

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

RETSEVMO (SELPERCATINIB)

Retsevmo é 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)

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

25/02/2025

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 19/02/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Selpercatinib

Nome do medicamento: Retsevmo

Apresentação(ões):

- 1 embalagem de 56 cápsulas doseadas a 40 mg, número registo 5824669;
- 1 embalagem de 112 cápsulas doseadas a 80 mg, número 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 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).*

Face aos comparadores lenvatinib e melhores cuidados de suporte, não foi possível demonstrar valor terapêutico acrescentado do medicamento selpercatinib. Deste modo não se recomenda o seu financiamento.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Carcinoma Diferenciado da Tiroide (CDT) é a forma mais comum de neoplasia endócrina, mas representa apenas 1-2% da totalidade das neoplasias malignas. No CDT, 90% dos carcinomas derivam das células foliculares (carcinoma folicular da tiroide e carcinoma papilar da tiroide). A taxa de sobrevivência aos 10 anos é de 90-95%.

Nos últimos 30 anos, assistiu-se a um aumento constante na incidência de cancro da tiroide (CT) a nível mundial. Números da rede europeia de registos de cancro mostram em 2012 que a taxa de incidência estimada nas mulheres é aproximadamente três vezes maior do que nos homens (9,3 e 3,1 casos por 100.000 pessoas-ano, respetivamente). Em Portugal, a taxa de incidência é de 11,7 por 100.000 pessoas-ano e, em 2020, a taxa de mortalidade fixou-se em 0,27 por 100.000 pessoas-ano.

As taxas de incidência crescentes são atribuídas essencialmente ao aumento do diagnóstico de cancro diferenciado de tiroide (CDT), em particular de cancro papilar da tiroide (CPT). Taxas de incidência de cancro folicular da tiroide (CFT), anaplásico (CAT) e medular (CMT) permaneceram relativamente estáveis nos últimos 30 anos. A expansão do uso de técnicas de imagem, procedimentos de biópsia [por exemplo, punção aspirativa por agulha fina (PAAF)] e vigilância médica, juntamente com um melhor acesso aos cuidados de saúde, facilitou a deteção de pequenos CPT subclínicos.

O sobrediagnóstico resultante acompanha-se invariavelmente de sobretratamento. Os riscos associados com o rastreio de CT em adultos assintomáticos provavelmente superam seus benefícios potenciais. Existe também a tendência crescente de adotar estratégias mais conservadoras e adaptadas ao risco na abordagem do CT (incluindo espera vigilante).

Apesar do bom prognóstico associado aos carcinomas do epitélio folicular da tiroide (que correspondem aproximadamente a 90% dos tumores da tiroide), cerca de 10% destes carcinomas apresentam um comportamento agressivo com metastização à distância e/ou doença cervical não passível de cirurgia. Para este subgrupo de doentes não existe tratamento curativo e a maioria não apresenta qualquer benefício em terapêuticas adicionais com iodo radioativo.

Alterações somáticas do gene RET, incluindo variantes curtas e fusões, atuam como alterações patogénicas em aproximadamente 2% dos tumores sólidos. As alterações do RET desempenham um papel essencial no início e progressão do cancro da tiróide. As fusões RET ocorrem em aproximadamente 10% dos carcinomas papilares da tiróide. Enquanto as mutações do RET que originam variantes curtas são patognomónicas de 98% de mutações hereditárias e 50% dos cancros medulares de tiróide (CMT) esporádicos, elas estão raramente descritas noutros tipos de tumor.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

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 de gene RET mutadas, bem como VEGFR1 e VEGFR3. Em outros ensaios enzimáticos, o selpercatinib também inibiu o FGFR 1, 2, e 3 em concentrações mais altas que ainda eram clinicamente alcançáveis. Em modelos tumorais in vitro e in vivo, selpercatinib demonstrou atividade anti-tumoral em células portadoras de ativação constitutiva da proteína RET resultante de fusões e mutações génicas, incluindo RET CCDC6, RET KIF5B, RET V804M e RET M918T. Além disso, selpercatinib mostrou atividade anti-tumoral em ratos implantados intracranialmente com um tumor positivo para fusão do gene RET derivado de um doente.

Em Portugal, o tratamento do cancro da tiroide refratário ao iodo radioactivo é realizado de acordo com as recomendações da European Society of Medical Oncology (ESMO).

A terapêutica standard depende da presença/ausência de sintomas e do número de lesões. Em doentes assintomáticos com doença estável, é recomendada uma estratégia de vigilância ativa. Em doentes assintomáticos que apresentam doença progressiva, é recomendada terapêutica locorregional no caso de lesão única e terapêutica sistémica no caso da presença de múltiplas lesões, sendo as estratégias mais recomendadas o lenvatinib e o sorafenib.

Em doentes sintomáticos, é recomendada terapêutica locorregional no caso de lesão única e terapêutica sistémica no caso da presença de múltiplas lesões, sendo as estratégias mais recomendadas o lenvatinib e o sorafenib.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1- Indicação, intervenção e comparadores

População	Intervenção	Comparador
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 radioactivo (se iodo radioactivo for apropriado)*	Selpercatinib	Lenvatinib

*este PICO não inclui a população com carcinoma medular da tiroide.

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidos encontram-se na Tabela

2. Classificaram-se estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 2- Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	9	crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	importante
Taxa de resposta	5	Importante
Duração da resposta	5	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Medidas de Segurança		
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

5.1. Estudos submetidos, incluídos e excluídos

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de selpercatinib numa única população (doentes adultos com e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com cancro da tireoide avançado com fusão do gene RET positiva que são refratários ao iodo radioactivo), em que a intervenção era selpercatinib, e o comparador era lenvatinib.

O TAIM submeteu um único estudo, o LIBRETTO-001, um estudo de fase 1 / 2 que avaliou a segurança e eficácia de selpercatinib em doentes com alterações específicas do gene RET. Submeteu também uma revisão sistemática da literatura (RSL) para identificar toda a evidência clinicamente relevante sobre a eficácia e segurança de selpercatinib e dos possíveis comparadores no tratamento de doentes com cancro da tiroide e uma comparação indireta ajustada (MAIC) ente selpercatinib e o comparador de interesse, lenvatinib.

Nenhum dos estudos submetidos foi considerado relevante para a presente avaliação.

5.2. Descrição

Estudo LIBRETTO-001

Desenho de estudo

O estudo LIBRETTO-001 foi um ensaio de fase 1/2 multicêntrico, sem ocultação, em doentes com tumores sólidos avançados (exemplo: pulmão, pâncreas, tiroide, colorectal) com alterações do RET. O estudo incluiu duas fases: fase 1 (aumento da dose) e fase 2 (expansão da dose). A Fase 1 do ensaio foi concluída e a Fase 2 está a decorrer para algumas das coortes. As coortes estão descritas na figura 1.

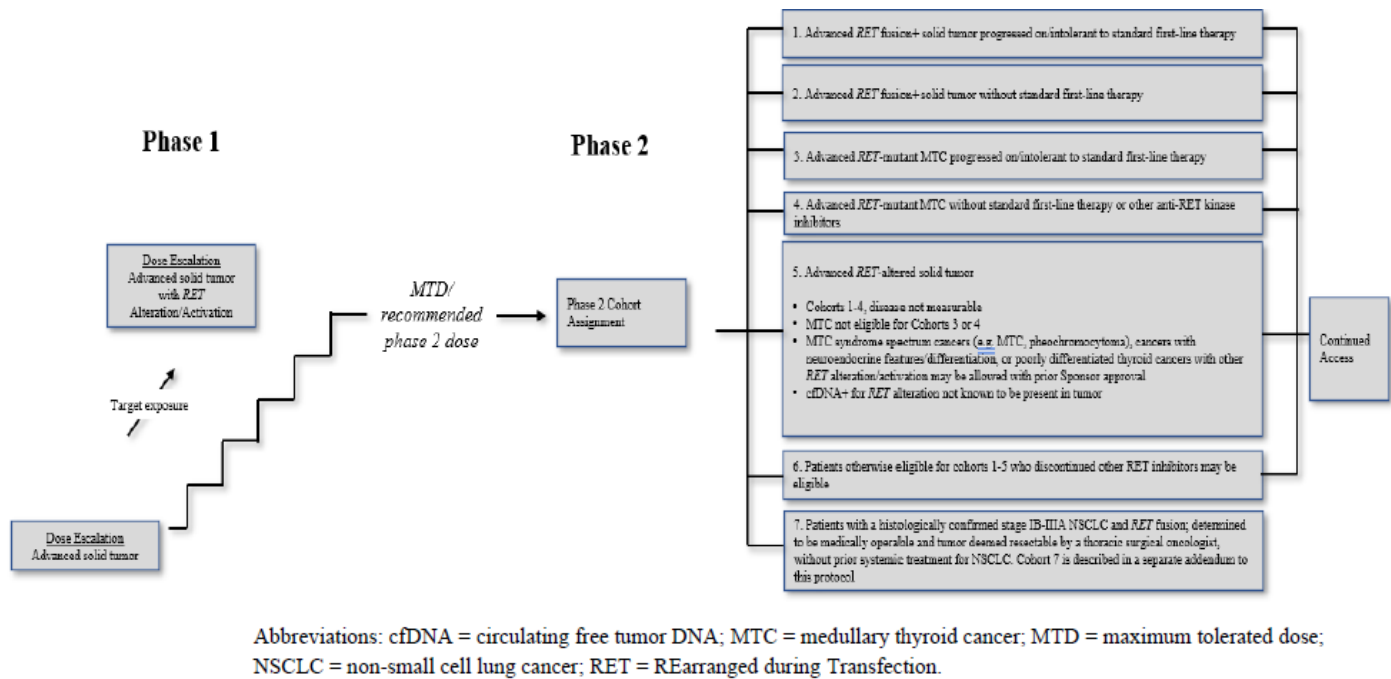
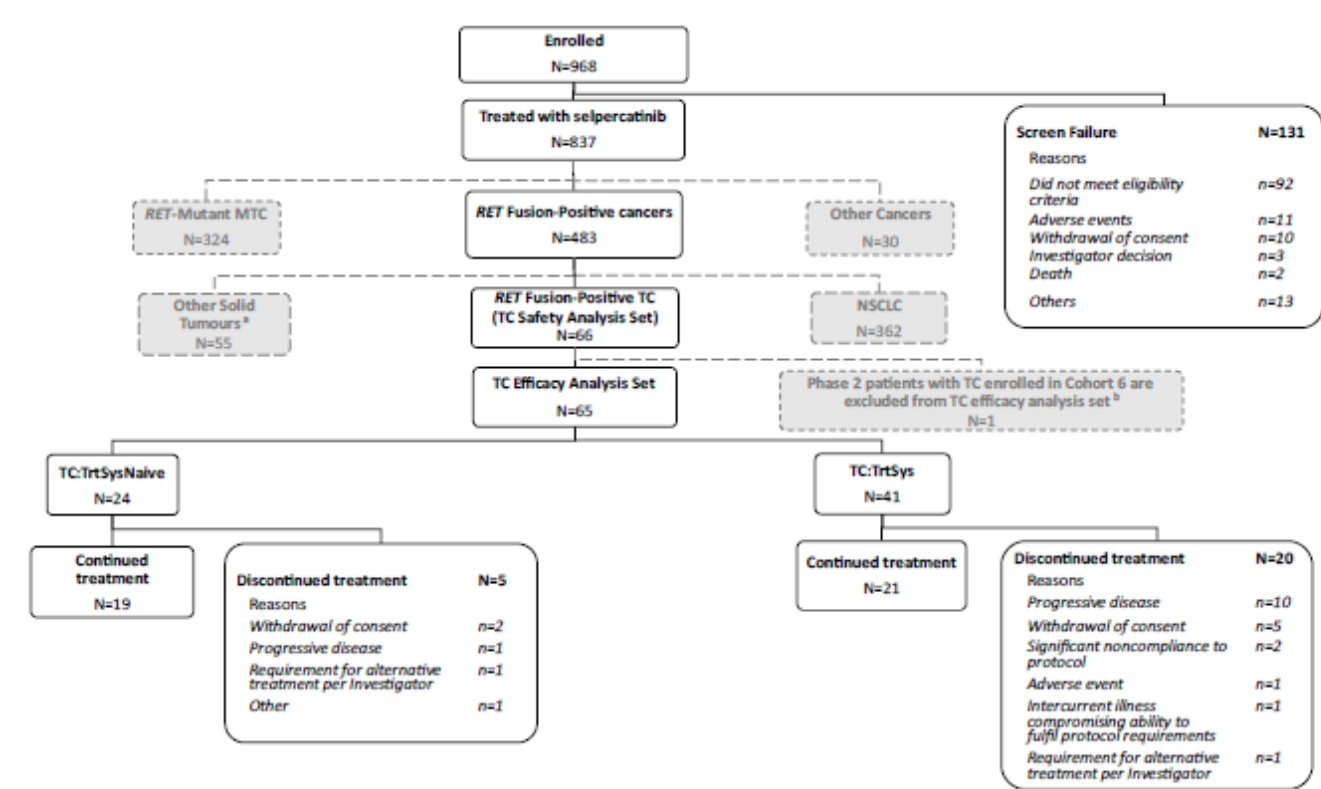


Figura 1 – Desenho do ensaio clínico LIBRETTO-001 (fonte: CSR do ensaio LIBRETTO-001).

Dos doentes incluídos no estudo LIBRETTO-001, tinham sido tratados com selpercatinib um total de 65 doentes com cancro da tiroide com fusão do RET positiva. Destes, 41 doentes fizeram uma terapêutica sistémica anterior a par de iodo radioativo (RAI) e 24 eram doentes naïves de terapêutica sistémica. O fluxo dos doentes com cancro da tiroide com fusão do RET positiva incluídos no ensaio LIBRETTO-001 é apresentado na figura 2.

Os doentes *naive* (n=24) seriam os relevantes para a presente avaliação (Tabela 3). No entanto, tratando-se de um estudo não comparativo, não é possível concluir sobre o benefício adicional do tratamento destes doentes com selpercatinib, relativamente ao comparador lenvatinib.



Abbreviations: CONSORT = consolidated standards of reporting trials; CSR = clinical study report; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; RAI = radioactive iodine; RET = REarranged during Transfection; TC = thyroid cancer; TC:TrtSys = patients previously treated with systemic therapy other than RAI; TC:TrtSysNaive = patients not previously treated with systemic therapy other than RAI.

Figura 2– Fluxo de doentes do estudo LIBRETTO-001 (fonte: CSR do estudo LIBRETTO-001).

Tabela 3- Doentes com cancro da tiróide com fusão RET positiva: tratamentos prévios

Parameter	TC	
	TC:TrtSysNaive N=24	TC:TrtSys N=41
Received prior systemic therapy, n (%)	18 (75.0) ^a	41.0 (100.0)
Type of prior systemic therapy^b, n		
<i>Chemotherapy</i>	0	8 (19.5)
Platinum	0	4 (9.8)
Taxane	0	5 (12.2)
<i>Immunotherapy</i>	0	3 (7.3)
Anti-PD-1/PD-L1 therapy	0	3 (7.3)
Anti-CTLA4 therapy	0	0
<i>Multikinase inhibitor</i>	0	35 (85.4)
Cabozantinib	0	1 (2.4)
Vandetanib	0	1 (2.4)
Sorafenib	0	9 (22.0)
Lenvatinib	0	26 (63.4)
Other MKIs	0	7 (17.1)
<i>Other</i>	18 (75.0)	30 (73.2)
VEGF/VEGFR inhibitor	0	0
EGFR inhibitor	0	1 (2.4)
Selective RET inhibitor	0	0
mTOR inhibitor	0	2 (4.9)
RAI	18 (75.0) ^c	30 (73.2)
Hormonal therapy	0	0

Revisão sistemática Literatura

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura (RSL) para identificar toda a evidência clinicamente relevante sobre a eficácia e segurança de selpercatinib e dos possíveis comparadores no tratamento de doentes com cancro da tiroide (incluindo CMT e CDT/CPT).

Pesquisa

A pesquisa da literatura foi realizada em setembro de 2019, tendo a sua atualização mais recente ocorrido em maio de 2023. A pesquisa foi realizada a partir da plataforma OVID, nas bases de dados bibliográficas MEDLINE, EMBASE e *All Evidence-Based Medicine Reviews*. Adicionalmente, foram também realizadas pesquisas nas bases de dados de estudos clínicos ClinicalTrials.gov e *International Clinical Trials Registry Platform*, em atas das conferências mais relevantes na área, e nas listas de referências de revisões sistemáticas e meta-análises relevantes.

Os títulos e resumos de todas as publicações obtidas nas pesquisas foram revistos de acordo com os critérios de elegibilidade, por dois revisores independentes. As que passaram na primeira fase de seleção foram, posteriormente selecionadas para revisão do seu texto integral. As eventuais divergências foram resolvidas com um terceiro revisor.

Tabela 4 – Critérios de inclusão e exclusão da RSL (fonte: relatório da RSL).

Study characteristic	Eligible	Ineligible
Population and study type	Single-arm studies included only if report RET-altered TC or RCTs in TC (including MTC, PTC, and DTC), or systematic reviews ^a	Single-arm trials in patients without RET alterations
Intervention	Selpercatinib (Loxo-292) Pralsetinib (Blu887) MTC Cabozantinib Vandetanib Best supportive care PTC Sorafenib Lenvatinib Best supportive care	Studies that do not include any of the interventions of interest in at least one study arm
Comparator	Any active systemic therapy, placebo, best supportive care, or no treatment	Studies comparing an intervention of interest with nonpharmacological treatments (e.g., surgery, complementary therapy)
Outcomes	At least one of the following outcomes: Response, PFS, OS, Safety	Studies that do not report at least one of the outcomes of interest
Time Frame	SLR1: January 2015-September 2019 SLR2: September 2019-October 2020 SLR3: October 2020-July 2021 SLR4: July 2021-September 2022 SLR5: September 2022-May 2023	None
Language	English	Any other language

Risco de viés

A qualidade das publicações foi avaliada por dois revisores, tendo as discrepâncias sido resolvidas após discussão com um terceiro revisor. O risco de viés das RCTs foi avaliado com recurso às recomendações do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (publicada em 2013, e atualizada em 2016), tendo os ensaios de braço único sido avaliados com recurso à Critical Appraisal Skills Programme (CASP) cohort study checklist.

Características dos estudos selecionados

Foram identificadas, no total, 90 publicações descrevendo 24 estudos. Destes, 15 estudos incluíram doentes com CMT e 9 incluíram doentes com CDT/CPT. Dos 24 estudos, três ensaios, LIBRETTO-00134, ARROW35 e LIBRETTO-32136, incluíram ambos os subgrupos populacionais de doentes com CMT com mutação do gene RET e CDT/CPT positivos para fusão do gene RET. Os estudos de *Ahmed et al.* (2011) e *Hong et al.* (2009) tinham uma população mista de doentes com CMT e CDT/CPT. Por conseguinte, estes cinco estudos foram reportados nos subtipos de CMT e CDT/CPT, pelo que o número final de estudos que inclui doentes com CDT/CPT foi 14.

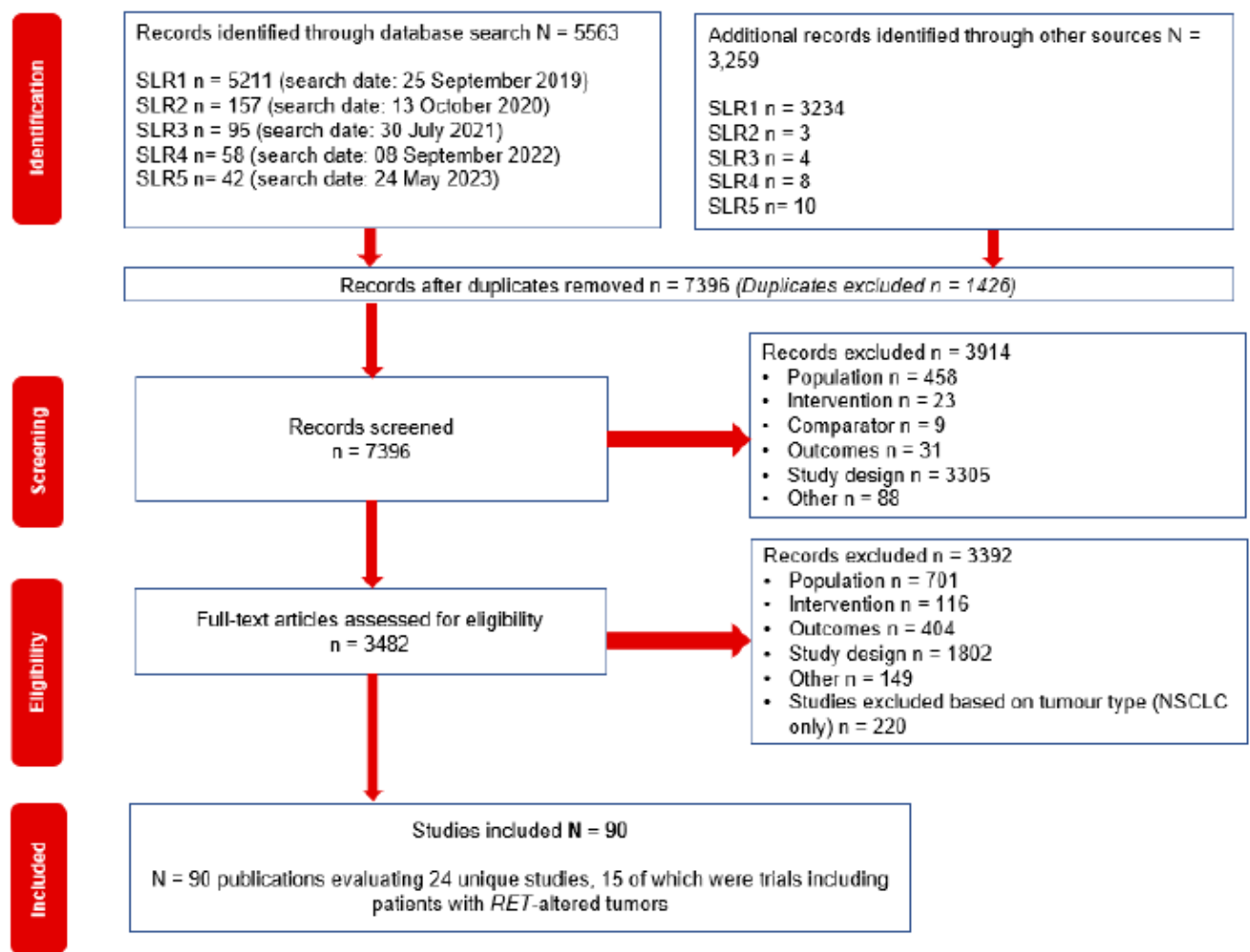


Figura 3— Diagrama do processo de seleção de estudos (fonte: relatório ITC v1.0 de outubro de 2023 (Eli Lilly, 2023))

Avaliação de exequibilidade de comparações indirectas

Com base nos estudos identificados na SLR, foi avaliada a viabilidade de realizar uma comparação indireta entre selpercatinib e o comparador de interesse à presente avaliação (lenvatinib). A avaliação de exequibilidade considerou os 9 ensaios que incluíram apenas doentes com CDT e os 5 ensaios que incluíram os subtipos de CMT e CDT/CPT.

Dos 14 estudos considerados como potencialmente adequados, 10 foram excluídos por não incluírem intervenções de interesse à presente avaliação, sendo que os restantes 4 incluíram o comparador de interesse (SELECT, estudo-308, Brose et al e Reddy et al). Verificou-se ser inexecutável utilizar os estudos estudo-308, Brose et al e Reddy et al nas comparações indirectas pelos motivos evidenciados na tabela seguinte.

Tabela 5 – Estudos incluídos na avaliação de exequibilidade (fonte: relatório ITC v1.0 de outubro de 2023 (Eli Lilly, 2023))

Study	Design/Setting/Phase	Treatment	Tumour type assessed	Study included in feasibility assessment	Reason for Exclusion if “No” in previous column
SELECT ¹ Schlumberger et al. (2015)	Double-blind, parallel group/ RCT/Phase III	Lenvatinib versus Placebo	DTC	Yes	-
DECISION ²⁸ Brose et al. (2014)	Double-blind, parallel group/ RCT/Phase III	Sorafenib versus Placebo	DTC	Yes	-
Lebouilleux et al. (2012) ²⁷	Double-blind/ parallel group/ RCT/Phase II	Vandetanib versus placebo	DTC	No	Vandetanib is not a comparator of interest in <i>RET</i> fusion TC
MATISSE ²⁷ Ahmed et al. (2011)	Open label/single arm/ Phase II	Sorafenib at a dose of 400 mg	MTC and DTC and <i>RET</i> mutation/fusion	No	Single arm trial
Hong et al. (2009) ²⁸	Open label/single arm/ Phase I/II	Sorafenib + tipifamib	MTC and DTC and <i>RET</i> mutation/fusion	No	Single arm trial
LIBRETTO-001 ³⁵ Wirth et al. (2020)	Open label/single arm/ Phase I/II	LOXO-292, Phase 1: 20 mg to 240 mg. Phase 2: 160 mg	<i>RET</i> mutant MTC and <i>RET</i> fusion-TC	Yes	-
ARROW Subbiah et al., (2021) ²³	Phase I/II, Open-label, single arm	Pralsetinib Phase I: 30 mg to 600 mg Phase II: 400 mg	<i>RET</i> -mutant MTC and <i>RET</i> fusion-positive TC	No	No comparator of interest in DTC, not a standard therapy yet
COSMIC-311 Brose et al., (2021) ¹²	Double-blind, parallel group/ RCT/Phase III	Cabozantinib versus placebo	DTC	No	No comparator of interest in DTC, 2L population only
LIBRETTO-321 Zheng et al., (2022) ³⁶	Phase II, Open label single arm study	Selpercatinib 160 mg BID orally	<i>RET</i> mutant MTC and <i>RET</i> fusion-TC	No	Only 1 patient was included for <i>RET</i> fusion-positive TC.
Study-308 Zheng (2021) ³⁹	Phase III, double-blind, parallel-group RCT	Lenvatinib	DTC	No	Only Chinese population
Brose (2022) ⁴⁰	Phase II, double-blind, parallel-group RCT	Lenvatinib	DTC including PTC subpopulation	No	Phase II study investigating low starting dose of lenvatinib and had no placebo arm
Reddy (2022) ⁴¹	Phase II, Open-label RCT	Lenvatinib	DTC	No	RAI-avid DTC patients (Not RAI refractory/intolerant)
NCT01876784 ⁴²	Phase III, double-blind, parallel-group RCT	Vandetanib	DTC	No	Vandetanib is not a comparator of interest in <i>RET</i> fusion TC
NCT02143726 ⁴³	Phase II, Open-label RCT	Sorafenib	DTC	No	Patients with Hurtle cell TC

As características demográficas dos doentes incluídos nos ensaios elegíveis (LIBRETTO-001 e SELECT) estão descritos abaixo. No ensaio SELECT, não é possível determinar que doentes apresentavam fusão do RET e os tratamentos anteriores são desconhecidos. Relativamente ao LIBRETTO-001, foram usados os dados da população global de doentes com fusão do RET (*naïve* e previamente tratados), pelo que as comparações não são informativas para a presente avaliação.

Tabela 6 – características de *baseline* (fonte: relatório ITC v1.0 de outubro de 2023 (Eli Lilly, 2023))

Characteristic	LIBRETTO-001 <i>RET</i> fusion-positive TC	SELECT (ITT) ³⁰	
	Selpercatinib (any-line) N=65	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
Median age, years (minimum to maximum)	59 (20, 88)	64 (27, 89)	61 (21, 81)
Number (%) male	32 (49.2)	125 (47.9)	75 (57.3)
Race/Ethnicity			
White	42 (64.6)	208 (79.7)	103 (78.6)
Black or African American	3 (4.6)	4 (1.5)	4 (3.1)
Asian	13 (20)	46 (17.6)	24 (18.1)
Other	5 (7.7)	3 (1.2)	0
Missing or uncodeable	2 (3.1)	NR	NR
Region, n (%)			
Europe	12 (18.5)	131 (50.2)	64 (48.9)
North America	42 (64.6)	77 (29.5)	39 (29.8)
Other	11 (16.9)	53 (20.3)	28 (21.4)
Median time from initial diagnosis, months (range)	94.1 (2 to 575)	66 (0.4 to 573.6)	73.9 (6.0 to 484.8)
ECOG performance status, n (%)			
0	25 (38.5)	144 (55.2)	68 (51.9)
1	36 (55.4)	104 (39.8)	61 (46.6)
2	4 (6.2)	12 (4.6)	2 (1.5)
3	0	1 (0.4)	0
Not available	0	0	0
Histology, n (%)			
Papillary	54 (83.1)	132 (50.6)	68 (51.9)
Poorly differentiated	6 (9.2)	28 (10.7)	19 (14.5)
Follicular, not Hürthle cell	0	53 (20.3)	22 (16.8)
Hürthle cell	1 (1.5)	48 (18.4)	22 (16.8)
Other	4 (6.2) [§]	0	0
Missing or non-diagnosed	0	0	0
Metastases, n (%)			
Locoregional	NR	4 (1.5)	0
Distant	NR	257 (98.5)	131 (100)
Prior MKI/TKI therapy	35 (53.8)	66 (25.3)	27 (20.6)
Cabozantinib	1 (1.5)	NR	NR
Vandetanib	1 (1.5)	NR	NR
Sorafenib	9 (13.8)	NR	NR
Lenvatinib	26 (40)	NR	NR
Other MKI	7 (10.8)	NR	NR

6. Avaliação da evidência por outcome

6.1. Resumo da avaliação da evidência por medida de resultado

O benefício adicional de Selpercatinib foi depois analisado para cada medida de resultado (Tabela 7).

Tabela 7 -Selpercatinib para o tratamento de doentes adultos com 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 radioactivo.

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção(ões)	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência Global	9	Selpercatinib	Lenvatinib	Não provado	Não possível de comparar
Sobrevivência livre de progressão	6	Selpercatinib	Lenvatinib	Não provado	Não possível de comparar
Taxa de resposta	5	Selpercatinib	Lenvatinib	Não provado	Não possível de comparar
Duração de resposta	5	Selpercatinib	Lenvatinib	Não provado	Não possível de comparar
Qualidade de Vida	9	Selpercatinib	Lenvatinib	Não provado	Não possível de comparar
Taxa de eventos adversos	6	Selpercatinib	Lenvatinib	Não provado	Não possível de comparar
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Selpercatinib	Lenvatinib	Não provado	Não possível de comparar
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Selpercatinib	Lenvatinib	Não provado	Não possível de comparar
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Selpercatinib	Lenvatinib	Não provado	Não possível de comparar

7. Qualidade da evidência submetida

Não aplicável.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de Selpercatinib na indicação “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)”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de selpercatinib numa única população (doentes adultos com 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 radioactivo), em que a intervenção era selpercatinib, e o comparador era lenvatinib.

O TAIM submeteu um único estudo, o LIBRETTO-001, um estudo de fase 1 / 2 que avaliou a segurança e eficácia de selpercatinib em doentes com alterações específicas do gene RET. Este estudo, sem ocultação e não comparativo, incluiu doentes com tumores sólidos avançados com alterações do RET. Foi possível seleccionar deste estudo, 24 doentes com cancro da tiroide avançado, com fusão do gene RET positiva, não previamente tratados ou apenas tratados com iodo radioativo. No entanto, não foi possível determinar o benefício adicional de selpercatinib relativamente a lenvatinib ou melhores cuidados de suporte, nesta população.

O TAIM submeteu também uma revisão sistemática da literatura (RSL) para identificar toda a evidência clinicamente relevante sobre a eficácia e segurança de selpercatinib e dos possíveis comparadores no tratamento de doentes com cancro da tiroide e uma comparação indireta ajustada (MAIC) entre selpercatinib e o comparador de interesse, lenvatinib. No entanto, esta MAIC incluiu no braço comparador doentes não seleccionados para fusão do gene RET. Incluiu também no braço do selpercatinib doentes previamente tratados e doentes *naive*.

Tabela 8. Resumo da avaliação global de benefício.

População	Intervenção	Comparador	Valor Terapêutico Acrescentado
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 radioactivo (se iodo radioactivo for apropriado)	Selpercatinib	Lenvatinib	Não foi possível demonstrar

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado Selpercatinib (Retsevmo) na indicação “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)”.

Considerou-se que não foi possível demonstrar valor terapêutico acrescentado de Selpercatinib, face aos comparadores lenvatinib e melhores cuidados de suporte, pelo que não se recomenda o seu financiamento.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- No estudo LIBRETTO-001, um estudo de fase 1 / 2 que avaliou a segurança e eficácia de selpercatinib em doentes com alterações específicas do gene RET. Este estudo, sem ocultação e não comparativo, incluiu doentes com tumores sólidos avançados com alterações do RET. Foi possível selecionar deste estudo, 24 doentes com cancro da tiroide avançado, com fusão do gene RET positiva, não previamente tratados ou apenas tratados com iodo radioativo. No entanto, dado o desenho do estudo, não foi possível determinar o benefício adicional de selpercatinib relativamente a lenvatinib, nesta população.
- Uma revisão sistemática da literatura que teve como objetivo identificar toda a evidência clinicamente relevante sobre a eficácia e segurança de selpercatinib e dos possíveis comparadores no tratamento de doentes com cancro da tiroide e uma comparação indireta ajustada (MAIC) entre selpercatinib e o comparador de interesse, lenvatinib. No entanto, esta MAIC incluiu no braço comparador doentes não selecionados para fusão do gene RET. Incluiu também no braço do selpercatinib doentes previamente tratados e doentes *naive*, pelo que não é informativa para a presente avaliação.

10. Conclusões

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de selpercatinib na indicação “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)”.

Considerou-se que relativamente à evidência analisada acerca da utilização do medicamento selpercatinib face aos comparadores lenvatinib e melhores cuidados de suporte não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado. Deste modo, recomenda-se que o medicamento não seja financiado.

11. Referências bibliográficas

1. RETSEVMO® (SELPERCATINIB), Dossier de Valor Terapêutico Acrescentado 16 de abril de 2024;
2. FULL CLINICAL STUDY REPORT LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA) (RET Fusion-Positive NSCLC, RET-Mutant MTC, RET Fusion-Positive TC; 13-Jan-2023);
3. CLINICAL PROTOCOL LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA) A Phase 1/2 Study of Oral Selpercatinib (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);
4. Systematic Literature Review of Clinical Trial Evidence of Selpercatinib and Comparator Treatments in Patients with *RET*-mutant Medullary Thyroid Cancer and *RET* fusion-positive Thyroid Cancer September 2023;
5. Assessment of Clinical Efficacy and Safety for LY3527723. 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). LY3527723 (Selpercatinib; LOXO-292) Advanced *RET* Fusion-Positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), RET Mutant-Medullary Thyroid Cancer (MTC), *RET* Fusion-Positive Thyroid Cancer, and *RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors. Eli Lilly and Company Protocol/Study LOXO-RET-17001 (also LIBRETTO-001) Phase ½;
6. Comparator Tool for Selpercatinib: A Systematic Literature Review and Indirect Treatment Comparison of Selpercatinib for the Treatment of Advanced or Metastatic *RET*-Mutant Medullary Thyroid Cancer and Advanced *RET* fusion-Positive Thyroid Cancer. Eli Lilly and Company Indianapolis, Indiana USA 46285. October 2023.