

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

CTS dicembre 2021

**Medicinale: Retsevmo (selpecartinib)**

**Indicazione:** Retsevmo come monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato positivo alla fusione di RET che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino

BISOGNO TERAPEUTICO		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
<b>MODERATO</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
<b>SCARSO</b>	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<b>ASSENTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<p><b>Commento:</b></p> <p><i>Il riarrangiamento di RET (REarranged during Transfection) è stato riconosciuto come driver oncogenico nel 1-2% dei NSCLC, con un'incidenza che arriva fino al 5% se valutata sulla popolazione negativa ad altre mutazioni e/o fusioni. Le neoplasie con riarrangiamento di RET si contraddistinguono per un profilo clinico patologico caratteristico: istologia non squamosa, quadri patologici tendenzialmente più scarsamente differenziati, pazienti con età inferiore ai 60 anni alla diagnosi e senza pregressa storia di abitudine tabagica. Tali riarrangiamenti sembrerebbero essere mutualmente esclusivi rispetto ad altre alterazioni molecolari. Ad oggi, per i pazienti portatori di alterazioni del gene RET, non sono disponibili trattamenti mirati e viene pertanto offerto loro un approccio con terapia standard.</i></p> <p><i>Allo stato attuale, la maggior parte dei pazienti affetti da NSCLC RET+ affronta un trattamento di I linea con chemioterapia standard. Uno studio retrospettivo ha valutato l'efficacia del pemetrexed in monoterapia o in associazione a platino in 18 pazienti con fusione di RET, riportando un ORR del 45% e una PFS mediana di 19 mesi. Nel registro GLORY, 65 pazienti in trattamento con chemioterapia a base di platino in I linea hanno registrato un tasso di risposte del 51%, una PFS mediana 7.8 mesi e una OS mediana di 24.8 mesi.</i></p> <p><i>Poiché i trattamenti attualmente utilizzati in questo setting hanno un impatto valutabile come limitato su</i></p>		

esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti, il bisogno terapeutico è da considerarsi MODERATO.		
<b>VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>MODERATO</b>	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>SCARSO</b>	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<p><b>Commento:</b></p> <p>Lo studio registrativo di selpecartinib è lo studio LIBRETTO 001, studio multicentrico, in aperto, di Fase I/II che ha arruolato pazienti con tumori solidi avanzati con fusione del gene RET (tra cui NSCLC, tumore della tiroide, del pancreas e del colon-retto), carcinoma midollare della tiroide con mutazione di RET e altre neoplasie con attivazione patologica di RET. Nel sottogruppo di pazienti affetti da NSCLC, selpecartinib ha ottenuto un ORR del 64% (67/105; 95% CI 53.9, 73.0) secondo la revisione in cieco di un comitato indipendente (IRC) e del 70% (73/105; 95% CI 59.8, 78.1) per gli investigatori, con un tasso di concordanza tra le due valutazioni dell'83%.</p> <p>La durata della risposta mediana è stata pari a 17.5 mesi (95% CI: 12.0, NE) secondo l'IRC e pari a 20.3 mesi (95% CI: 15.6, 24.0) secondo gli investigatori.</p> <p>La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana era pari a 16.5 mesi (95% CI: 13.7, NE) con 44/105 eventi ad un follow-up mediano di 13.9 mesi e a 18.4 mesi (95% CI: 16.4, 24.8) con 47/105 eventi in un follow-up mediano di 16.4 mesi rispettivamente secondo l'IRC e gli investigatori. Selpecartinib ha mostrato di essere efficace anche in pazienti con malattia del CNS misurabile con un tasso di risposta intracranico pari all'82% (18/22; 95% CI: 59.7, 94.8) e indipendente dal trattamento precedente mentre considerando tutti gli 80 pazienti (sia con lesioni target che non-target/misurabili o non misurabili) il tasso di risposta intracranica è stato, secondo l'IRC, del 48% (38/80; 95% CI: 36.2, 59.0). La OS mediana non è stata raggiunta (95% CI: 22.3, NE), con 24/105 (23%) eventi registrati a un follow-up mediano di 16.7 mesi. A 12 mesi, il tasso di sopravvivenza era pari all'88% (95% CI: 80.3, 95.0).</p> <p>Poiché non è noto se la fusione RET possa essere associata ad una prognosi diversa, e in mancanza di dati sull'efficacia delle possibili alternative terapeutiche in tale specifica popolazione, il valore terapeutico aggiunto si ritiene NON VALUTABILE.</p>		

<b>QUALITA' DELLE PROVE</b> <i>(Vedi tabella allegata GRADE)</i>		
<b>ALTA</b>		O
<b>MODERATA</b>		O
<b>BASSA</b>		X
<b>MOLTO BASSA</b>		O
<b>Commento:</b> <i>Le evidenze cliniche a supporto derivano da uno studio osservazionale senza criteri di downgrading.</i>		
<b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b>		
<i>Non si può riconoscere l'innovatività a selpecartinib in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del valore terapeutico aggiunto non valutabile e della qualità delle evidenze bassa.</i>		

**Domanda:** Selpercatinib dovrebbe essere usato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato positivo alla fusione di RET che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino

**Setting:** trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato positivo alla fusione di RET che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino

№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Certainty assessment		Imprecisione	Ulteriori considerazioni	№ di pazienti selpecartinib	Effetto		Certo	Importanza
			Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità				Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Overall Response Rate (IRC) (valutato con: %)**

1a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	67/105 (63.8%)	non stimabile	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
----	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	---------------	---------------	------------

**Progression Free Survival (IRC) (follow up: mediana 13,9 mesi; valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product)**

1a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	44/105 (41.9%)	non stimabile	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	---------------	---------------	---------

**Overall Survival (follow up: mediana 16,7 mesi; valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product)**

1a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	24/105 (22.9%)	non stimabile	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	---------------	---------------	---------

CI: Confidence interval

### Spiegazioni

a. Dilon A. et al, Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. NEJM, August 2020.