

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

RETSEVMO (SELPERCATINIB)

Retsevmo em monoterapia está indicado para o tratamento de adultos com tumores sólidos avançados, com fusão do gene RET positiva cujas opções terapêuticas apresentam um benefício clínico limitado ou já se esgotaram

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

27/02/2025

Retsevmo (Selpercatinib)

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 19/02/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Selpercatinib

Nome do medicamento: Retsevmo

Apresentações:

- 1 embalagem de 56 cápsulas doseadas a 40 mg, nº registo 5824669
- 1 embalagem de 112 cápsulas doseadas a 80 mg, nº registo 5824677

Titular da AIM: Eli Lilly Nederland, B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Não aplicável

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Retsevmo (Selpercatinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para o *tratamento em monoterapia de adultos com tumores sólidos avançados, com fusão do gene RET positiva cujas opções terapêuticas apresentam um benefício clínico limitado ou já se esgotaram.*

Face a terapêutica à escolha do médico (definida como quimioterapia, dependente do tipo de tumor e fase da doença; radioterapia; ou melhores cuidados de suporte), não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado do medicamento selpercatinib. Deste modo, recomenda-se que selpercatinib não seja financiado nesta indicação.

Estas conclusões baseou-se no seguinte facto:

- Não foi submetida nenhuma evidência comparativa que permitisse avaliar como é que selpercatinib se compara com terapêutica à escolha do médico, na população de interesse.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Não aplicável

1. Epidemiologia e caracterização da doença¹

Existem diferentes alterações genómicas que podem causar cancro e, entre essas, existem as do gene RET (*Rearranged during Transfection*).

As principais alterações no RET responsáveis pelo desenvolvimento dos tumores são as fusões e as mutações neste gene e quando uma célula tem uma alteração que ativa o gene RET, as células proliferam de uma forma desordenada. A descoberta de terapêuticas dirigidas a essas alterações, podem impedir a progressão da doença e aumentar a sobrevivência dos doentes.

O recetor tirosina quinase transmembranar rearranjada durante a transfecção (RET), codificado pelo proto-oncogene RET está envolvido na transdução de sinais envolvidos no crescimento e diferenciação celular.

Alterações do gene RET (i.e., fusões ou mutações RET) estão implicadas na patogénese do cancro do pulmão, cancro da tiroide e outros e ocorrem em menos de 5% de todos os doentes com cancro, no entanto, são detetadas em maior proporção em tipos específicos de tumores.

Fusões RET foram detetadas em 10–20% de tumores papilares da tiroide e 1–2% em carcinomas pulmão não pequenas células (CPNPC), enquanto que mutações RET ocorrem em aproximadamente 60–90% dos carcinomas medulares da tiroide (CMT). Alterações do RET podem também ser detetadas noutros tipos de tumores, ainda que com menor frequência, tais como cancro da mama, carcinomas glândulas salivares, cancro da próstata, carcinomas colorretais, cancro pâncreas e ovário.

As alterações do RET estão envolvidas na atividade das vias de sinalização, nomeadamente PI3K/AKT, RAS/RAF, MAPK e PLCg promovendo a proliferação, crescimento e sobrevivência celular, sendo que esta atividade aberrante é considerada um *oncogenic driver* em vários tumores, tornando-se assim um alvo para intervenção terapêutica, inicialmente com inibidores multiquinase, e posteriormente, com inibidores seletivos para o RET, tal como o selpercatinib.

A medicina de precisão, permite que os doentes recebam, de forma individualizada, o tratamento mais adequado para sua patologia. Os testes genómicos permitem a identificação de genes, proteínas e outras moléculas que podem ser biomarcadores prognósticos e/ou preditivos de resposta a uma terapêutica. Os métodos de NGS (*Next Generation Sequencing*) e PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), por exemplo, são amplamente utilizados para analisar vários genes em uma amostra de tumor com o intuito de identificar esses biomarcadores.

De acordo com *guidelines* europeias, as alterações do gene RET estão entre os biomarcadores a considerar em análises de NGS em vários tipos de tumores, e também nas chamadas alterações genómicas tumorais agnósticas, e neste contexto, esta recomendação baseia-se no benefício associado a intervenções com fármacos dirigidos, tanto em ensaios clínicos noutros tipos de tumores, como em ensaios clínicos do tipo “*basket*”. É também recomendado que estas alterações tumorais agnósticas sejam avaliadas por NGS, em doentes com cancro avançado, em países onde estas terapêuticas dirigidas estejam disponíveis.

Na oncologia, cada vez mais se utilizam testes genómicos para encontrar alterações moleculares que possam ser alvos terapêuticos especialmente quando já não existem alternativas disponíveis. Nestas circunstâncias, a evidência é extrapolada dos ensaios para os quais os medicamentos tiveram aprovação e a administração é efetuada dado o risco de vida a curto prazo, mesmo como terapêutica fora de indicação.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas¹

O selpercatinib é um inibidor do recetor da tirosina quinase (RET) rearranjado durante a transfecção. O selpercatinib inibiu a forma nativa de RET e múltiplas isoformas do gene RET mutadas. Em modelos tumorais *in vitro* e *in vivo*, o selpercatinib demonstrou atividade anti-tumoral em células portadoras de ativação constitutiva da proteína RET resultante de fusões e mutações génicas.

A presença da mutação do gene RET (CMT) ou da fusão (todos os outros tipos de tumor) deve ser confirmada por um teste validado antes do início do tratamento.

Estão disponíveis cápsulas de 40 e 80 mg, que devem ser engolidas inteiras (não se devem abrir, esmagar ou mastigar), devem ser tomadas com ou sem alimentos, aproximadamente à mesma hora,

todos os dias. O tratamento deve ser mantido até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

As doses recomendadas dependem do peso, sendo que para peso inferior a 50 kg a dose recomendada é de 120 mg duas vezes por dia, e para pesos superiores a dose recomendada é 160 mg duas vezes por dia.

O selpercatinib é metabolizado através do CYP3A4 pelo que medicamentos suscetíveis de influenciarem a atividade desta enzima podem alterar a sua farmacocinética. A dose de selpercatinib deve ser reduzida em 50% em caso de administração concomitante com um inibidor forte do CYP3A.

O selpercatinib em monoterapia está indicado para o tratamento de adultos e adolescentes, com idade igual ou superior a 12 anos, com cancro da tiroide avançado com fusão do gene RET positiva que são refratários ao iodo radioativo (se o iodo radioativo for apropriado) e em carcinoma medular da tiroide (CMT) avançado com mutação do gene RET.

Em adultos, e em monoterapia, tem indicação para o tratamento de cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, com fusão do gene RET positiva não tratados previamente com um inibidor RET, e ainda em tumores sólidos avançados, com fusão do gene RET positiva, cujas opções terapêuticas apresentam um benefício clínico limitado ou já se esgotaram.

A utilização do selpercatinib no tratamento de adultos com tumores sólidos avançados, com fusão do gene RET positiva, cujas opções terapêuticas apresentam um benefício clínico limitado ou já se esgotaram, preconiza um tratamento tumor-agnóstico, já que é baseado numa alteração genómica específica tumoral independente da sua histologia e localização.

Adequação das apresentações à posologia

O pedido de avaliação diz respeito ao selpercatinib, que se encontra disponível em comprimidos de 40 mg, embalagem de 56 unidades, e de 80 mg em embalagem de 112 comprimidos.

As doses recomendadas dependem do peso, sendo que para peso inferior a 50 kg a dose recomendada é de 120 mg duas vezes por dia, e para pesos superiores a dose recomendada é 160 mg duas vezes por dia.

Pelo descrito para o medicamento Retsevmo®, as apresentações disponíveis cumprem com a posologia estipulada e o dimensionamento de embalagem é adequado para a indicação em avaliação.

Horizonte temporal

O tratamento com Selpercatinib deve ser mantido até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Relativamente à esperança média de vida em doentes adultos com tumores sólidos avançados, com fusão gene RET positiva, já tratados e com opções terapêuticas limitadas, não existem dados de sobrevivência estabelecidos que permitam definir um período de tempo.

Apesar da sua raridade, e de as fusões do gene RET poderem ser determinadas numa variedade de tumores sólidos, a história natural destes doentes, baseando-se especificamente nesta alteração genética tumoral, não está documentada, desconhecendo-se se estes tumores (até para a mesma histologia) têm um comportamento diferente dos RET *wild-type*.

De acordo com a informação submetida, neste grupo de doentes, a mediana de tempo em tratamento foi de 7,36 meses (mínimo de 0,4 meses e máximo de 59,7 meses) com mediana de PFS 13,2 meses (IC a 95%: 5,6 a 26,2).

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento

A população consiste nos doentes adultos com tumores sólidos avançados com fusão do gene RET positiva cujas opções terapêuticas apresentam um benefício clínico limitado ou já se esgotaram.

A quantificação dos doentes é difícil de definir pois cada vez mais são utilizados testes genómicos para encontrar alterações genéticas tumorais que possam constituir alvos terapêuticos moleculares, especialmente quando já não existem alternativas terapêuticas disponíveis.

Fusões do RET foram detetadas em 10–20% de tumores papilares da tiroide e 1–2% em carcinomas pulmão não pequenas células (CPNPC), enquanto que mutações RET ocorrem em aproximadamente 60–90% dos carcinomas medulares da tiroide (CMT). Alterações do RET podem também ser detetadas

noutros tipos de tumores, ainda que com menor frequência. A taxa de incidência esperada de fusões RET em tumores que não os do pulmão e da tireoide é <1% (AACR Project GENIE Consortium, 2017).

A estimativa inicial de acordo com esta informação, e considerando que será em última linha terapêutica, será de 2 doentes/ano.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Avaliou-se o benefício adicional de selpercatinib *em monoterapia para o tratamento de adultos com tumores sólidos avançados, com fusão do gene RET positiva cujas opções terapêuticas apresentam um benefício clínico limitado ou já se esgotaram.*

A Tabela 1 mostra as populações, a intervenção, e os comparadores selecionados para avaliação de selpercatinib.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com tumores sólidos avançados, em monoterapia, com fusão do gene RET positiva cujas opções terapêuticas apresentam um benefício clínico limitado ou já se esgotaram	– Selpercatinib	– Terapêutica à escolha do médico*

* Pode incluir quimioterapia, dependente do tipo de tumor e fase da doença; radioterapia; ou melhores cuidados de suporte.

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Selpercatinib - para peso inferior a 50 kg a dose recomendada é de 120 mg duas vezes por dia, e para pesos superiores a dose recomendada é 160 mg duas vezes por dia.</p> <p>Para peso médio de adulto 70 kg, considera-se a dose padrão de 160 mg duas vezes ao dia.</p> <p>O tratamento deve ser mantido até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável</p>
	Medicamento comparador	Terapêutica à escolha do Médico (pode incluir quimioterapia, dependente do tipo de tumor e fase da doença, radioterapia ou “melhores cuidados de suporte”)
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos encontram-se na Tabela 3. Classificou-se estas medidas de resultado por grau de importância em “críticas” e “importantes mas não críticas”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Taxa de eventos adversos G3-4	8	Crítica
Taxa de eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

A indicação em avaliação era selpercatinib *em monoterapia para o tratamento de adultos com tumores sólidos avançados, com fusão do gene RET positiva cujas opções terapêuticas apresentam um benefício clínico limitado ou já se esgotaram*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de selpercatinib numa única população (doentes adultos com tumores sólidos avançados, em monoterapia, com fusão do gene RET positiva cujas opções terapêuticas apresentam um benefício clínico limitado ou já se esgotaram), em que a intervenção era selpercatinib, e o comparador era terapêutica à escolha do médico, que podia incluir quimioterapia, dependente do tipo de tumor e fase da doença; radioterapia; ou melhores cuidados de suporte.

O TAIM submeteu o CSR de um único estudo (LIBRETTO-001)².

O estudo LIBRETTO-001² foi um estudo multicêntrico, realizado em 80 centros da América do Norte, Ásia Pacífico, União Europeia, e Médio Oriente, de Fase 1/2, de braço único, aberto, de escalamento e

expansão de dose (Fase 1), e de expansão de dose (Fase 2), que incluiu 52 doentes adultos, com tumores sólidos com alterações do gene RET (excluindo tumores da tireoide e CPNPC), com um tempo de seguimento de pelo menos 6 meses, que receberam selpercatinib, na dose de 160 mg BID, por via oral. Para serem incluídos os doentes tinham de cumprir um dos seguintes critérios: apresentar progressão ou serem intolerantes à terapêutica padrão; doentes para os quais não existia terapêutica padrão; que na opinião do investigador não eram candidatos a terapêutica padrão; ou doentes que recusaram terapêutica padrão. Do total, 25,5% apresentavam cancro do colon, 25,5% cancro do pâncreas, 7,3% cancro das glândulas salivares, 5,5% colangiocarcinoma, 5,5% sarcoma, 5,5% tumor primário desconhecido e, em menores proporções, cancro da mama, carcinoma da pele, xantogranuloma, e outros. Este estudo, isoladamente, foi considerado que não era relevante para avaliar o benefício adicional de selpercatinib.

Assim, não foi submetida nenhuma evidência comparativa que permitisse avaliar como é que selpercatinib se compara com terapêutica à escolha do médico, na população de interesse.

6. Avaliação da evidência por outcome

Não aplicável.

7. Qualidade da evidência submetida

Não aplicável.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A indicação

A indicação em avaliação era selpercatinib *em monoterapia para o tratamento de adultos com tumores sólidos avançados, com fusão do gene RET positiva cujas opções terapêuticas apresentam um benefício clínico limitado ou já se esgotaram.*

Matriz de avaliação

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de selpercatinib numa única população (doentes adultos com tumores sólidos avançados, em monoterapia, com fusão do gene RET positiva cujas opções terapêuticas apresentam um benefício clínico limitado ou já se esgotaram), em que a intervenção era selpercatinib, e o comparador era terapêutica à escolha do médico, que podia incluir quimioterapia, dependente do tipo de tumor e fase da doença; radioterapia; ou melhores cuidados de suporte.

Evidência submetida

Não foi submetida nenhuma evidência comparativa que permitisse avaliar como é que selpercatinib se compara com terapêutica à escolha do médico, na população de interesse.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de selpercatinib *em monoterapia para o tratamento de adultos com tumores sólidos avançados, com fusão do gene RET positiva cujas opções terapêuticas apresentam um benefício clínico limitado ou já se esgotaram.*

Concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional de selpercatinib em comparação com terapêutica à escolha do médico (definida como quimioterapia, dependente do tipo de tumor e fase da doença; radioterapia; ou melhores cuidados de suporte), em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação. Recomenda-se que selpercatinib não seja financiado nesta indicação.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Não foi submetida nenhuma evidência comparativa que permitisse avaliar como é que selpercatinib se compara com terapêutica à escolha do médico, na população de interesse.

10. Avaliação económica

Não aplicável.

11. Conclusões

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de selpercatinib *em monoterapia para o tratamento de adultos com tumores sólidos avançados, com fusão do gene RET positiva cujas opções terapêuticas apresentam um benefício clínico limitado ou já se esgotaram.*

Não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de selpercatinib em relação à terapêutica à escolha do médico (definida como quimioterapia, dependente do tipo de tumor e fase da doença; radioterapia; ou melhores cuidados de suporte) uma vez que não foi submetida nenhuma evidência comparativa que permitisse avaliar como é que selpercatinib se compara com terapêutica à escolha do médico, na população de interesse. Deste modo, recomenda-se que selpercatinib não seja financiado nesta indicação.

12. Referências bibliográficas

1. GAE. Relatório Farmacoterapêutico. Selpercatinib. INFARMED IP. Versão 1.0. 10/2024
2. Clinical Study Report. Study LOXO-RET-17001. A phase 1/2 study of oral LOXO-292 in patients with advanced solid tumors, including RET fusion-positive solid tumors, medullary thyroid cancer, and other tumors with RET activation (LIBRETTO-001). 13 January 2023