetyczny, o substancję czynną selperkatynib we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny (BAnz AT 10.10.2021 B3). Uzasadnienie: Retsevmo jest zatwierdzony do stosowania w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z fuzją RET, którzy wymagają leczenia systemowego po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. |

| Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link | Wskazanie | Wynik oceny | Treść i uzasadnienie |
|--|-----------|-------------|--|
| | | | <p>W badanym wskazaniu terapeutycznym wyróżniono trzy populacje pacjentów:</p> <p>a) Dorośli z zaawansowanym NDRP z fuzją RET, u których wskazana jest terapia systemowa; po leczeniu pierwszej linii przeciwciałem anti-PD-1/PD-L1 w monoterapii.</p> <p>Odpowiednia terapia porównawcza została określona przez G-BA w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> – cisplatyna w skojarzeniu z cytotatykiem trzeciej generacji (winorelbina lub gemcytabina lub docetaksel lub paklitaksel lub pemetreksed (z wyjątkiem guzów o histologii w przeważającym stopniu typu płaskonabłonkowego)) <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – karboplatyna w skojarzeniu z lekiem cytostatycznym trzeciej generacji (winorelbina lub gemcytabina lub docetaksel lub paklitaksel lub pemetreksed (z wyjątkiem guzów o histologii w przeważającym stopniu typu płaskonabłonkowego)) <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – karboplatyna w połączeniu z nab-paklitaksellem <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – monoterapia gemcytabiną lub winorelbina (tylko dla pacjentów w stanie sprawności ECOG 2 jako alternatywa dla leczenia skojarzonego opartego na platynie). <p>Ogólnie rzecz biorąc, przedstawione dane nie są wystarczające do wykazania dodatkowej korzyści w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. (...) W niektórych przypadkach selperkatyn b może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną w obecnym wskazaniu terapeutycznym.</p> <p>b) Dorośli z zaawansowanym NDRP z fuzją RET, u których wskazana jest terapia systemowa; po zastosowaniu chemioterapii z użyciem cytotatyków w pierwszej linii leczenia.</p> <p>Odpowiednia terapia porównawcza została określona przez G-BA w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> – docetaksel (tylko dla pacjentów z guzami PD-L1-ujemnymi) <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – pemetreksed (tylko w przypadku pacjentów z guzami PD-L1 ujemnymi i z wyjątkiem guzów o histologii w przeważającym stopniu typu płaskonabłonkowego) <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – niwolumab <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – pembrolizumab (tylko w przypadku pacjentów z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 (TPS \geq 1 %)) <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – atezolizumab <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem (tylko dla pacjentów z guzami PD-L1-ujemnymi i o histologicznym typie gruczolakoraka). <p>Ogólnie rzecz biorąc, przedstawione dane nie są wystarczające do wykazania dodatkowej korzyści w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. (...) W niektórych przypadkach selperkatyn b może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną w obecnym wskazaniu terapeutycznym.</p> <p>c) Dorośli z zaawansowanym NDRP z fuzją RET, u których wskazana jest terapia systemowa; po leczeniu pierwszej linii przeciwciałem anti-PD-1/PD-</p> |

| Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link | Wskazanie | Wynik oceny | Treść i uzasadnienie |
|--|--|----------------------------|--|
| | | | <p>L1 w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny lub po leczeniu sekwencyjnym przeciwciałem anti-PD-1/PD-L1 i chemioterapią opartą na związkach platyny.</p> <p>Odpowiednia terapia porównawcza została określona przez G-BA w następujący sposób:</p> <p>Terapia indywidualna dla pacjenta uwzględniająca wcześniejsze leczenie i histologiczny typ guza; wybór afatynibu, pemetreksedu, erlotynibu, docetakselu, docetakselu w skojarzeniu z ramucirumabem, docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem i winorelbina.</p> <p>Ogólnie rzecz biorąc, przedstawione dane nie są wystarczające do wykazania dodatkowej korzyści w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. (...) W niektórych przypadkach selperkatyn b może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną w obecnym wskazaniu terapeutycznym.</p> |
| <p>Haute Autorité de Santé, HAS, 2021, Francja, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095_RETSEVMO_PIC_IN_S_AvisDef_CT19095.pdf</p> | <p>W monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.</p> | <p>pozytywna warunkowa</p> | <p>Treść: Pozytywna opinia dla refundacji jako monoterapii: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z fuzją genu RET, którzy wymagają leczenia systemowego po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na platynie.</p> <p>Utrzymanie tej opinii jest uwarunkowane ponowną oceną tego produktu w ciągu maksymalnie 3 lat na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wyników badania III fazy w leczeniu I linii (LIBRETTO-431, wyniki spodziewane do października 2023 r.), w NDRP z fuzją genu RET; – danych porównujących RETSEVMO (selperkatynib) ze standardem leczenia u pacjentów w 2. i dalszych liniach leczenia, a także wyników badania III fazy pierwszej linii (LIBRETTO-531, wyniki spodziewane do lutego 2025 r.) w NDRP z mutacją RET; – danych z francuskiego rejestru pacjentów leczonych RETSEVMO (selpercatynib) w CMT z mutacją genu RET. <p>Proponowana stawka zwrotu kosztów: 100%.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Rzeczywista korzyść kliniczna (Service Médical Rendu, SMR)*:</p> <p>NISKA w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).</p> <p>Kliniczna wartość dodana (Amélioration du service médical rendu, ASMR)**: Rada uważa, że produkt leczniczy Retsevmo (selperkatynib) w monoterapii nie stanowi klinicznej wartości dodanej (poziom V) w strategii postępowania u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z fuzją genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.</p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> – słabą jakość wykazania skuteczności leku RETSEVMO (selperkatynib) na podstawie danych z badania fazy I/II (LIBRETTO001), które nie ma charakteru porównawczego i do którego obecnie trwa rekrutacja; – brak zewnętrznego porównania z co najmniej jedną kohortą historyczną; – niepewność co do utrzymania skuteczności odsetka obiektywnych odpowiedzi zaobserwowanych w krótkim okresie obserwacji; – słabo określoną wartość prognostyczną mutacji RET przy braku danych porównawczych, w szczególności w niedrobnokomórkowym raku płuca; |

| Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link | Wskazanie | Wynik oceny | Treść i uzasadnienie |
|--|---|----------------------------|---|
| | | | <p>– istotną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną wskazywaną w szczególności przez stowarzyszenia pacjentów i ekspertów.</p> <p>Retsevmo (selperkatynib) prawdopodobnie nie będzie miał żadnego wpływu na zdrowie publiczne.</p> <p>*Rzeczywista korzyść kliniczna (SMR) produktu leczniczego opisuje jego korzyść przede wszystkim pod względem skuteczności klinicznej i ciężkości leczonego schorzenia. Rada Przejrzystości HAS (La Commission de la transparence de la HAS) ocenia SMR, która może być wysoka, umiarkowana, niska lub niewystarczająca, aby produkt leczniczy mógł być finansowany ze środków publicznych.</p> <p>**Kliniczna wartość dodana (ASMR) odpowiada klinicznej poprawie oferowanej przez produkt leczniczy w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Rada Przejrzystości HAS (La Commission de la transparence de la HAS) ocenia poziom ASMR od I (istotna) do IV (nieznaczna). Poziom V ASMR (odpowiadający „braku klinicznej wartości dodanej”) oznacza „brak poprawy klinicznej”.</p> |
| <p>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2021, Wielka Brytania, https://www.nice.org.uk/qualitystandard/gid-ta10618/documents/final-appraisal-determination-document, https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10618/documents/committee-papers-2</p> | <p>W leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.</p> | <p>pozytywna warunkowa</p> | <p>Treść: Selperkatynib jest wskazany do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund jako opcja w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z fuzją RET u dorosłych, którzy wymagają leczenia systemowego po immunoterapii, chemioterapii opartej na platynie lub obu tych metodach. Jest on zalecany tylko wtedy, gdy spełnione są warunki zawarte w Managed Access Agreement.</p> <p>Niniejsze zalecenie nie ma wpływu na leczenie selperkatynibem, które zostało rozpoczęte w ramach NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby, u których leczenie nie jest objęte niniejszymi zaleceniami, mogą je kontynuować bez zmian w stosunku do ustaleń dotyczących finansowania, które obowiązywały je przed opublikowaniem niniejszej rekomendacji, do czasu, gdy wraz z lekarzem NHS uznają, że należy je przerwać.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Chorym na zaawansowanego NDRP z fuzją RET zwykle proponuje się docetaksel, jeśli po wcześniejszej terapii konieczne jest leczenie systemowe. Czasami można im zaproponować docetaksel z nintedanibem. Wyniki badań klinicznych sugerują pewne korzyści ze stosowania selperkatynibu, ale są one wysoce niepewne, ponieważ badania nie były prowadzone wystarczająco długo. Ponadto selperkatynib nie jest bezpośrednio porównywany z innym leczeniem w ramach badania. Jest on porównywany pośrednio z innymi metodami leczenia, ale wyniki tego porównania są również wysoce niepewne. Z tego powodu szacunki dotyczące efektywności kosztowej są bardzo niepewne i nie można zalecać stosowania selperkatynibu do rutynowego stosowania w ramach NHS.</p> <p>Selperkatynib może być opłacalny, jeśli dalsze dane wykażą, że ludzie żyją dłużej dzięki leczeniu. Dane pochodzące z badania selperkatynibu oraz z praktyki NHS pomogłyby rozwiązać wątpliwości dotyczące skuteczności klinicznej. Selperkatynib jest zatem zalecany do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund.</p> |
| <p>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE, Irlandia, https://www.ncpe.ie/drugs/selpercatinib-retsevmo-for-nsclc-hta-id-21021/</p> | <p>W monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej</p> | <p>w trakcie</p> | <p>Treść szybkiego przeglądu: Zaleca się wykonanie pełnej analizy HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności selperkatynibu w porównaniu z aktualnym standardem leczenia.</p> |

| Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link | Wskazanie | Wynik oceny | Treść i uzasadnienie |
|--|---|---------------------|---|
| | immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. | | |
| All Wales Medicine Strategy Group, AWMSG, Walia, https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/selpercatinib-retsevmo1/ | W monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. | odstąpiono od oceny | Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG na podstawie oceny NICE. Walijscy ministrowie wydali zalecenia dla NHS w Walii dotyczące wdrażania wytycznych NICE w sprawie oceny technologii. Kiedy ocena technologii NICE zaleca stosowanie leku lub terapii, lub innej technologii, NHS w Walii musi z reguły zapewnić środki finansowe i zasoby w ciągu 2 miesięcy od pierwszej publikacji dokumentu zawierającego ostateczną ocenę. |
| Scottish Medicines Consortium, SMC, 2021, Szkocja, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6426/selpercatinib-retsevmo-final-october-2021-for-website.pdf | W monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. | negatywna | Treść: Selperkatynib (Retsevmo®) nie jest zalecany do stosowania w NHS Scotland. Uzasadnienie: Przedstawione przez przedsiębiorstwo uzasadnienie kosztów leczenia w stosunku do korzyści zdrowotnych nie było wystarczające, a ponadto przedsiębiorstwo nie przedstawiło wystarczająco solidnego uzasadnienia ekonomicznego, aby uzyskać akceptację SMC. |

Źródło: Opracowanie własne.

Podsumowanie:

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na ograniczone, niecelowane metody leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, szczególnie w drugiej i kolejnych liniach postępowania terapeutycznego. Sugeruje się, że selperkatynib może odpowiadać na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w tym zakresie, wykazując pewne korzyści ze stosowania. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niską jakość badania rejestracyjnego prowadzonego metodą otwartej próby bez komparatora oraz brak dowodów potwierdzających wyższość selperkatynibu nad opcjami alternatywnymi, co utrudnia wnioskowanie o korzyściach klinicznych ocenianej technologii i jej opłacalności kosztowej. W 2 pozytywnych rekomendacjach wskazano warunki objęcia refundacją selperkatynibu. W Wielkiej Brytanii oceniana technologia nie jest zalecana do rutynowego stosowania w ramach NHS, może być jedynie stosowana w ramach Cancer Drugs Fund, natomiast we Francji utrzymanie pozytywnej opinii jest uwarunkowane ponowną oceną tego produktu w ciągu maksymalnie 3 lat.

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Występowanie istotnych działań niepożądanych, brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz wysoka cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Retsevmo.

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 hipotetycznym komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, który – na podstawie dostępnych danych – estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych z badania i przy założeniu rozkładu Weibulla, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 2,1 (ok. 26 mies.).

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.

W tabeli poniżej przedstawiono przykładowe wartości median PFS oraz oszacowanych na ich podstawie wartości oczekiwanych PFS (przy wykorzystaniu trendu wykładniczego wyznaczonego z dwóch punktów czasowych i założeniu prawoskośnego rozkładu prawdopodobieństw), osiągnięte w badaniach obejmujących populacje pacjentów z NDRP bez uwzględnienia fuzji genu RET, w drugiej lub kolejnych liniach leczenia. Pomimo jedynie zbliżonych populacji do ocenianej, wyniki potwierdzają, że porównując selperkatynib do BSC lub placebo należy spodziewać się niższego efektu niż oszacowany.

Tabela 32. Wyniki badań obejmujących populacje pacjentów z NDRP w drugiej lub kolejnych liniach leczenia

| Ramię badania | Substancja czynna | Mediana PFS (95% CI) [miesiące] | Wartość oczekiwana PFS (95% CI) [miesiące] |
|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--|
| REVEL (NCT01168973) | | | |
| Interwencja | Ramucyrumab + docetaksel (N= 628) | 4,5 (4,2; 5,3) | 6,5 (6,1; 7,6) |
| Komparator | Placebo + docetaksel (N= 625) | 3,0 (2,8; 3,9) | 4,0 (4,3; 5,6) |
| LUME-Lung 1 (NCT00805194) | | | |
| Interwencja | Nintedanib + docetaksel (N=565) | 3,4 (1,5; 5,7) | 4,9 (2,2; 8,2) |
| Komparator | Placebo + docetaksel (N=569) | 2,7 (1,4; 4,6) | 3,9 (2,0; 6,6) |
| MISSION (NCT00863746) | | | |
| Interwencja | Sorafenib + BSC (N=350) | 2,8 (2,7; 2,8) | 4,0 (3,9; 4,0) |
| Komparator | Placebo + BSC (N=353) | 1,4 (1,4; 1,5) | 2,0 (2,0; 2,2) |
| LUX-LUNG 1 (NCT00656136) | | | |
| Interwencja | Afatynib + BSC (N=390) | 3,3 (2,8; 4,4) | 4,8 (4,0; 6,3) |
| Komparator | Placebo + BSC (N=195) | 1,1 (1,0; 1,7) | 1,6 (1,4; 2,5) |
| ZEPHYR (NCT00404924) | | | |
| Interwencja | Wandetan b + BSC (N= 617) | 1,9 (1,8; 2,2) | 2,7 (2,6; 3,2) |
| Komparator | Placebo + BSC (N=307) | 1,8 (1,7; 1,8) | 2,6 (2,5; 2,6) |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01168973?view=results>, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00805194>, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00863746?term=NCT00863746&draw=2&rank=1>, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00656136?term=NCT00656136&draw=2&rank=1>, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00404924?term=NCT00404924&draw=2&rank=1> [dostęp: 20.01.2022].

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł [redacted]. Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywotnim i [redacted].

[redacted] (SMC: ICUR w wysokości ok. 400 tys. PLN/QALY; NICE: ICUR w wysokości ok. 390 tys.–420 tys. PLN/QALY, przy progu opłacalności ok. 270 tys. PLN).

Dla porównania, dla produktu leczniczego Gavreto, ocenianego w ramach TLI w analogicznym wskazaniu, oszacowany przez AOTMiT oczekiwany LYG wyniósł 2,25, natomiast oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł [redacted]. Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywotnim i [redacted].

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że w Niemczech selperkatynib uzyskał pozytywną ocenę, w Wielkiej Brytanii nie jest on zalecany do rutynowego stosowania w ramach NHS, może być jedynie stosowany w ramach Cancer Drugs Fund, natomiast we Francji utrzymanie pozytywnej opinii jest uwarunkowane ponowną oceną tego produktu w ciągu maksymalnie 3 lat, w Szkocji rekomendacja jest negatywna, w Walii odstąpiono od oceny ze względu na pozytywną rekomendację NICE, natomiast w Irlandii i Kanadzie postępowanie refundacyjne jest w trakcie procedowania.

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie I/II fazy.
- Brak komparatora.
- Niezaślepiena próba.
- Nieliczna populacja.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu.
- Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do analizy bezpieczeństwa pod względem wieku, typu choroby nowotworowej, podawanej dawki, co utrudnia wiarygodną ocenę bezpieczeństwa stosowania selperkatynibu.

8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.
- Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn do badania był inny, niż w populacji polskiej (odpowiednio: 59% i 41%).

8.3 Niepewność dodatkowych danych

Nie dotyczy.

8.4 Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Nie dotyczy.

8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

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

9.1 Populacja docelowa

Osoby dorosłe z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, które wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

9.2 Wskaźniki oceny efektywności

Zgodnie z badaniem rejestracyjnym:

- Śmiertelność: przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) – wskaźnik definiowany jako czas od podania pierwszej dawki do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;
- Jakość życia: ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. health related quality of life, HRQoL) wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30;
- Inne punkty końcowe:
 - przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS) – wskaźnik definiowany jako czas od pierwszej dawki do progresji choroby lub śmierci. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1 lub RANO;
 - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR) – wskaźnik definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1 lub RANO;
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DoR) – wskaźnik definiowany jako czas od całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1 lub RANO.

9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

Zgodnie z badaniem rejestracyjnym:

- Wydłużenie przeżycia: oczekiwane prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych [%]:
 - po 6 miesiącach: 95;
 - po 12 miesiącach: 88;
 - po 18 miesiącach: 78;
 - po 24 miesiącach: 67.
- Istotna klinicznie poprawa w ocenie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30: zmiana o ≥ 10 pkt w stosunku do wartości w punkcie początkowym;
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 19;
- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii: oczekiwany ORR [%]: 57;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie: oczekiwana mediana DoR [miesiące]: 18.

10 PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Drilon 2020** Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Aug 27;383(9):813-824. doi: 10.1056/NEJMoa2005653. PMID: 32846060; PMCID: PMC7506467.
- 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*, listopad 2021, <https://www.jmcp.org/doi/pdf/10.18553/jmcp.2021.21308> [dostęp: 11.01.2022].
- Giesinger 2020** Giesinger JM, Loth FLC, Aaronson NK, et al. *EORTC Quality of Life Group. Thresholds for clinical importance were established to improve interpretation of the EORTC QLQ-C30 in clinical practice and research.* *J Clin Epidemiol.* 2020 Feb;118:1-8.
- Hess 2021** Hess, L.M., Han, Y., Zhu, Y.E. et al. *Characteristics and outcomes of patients with RET-fusion positive non-small lung cancer in real-world practice in the United States.* *BMC Cancer* 21, 28 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07714-3>, <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-07714-3> [dostęp 30.12.2021].
- Minchom 2021** Minchom A, Tan AC, Massarelli E, et al. *Patient-Reported Outcomes with Selpercatinib Among Patients with RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase I/II LIBRETTO-001 Trial,* *Oncologist.* 2021 Sep 15; Epub ahead of print, Supplement do Minchom 2021: <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fonco.13976&file=onco13976-sup-0001-Tables.pdf>.
- Schmid 2020** Schmid S, Früh M, Peters S. Targeting MET in EGFR resistance in non-small-cell lung cancer-ready for daily practice? *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):320-322. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30859-9. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32027845.
- Solomon 2021** Solomon BJ, Zhou CC, Drilon A, et al. Phase III study of selpercatinib versus chemotherapy ± pembrolizumab in untreated RET positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol.* 2021 Mar;17(7):763-773. doi: 10.2217/fon-2020-0935. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33150799.
- Wirth 2020** Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med.* 2020 Aug 27;383(9):825-835. doi: 10.1056/NEJMoa2005651. PMID: 32846061.
- Yu 2021** Yu HA, Goldberg SB, Le X, et al. Biomarker-Directed Phase II Platform Study in Patients With EGFR Sensitizing Mutation-Positive Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). *Clin Lung Cancer.* 2021 Nov;22(6):601-606. doi: 10.1016/j.clcc.2021.06.006. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34389237.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AMWSG 2021** All Wales Medicine Strategy Group, Walia, <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/selpercatinib-retsevmo1/> [dostęp: 30.12.2021].
- ASCO I 2021** <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.20.03570> [dostęp: 25.01.2022].
- ASCO II 2021** <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JOP.19.00770> [dostęp: 25.01.2022].
- CADTH 2021** Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health <https://www.cadth.ca/selpercatinib> [dostęp: 30.12.2021].
- ESMO 2014** [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34808-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34808-2/fulltext) [dostęp: 24.01.2022].
- ESMO 2020** <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer> [dostęp: 25.01.2022].
- G-BA 2021** Gemeinsamer Bundesausschuss, , Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion-positiv, nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie), BAnz AT 20.10.2021 B3, 2021, Niemcy, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4998/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-655_BAnz.pdf [dostęp: 11.01.2022].
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4998/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-655_BAnz.pdf [dostęp: 28.12.2021].
https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7815/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-655_TrG.pdf [dostęp: 30.12.2021].
- HAS 2021** Haute Autorité de Santé, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095_RETSEVMO_PIC_INS_AvisDef_CT19095.pdf [dostęp: 30.12.2021].
- NCPE** National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE, Irlandia, <https://www.ncpe.ie/drugs/selparcatinib-retsevmo-for-nsclc-hta-id-21021/> [dostęp: 30.12.2021].

| | |
|------------------------------------|--|
| NICE 2021 | National Institute for Health and Care Excellence, https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10618/documents/final-appraisal-determination-document , https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10618/documents/committee-papers-2 , https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10618/documents/committee-papers [dostęp: 04.01.2022]. |
| NCCN 2021 | https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp: 25.01.2022]. |
| PTOK 2019 | Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. <i>Oncol Clin Pract</i> 2019; 15. DOI:10.5603/OCP.2018.0056, http://onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/zalacenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej_20190517.pdf [dostęp: 21.12.2021]. |
| SMC 2021 | Scottish Medicines Consortium, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6426/selpercatinib-retsevmo-final-october-2021-for-website.pdf [dostęp: 04.01.2022]. |
| Pozostałe publikacje | |
| 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, <i>Ann Oncol.</i> 2021 Mar; 32(3):337-350. |
| EMA, ChPL Retsevmo | Charakterystyka Produktu Leczniczego Retsevmo, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.12.2021]. |
| EMA, EPAR Retsevmo | Assesment Report Retsevmo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 21.12.2021]. |
| EudraVigilance | Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków https://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html [dostęp: 31.12.2021]. |
| FDA (FAERS) | FDA Adverse Event Reporting System https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis [dostęp: 28.12.2021] |
| GBD 2019 Interna Szczeklika | Global Burden Disease http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [dostęp: 24-27.01.2022]. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1 . [dostęp: 21.12.2021]. |
| Parums 2021 | Parums DV. Editorial: 2021 European Society for Medical Oncology (ESMO) Recommendations on Laboratory Diagnostics for RET Gene Fusions and Mutations: A New Era in Targeted Therapy for RET-Altered Solid Tumors. <i>Med Sci Monit.</i> 2021 May 24;27:e933206. doi: 10.12659/MSM.933206. PMID: 34024902; PMCID: PMC8162049. |
| Protokół LOXO-RET-17001 | Protokół badania LIBRETTO-001, https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2005653/suppl_file/nejmoa2005653_protocol.pdf [dostęp: 21.12.2021]. |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, http://urpl.gov.pl/pl [dostęp: 28.12.2021]. |
| VigiAccess | Baza danych dot. Działań niepożądanych leków – WHO http://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 28.12.2021]. |
| WHO/ IARC | https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/ [dostęp: 21.12.2021]. https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/age_specific?populations=61600&sexes=1_2&cancers=11&multiple_populations=1&mode=population&group_populations=0&multiple_cancers=0&years=2012&hide_tab_age_specific_numbers=0&age_start=0&key=age_specific_rate&age_end=16 [dostęp: 22.12.2021]. |

11 ZAŁĄCZNIKI

11.1 EPAR Retsevmo – wybrane fragmenty dotyczące RET-dodatniego NDRP

Disease or condition

The applicant is seeking a Marketing Authorisation for the following indications:

Treatment of adult patients with:

- advanced RET fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) who require systemic therapy,
- advanced RET fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy and who have progressed following prior treatment.

Treatment of adults and adolescents 12 years and older with advanced RET-mutant medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy.

Epidemiology and risk factors

Approximately 85% to 90% of lung cancers are non-small cell lung cancer (NSCLC) and include 3 main subtypes: squamous cell, carcinoma, adenocarcinoma, and large cell (undifferentiated) carcinoma (Perez-Moreno et al. 2012; LCRF 2019). From all NSCLC cases, approximately 1% to 2% are expected to harbour a chromosomal rearrangement that produces a rearranged during transfection (RET) gene fusion and subsequently an oncogenically activated RET receptor tyrosine kinase (RTK) (Kohno et al. 2013; Kato et al. 2017; Ferrara et al. 2018).

In Europe, approximately 500,000 patients developed lung cancer in 2019 (LUCF 2019). Assuming 90% of these new cases are NSCLC (450,000), and RET fusions are present in 1% to 2% of European descendent NSCLC patients the incidence of new cases of RET-fusion protein lung cancer is expected to be around 4,500 to 9,000 per year (ESMO 2019).

While smoking and exposure to outdoor air pollution are known risk factors for NSCLC, they may not predict for RET fusion-positive NSCLC, given that patients with RET fusion-positive lung cancer have often been associated with never-smoker status.

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 and stage/prognosis

RET fusion-positive lung cancer is associated with identifiable clinic pathologic characteristics, including younger age, never-smoker status, early lymph node metastas poor differentiation, and a solid-predominant subtype; RET rearrangement seems to be mutually exclusive with other driver mutations (e.g., EGFR, ROS1, KRAS mutations) (Bronte et al. 2019). Patients with RET fusion-positive lung cancer commonly have brain metastases at rates similar to the overall NSCLC population, in approximately 20-50% patients (Fenske et al. 2017; Drilon et al. 2018).

Most patients with NSCLC present with advanced stage, unresectable disease, and poor prognosis, with 5-year survival rates ranging from 10% to < 1% for Stage 4 (Planchard et al. 2018 ;). The symptoms associated with advanced NSCLC represent a significant burden to patients, and include dyspnoea, cough, fatigue, anxiety, depression, insomnia, and pain (Thompson et al. 2005;).

Management

Although patients with RET fusion-positive NSCLC have an identifiable driver mutation, they currently receive the same standard-of-care treatment as patients with NSCLC who do not have a driver mutation, as there are no RET-specific approved therapies.

Approved second-line chemotherapy treatments such as docetaxel alone or with ramucirumab, or single-agent pemetrexed Immune checkpoint inhibitors in monotherapy such as nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab are also used in this setting.

11.2 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2022)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----|--|-----------------|
| #1 | (selpercatinib) AND (randomized controlled trial [pt]) | 0 |
| #2 | (selpercatinib) AND (controlled clinical trial [pt]) | 0 |
| #3 | (selpercatinib) AND (randomized [tiab]) | 2 |
| #4 | (selpercatinib) AND (placebo [tiab]) | 1 |
| #5 | (selpercatinib) AND (clinical trials as topic) | 9 |
| #6 | (selpercatinib) AND (randomly [tiab]) | 0 |
| #7 | (selpercatinib) AND (trial [ti]) | 3 |
| #8 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 13 |
| #9 | ((selpercatinib) AND (animals [mh])) NOT (human [mh]) | 2 |
| #10 | #8 NOT #9 | 13 |

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 05.01.2022)

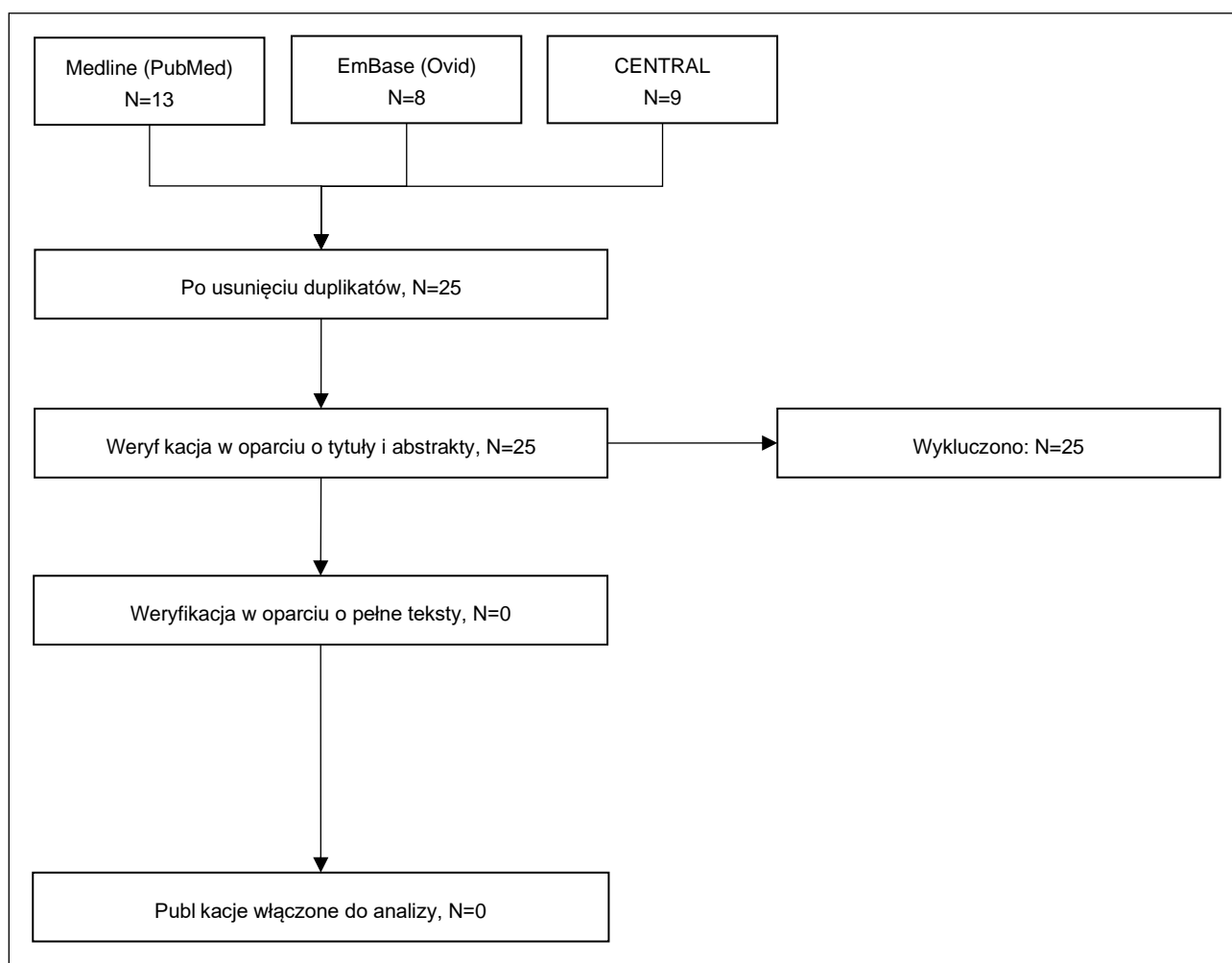
| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----|---|-----------------|
| #1 | Randomized controlled trial/ | 689650 |
| #2 | Controlled clinical trial/ | 464673 |
| #3 | Random\$.ti,ab | 1738843 |
| #4 | Randomization/ | 92614 |
| #5 | Intermethod comparison/ | 278374 |
| #6 | Placebo.ti,ab | 334376 |
| #7 | (compare or compared or comparison).ti | 553629 |
| #8 | ((evaluated or evaluate or evaluating or assessed or assess) and (compare or compared or comparing or comparison)).ab. | 2421250 |
| #9 | (open adj label).ti,ab | 93558 |
| #10 | ((double or single or doubly or singly) adj (blind or blinded or blindly)).ti,ab. | 251879 |
| #11 | double blind procedure/ | 191051 |
| #12 | parallel group\$1.ti,ab | 28617 |
| #13 | (crossover or cross over).ti,ab | 114068 |
| #14 | ((assign\$ or match or matched or allocation) adj5 (alternate or group\$1 or intervention\$1 or patient\$1 or subject\$1 or participant\$1)).ti,ab | 369778 |
| #15 | (assigned or allocated).ti,ab | 435371 |
| #16 | (controlled adj7 (study or design or trial)).ti,ab | 395888 |
| #17 | (volunteer or volunteers).ti,ab | 263463 |
| #18 | human experiment/ | 561924 |
| #19 | trial.ti | 346821 |
| #20 | OR/1-19 | 5616524 |
| #21 | (random\$ adj sampl\$ adj7 (cross section\$ or questionnaire\$1 or survey\$ or database\$1)).ti,ab. not (comparative study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or randomly assigned.ti,ab.) | 8801 |

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----|--|-----------------|
| #22 | Cross-sectional study/ not (randomized controlled trial/ or controlled clinical study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or control group\$1.ti,ab.) | 292987 |
| #23 | ((((case adj control\$) and random\$) not randomi?ed controlled).ti,ab | 19302 |
| #24 | (Systematic review not (trial or study)).ti | 195385 |
| #25 | (nonrandom\$ not random\$).ti,ab | 17461 |
| #26 | Random field\$.ti,ab | 2622 |
| #27 | (random cluster adj3 sampl\$).ti,ab | 1398 |
| #28 | (review.ab. and review.pt.) not trial.ti | 951752 |
| #29 | we searched.ab. and (review.ti. or review.pt.) | 39678 |
| #30 | update review.ab | 118 |
| #31 | (databases adj4 searched).ab | 47339 |
| #32 | (rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset\$1).ti. and animal experiment/ | 1133340 |
| #33 | Animal experiment/ not (human experiment/ or human/) | 2378668 |
| #34 | OR/21-33 | 3856740 |
| #35 | (selpercatinib or Retsevmo).mp [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word] | 290 |
| #36 | („non small cel lung cancer” or NSCLC).mp [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word] | 143148 |
| #37 | 20 AND 35 | 38 |
| #38 | 34 AND 35 | 61 |
| #39 | 37 NOT 34 | 36 |
| #40 | Fusion gene/ or protein Ret/ | 17108 |
| #41 | 39 AND 36 | 22 |
| #42 | 41 AND 40 | 8 |

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2022)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|-------------------------------------|-----------------|
| #1 | Selpercatinib OR Retsevmo | 17 |
| #2 | Non small cell lung cancer OR NSCLC | 15852 |
| #3 | RET fusion OR RET fusion-positiv | 42 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 9 |

11.3 Diagram selekcji badań



11.4 Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2022)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| #1 | (((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (komitet ds) | 1 508 619 |
| #2 | Retsevmo OR Retevmo OR Selpercatinib | 97 |
| #3 | #1 AND #2 | 6 |

11.5 Diagram selekcji analiz HTA

