

1. TÍTULO

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS. PRALSETINIB EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑA (CPCNP) AVANZADO CON FUSIÓN DEL GEN RET.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Pralsetinib (GAVRETO) 100 mg cápsulas duras. Cada cápsula dura contiene 100 mg de pralsetinib. Indicado tanto por FDA y EMA en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNCP) avanzado con fusión del gen RET positiva no tratados previamente con un inhibidor RET tanto en primera línea como en líneas sucesivas (categoría de evidencia 2A). La dosis inicial recomendada de pralsetinib es de 400 mg una vez al día por vía oral, con el estómago vacío). El tratamiento debe continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se puede considerar modificaciones de dosis por reacciones adversas y la interrupción del tratamiento con o sin reducción de la dosis para controlar las reacciones adversas según la gravedad y la presentación clínica. Se puede reducir la dosis de los pacientes en decrementos de 100 mg hasta una dosis mínima de 100 mg una vez al día. Gavreto debe suspenderse permanentemente en pacientes que no pueden tolerar 100 mg por vía oral una vez al día.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

18-3-2022

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo con 1.8 millones de muertes por año. En 2020 en Europa, aproximadamente 470.000 pacientes desarrollaron cáncer de pulmón y más de 380.000 fallecieron por cáncer de pulmón, lo que representa una quinta parte (19,6 %) de todas las muertes por cáncer en la UE (Globocan, 2020). Los dos subtipos principales son el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) (85%) y el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). Los subtipos de CPCNP incluyen adenocarcinoma (68%), carcinoma de células escamosas (25-30%) y carcinoma de células grandes (5-10%). Aproximadamente el 75% de los adenocarcinomas de pulmón albergan alteraciones genéticas que promueven la vía de señalización RTK/RAS/RAF, como KRAS, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, NTRK y RET, entre otros. La frecuencia de las fusiones RET oncogénicas acontecen en el 1 a 2 % de los pacientes con CPCNP, sobre todo en la histología no escamosa.

RET es un receptor de tirosina-quinasa que normalmente requiere la unión de ligandos y correceptores para su activación. La activación aberrante de RET es un impulsor crítico del crecimiento y proliferación tumoral en varios tumores sólidos. La activación oncogénica de RET puede ocurrir a través de dos mecanismos: reordenamientos cromosómicos y mutaciones puntuales. Ambos mecanismos de activación oncogénica dan como resultado una actividad de quinasa RET independiente del ligando constitutivamente activa.

La mayoría de los pacientes con CPCNP se presentan en situación avanzada y se encuentran comúnmente en una población más joven de no fumadores, aunque no parece que suponga un factor pronóstico adverso. Habitualmente, los pacientes con CPCNP con activación de RET generalmente reciben el mismo tratamiento estándar que los pacientes sin mutaciones conductoras, es decir, quimioterapia basada en doblete de platino y/o inmunoterapia con inhibidor de punto de control. Las terapias posteriores consisten normalmente en monoterapia con inhibidores del punto de control inmunitario o quimioterapia de agente único o docetaxo

En febrero de 2021, se aprobó Retsevmo (selpercatinib) en Europa para el tratamiento de cánceres que muestran alteraciones del gen RET: CPCNP con fusión RET positiva, cáncer de tiroides con fusión RET positiva y cáncer de tiroides medular (MTC) con mutación RET. Más específicamente en CPCNP, Retsevmo como monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con CPCNP avanzado con fusión positiva de RET que requieren terapia sistémica después de un tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino.

Pralsetinib (Gavreto) es un inhibidor tirosina quinasa potente dirigido selectivamente contra las fusiones oncogénicas de RET (KIF5B-RET and CCDC6-RET). En CPCNP *In vitro*, pralsetinib inhibe varias fusiones oncogénicas RET de forma más potente que las quinasas inespecíficas. Pralsetinib mostró actividad antitumoral en cultivos celulares y en modelos animales de múltiples tipos de tumores portadores de dichas fusiones.

La eficacia y seguridad de Pralsetinib ha sido evaluada en ensayos clínicos que han tenido como objetivo principal la tasa de respuesta global (TRG) según RECIST v1.1 y seguridad. Las variables secundarias de eficacia incluían la duración de la respuesta (DR), supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG) y la seguridad.

5. EFICACIA

La eficacia de Gavreto se estudió en pacientes con CPCNP avanzado con reordenamiento del gen RET positivo en el ensayo BLU-6671101 (ARROW), un ensayo clínico de fase I/II multicéntrico, no aleatorizado, abierto de varias cohortes. El estudio reclutó, en cohortes separadas, pacientes con CPCNP avanzado con fusión RET positiva que habían progresado a quimioterapia basada en platino, así como pacientes que habían progresado a terapias previas distintas de quimioterapia basada en platino o no habían sido tratados previamente a nivel sistémico.

Todos los pacientes con CPNM debían tener enfermedad localmente avanzada o metastásica con enfermedad medible según el Criterio de Evaluación de la Respuesta para Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1 (v1.1.) y una fusión del gen RET detectada por técnicas locales (Next Generation Sequencing (NGS), Hibridación fluorescente in situ (FISH) u otros. También se reclutaron pacientes con metástasis asintomática del sistema nervioso central (SNC), incluyendo aquellos con dosis estable o decreciente de corticoesteroides dentro de las 2 semanas previas a ser incluidos en el estudio. El protocolo excluía pacientes con una alteración primaria de una alteración molecular *driver* distinta a la fusión del gen RET, pacientes con una historia de síndrome de prolongación del intervalo QT o un historial familiar de síndrome de prolongación del intervalo QT,

neumonitis sintomática clínicamente, y cualquier condición médica significativa anterior o actual que pudiera afectar a la seguridad del paciente.

Las variables principales de eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) según RECIST v1.1 evaluadas por un comité de revisión central independiente ciego, (Blinded Independent Central Review (BICR) por sus siglas en inglés). Las variables secundarias de eficacia incluían la duración de la respuesta (DR), supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

El primer paciente se incluyó el 17 de marzo de 2017 y el último paciente el 22 de mayo de 2020, con una fecha de corte de datos del 6 de noviembre de 2020 (corte para el análisis intermedio: corte de datos del 18 de noviembre de 2019).

La población evaluable para eficacia consistió en 233 pacientes con CPNCP avanzado con reordenamiento del gen RET, tratados con una dosis inicial de 400 mg por vía oral una vez al día, incluyendo 75 pacientes previamente no tratados y 136 pacientes tratados previamente con quimioterapia basada en platino. En la última fecha de corte de los datos, la mediana de seguimiento era de 17,1 meses.

Las características demográficas en los 233 pacientes fueron: 52,4 % de mujeres, 51,9 % de raza blanca, 39,5 % de raza asiática, 3,9 % de raza hispana/latina y una mediana de edad de 60 años (rango de 26 a 87) con 37,8 % mayores de 65 años de edad. La mayoría de los pacientes tuvieron un estado funcional según la escala ECOG basal de 0 (33,5 %) o 1 (63,9 %), tenían enfermedad metastásica (97,4%), nunca habían fumado (62,2%) o eran antiguos fumadores (33,5%) y tenían adenocarcinoma (96,1%). El 37,3 % de los pacientes tenían antecedentes de metástasis cerebrales. Los pacientes tratados previamente con quimioterapia basada en platino (N=136), recibieron una mediana de 2 líneas de terapia anteriores (rango: 1-8). Además de quimioterapia a base de platino, el 40,4% recibieron inhibidores de PD-1/PD-L1, el 27,9% recibieron otros inhibidores multiquinasa y el 47,8% recibió terapia de radiación previa.

El 21,3% de los pacientes no tratados de forma sistémica previamente (N=75) recibieron terapia de radiación previa. Las fusiones del gen RET se detectaron en el 79,4% de pacientes mediante técnica de NGS (42,9% de muestras de tumor, 15,9% de muestras de sangre o plasma, 20,6% desconocido), el 18% usando FISH y el 2,6% usando otros métodos. Las parejas de fusión más frecuentes del gen RET fueron KIF5B (70,4 %) y CCD6 (17,6 %). Solo el 66 % (84 de 128 muestras disponibles del conjunto de datos de eficacia original N=132, corte de datos el 18 de noviembre de 2019) de las muestras de ctDNA antes del tratamiento analizadas centralmente coincidieron con las técnicas de prueba locales que habían determinado la positividad de RET. Esto podría atribuirse, al menos en parte, a la baja sensibilidad de las pruebas de ctDNA, que por el contrario es muy específica.

Respecto a los resultados, la mediana de seguimiento fue de 17,1 meses y el 75,5 % de los pacientes estaban censurados en el momento del análisis final. La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 1,8 meses para la población total (intervalo: 0,9-11,4 meses), así como para pacientes tratados anteriormente con quimioterapia basada en platino (intervalo: 1,3-11,4 meses) y pacientes no tratados previamente (intervalo: 0,9-6,1 meses).

La TRG y la mediana de la DR para los 233 pacientes con CPNCP avanzado con fusión del gen RET positiva fue de un 64,4% (IC 95%: 57,9 - 70,5) y 22,3 meses (IC 95%: 14,7 - NA), respectivamente. No se observaron diferencias clínicamente relevante de la eficacia seun la pareja de fusión KIF5B o CCDC6. Las tasas de respuesta por fueron: TRG = 67,7% (IC 95%: 59,9 – 74,8) en 164 pacientes con KIF5B como pareja de fusión; y TRG= 68,3% (IC 95%: 51,9 – 81,9) en 41 pacientes con CCDC6 como pareja de fusión. La TRG = 39,3 % (IC del 95 %: 21,5, 59,4) en 28 pacientes con otros compañeros de fusión RET. De estos 233 pacientes, 11 presentaron RC

confirmada, 139 PR confirmada, 61 tuvieron SD y 13 PD como mejor respuesta, mientras que los 9 pacientes restantes no fueron evaluables. Las respuestas fueron rápidas (mediana de tiempo hasta la respuesta [TTR] de 1,84 meses) y duraderas (DR \geq 6 meses en el 68 % de los que respondieron), pero aún no se ha alcanzado la mediana de DR, PFS o OS. No obstante, las estimaciones K-M para mediana de DR (22,3 meses) y mediana de PFS (16,4 meses) son alentadoras. (Figura 1 -3)

La TRG intracraneal evaluada por el BICR fue del 70 % (IC 95 %: 34,8 – 93,3) en 10 pacientes evaluables con metástasis cerebrales al inicio del estudio, incluyendo 3 pacientes con una respuesta completa. Todos los pacientes en tratamiento con pralsetinib presentaban reducción de la lesión cerebral diana. El 37,8 % de los pacientes en el ensayo ARROW (N=528) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la farmacocinética, la seguridad o la eficacia en comparación con pacientes más jóvenes.

Con relación a otros fármacos estudiados en esta indicación, Selpercatinib se investigó en un ensayo de fase I/II, que incluyó a 253 pacientes con CPNCP RET +. El conjunto de análisis principal fue de 105 pacientes que recibieron tratamiento previo basado en platino. 50 pacientes (48%) habían recibido un TKI multidirigido previamente, y 37 pacientes (35%) tenían metástasis cerebrales. El compañero de fusión RET común fue KIF5B en 85 pacientes (59%), seguido de CCDC6 en 32 pacientes (22%). Los resultados de eficacia para los 105 pacientes con tratamiento previo (n = 105) y sin tratamiento previo (N = 39) fueron TRG 68% (IC 95% 58–76%) 71/105 y 85 % (IC 95 % 69–95 %) 29/34 respectivamente. La tasa de respuesta objetiva en SNC fue del 91 % (IC 95 % 59–100 %) 10/11 en previamente tratados. La mediana de duración de la respuesta fue de 20,3 meses (IC del 95 % 13,8–24,0) en previamente tratados y no se alcanzó en pacientes sin tratamiento previo. La mediana de SLP fue de 18,4 meses (IC 95 % 12,9–24,9) en previamente tratados y no se alcanzó en pacientes sin tratamiento previo. El perfil de seguridad incluyó datos de 531 pacientes tratados, y los eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento observados en \geq 5% fueron hipertensión (8% grado 3, <1% grado 4), aumento de AST (4% grado 3, 1% grado 4), y aumento de ALT (6% grado 3, 1% grado 4). Nueve pacientes (1,7%) suspendieron el tratamiento.

Según la escala ESMO-MCBS v.1.1, para pralsetinib se aplicaría el formulario 3 versión 1.1 (estudios de un solo brazo, enfermedades con necesidades no cubiertas y con TRO o SLP como variables primarias de eficacia), se obtiene una puntuación de “3”. Se reconoce la necesidad médica insatisfecha en la indicación solicitada. La principal ventaja terapéutica de pralsetinib se puede considerar demostrada independientemente de la línea de terapia en la población de CPNCP con fusión RET positiva. Esto se basa en un perfil de seguridad diferencial, la conveniencia de la administración oral y la provisión de una alternativa de tratamiento con un mecanismo de acción novedoso en el contexto de una alta tasa acreditada de respuestas duraderas que lleva a la expectativa de que pralsetinib sería al menos similar en cuanto a actividad, comparativamente con las opciones de quimioterapia, inmunoterapia o inmunoquimioterapia de primera línea disponibles. Se espera que la tasa de respuesta observada y la duración de la respuesta de pralsetinib aborden la necesidad médica no satisfecha en pacientes tratados previamente en una medida similar a la de selpercatinib, que es el primer inhibidor de RET aprobado condicionalmente en Europa para el tratamiento del CPNCP avanzado positivo para fusión de RET después de un tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino

Figura 1. Datos de respuesta y duración de respuesta

	Previous platinum group (n=87)	No previous systemic treatment group (n=27)†
Overall response rate	53 (61%; 50-71)‡	19 (70%; 50-86)
Disease control rate	79 (91%; 83-96)	23 (85%; 66-96)
Best overall response		
Complete response	5 (6%)	3 (11%)
Partial response	48 (55%)‡	16 (59%)
Stable disease	26 (30%)	4 (15%)
Progressive disease	4 (5%)	3 (11%)
Not evaluable	4 (5%)	1 (4%)
Median duration of response, months	NR (15.2-NE)	9.0 (6.3-NE)
Rate at 6 months	83%; 73-94	74%; 52-96
Rate at 12 months	74%; 61-87	26%; 0-52
Clinical benefit rate§	69% (58-79)	70% (50-86)

Data are n (%; 95% CI), n (%), or median (95% CI). NE=not estimable. NR=not reached. * Includes patients with non-small-cell lung cancer who initiated 400 mg pralsetinib once daily by July 11, 2019, and had measurable disease per Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1 at baseline by blinded independent central review. †Group consisted of patients who were not candidates for platinum-based chemotherapy. ‡Includes two patients who continued treatment with partial responses pending confirmation. §Confirmed complete response, partial response, or stable disease with duration ≥16 weeks.

Figura 2. Gráficas de respuesta en el global de los pacientes de líneas sucesivas y de primera línea, y por tipo de reordenamiento respectivamente.

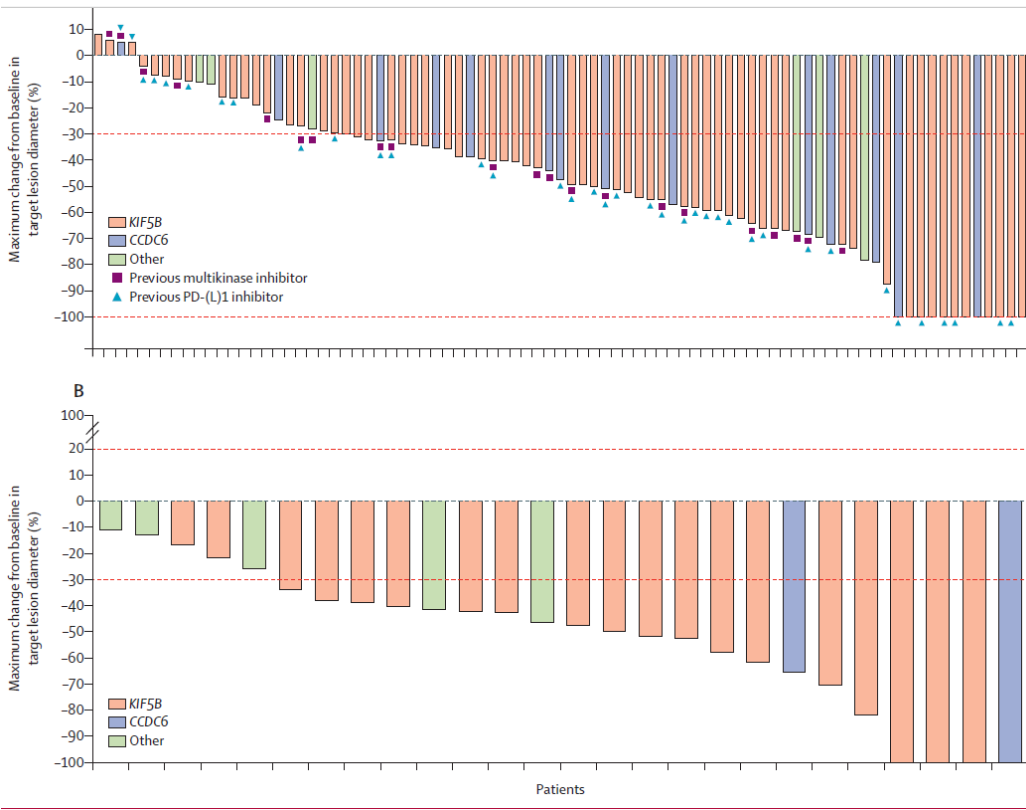
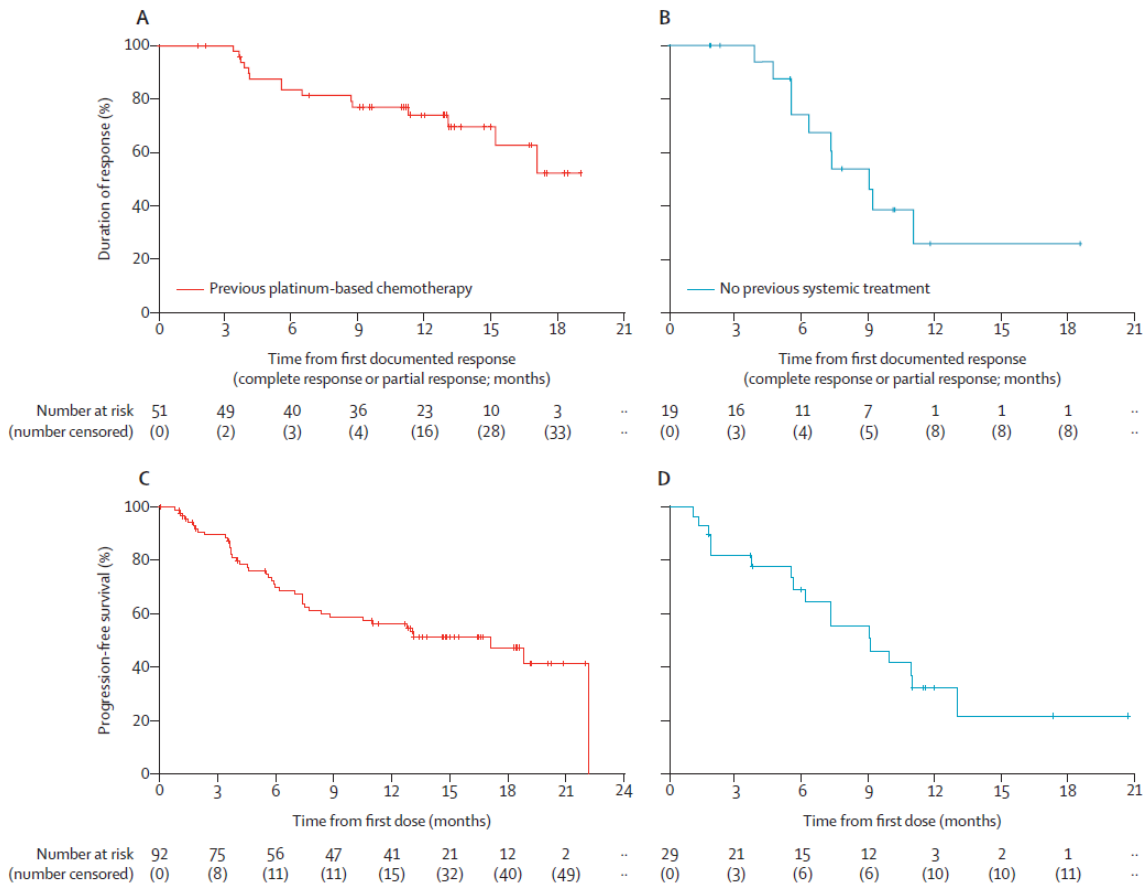


Figura3. Curvas de supervivencia: duración de la respuesta y supervivencia libre de progresión, en pacientes con y sin tratamiento previo.



6. SEGURIDAD

La revisión de seguridad inicial de pralsetinib se basó en el estudio BLU-667-1101 (ARROW) con corte de datos el 18 de noviembre de 2019, centrándose en 354 pacientes (cualquier tumor) que habían recibido el fármaco a dosis de 400 mg diarios y de estos, 179 pacientes con CPNCP. La base de datos de seguridad se actualizó dos veces, con un corte de datos el 22 de mayo de 2020 (471 pacientes con cualquier tumor, 233 con CPNCP) y el 6 de noviembre de 2020 (528 con cualquier tumor y 281 con CPNCP). (Figura 4,5)

Las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia (47,2%), aumento de la aspartato aminotransferasa (46%), neutropenia (43,9%), estreñimiento (41,9%), dolor musculoesquelético (39,8%), fatiga (37,3%), leucopenia (35,4%), aumento de la alanina aminotransferasa (33,9%), e hipertensión (33%). Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neumonía (11,7%), neumonitis (5,3%) y anemia (3,8%).

Basándonos en los datos de los ensayos clínicos, la relación entre la exposición y la respuesta para cualquier reacción adversa de Grado 3 ó 4 fueron observadas a altas exposiciones, con un tiempo más corto hasta la aparición de reacciones adversas al aumentar la exposición a pralsetinib.

Se produjeron reducciones de la dosis debido a la aparición de reacciones adversas en el 41,5% de los pacientes tratados con Gavreto. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron reducciones de dosis fueron neutropenia (14%), anemia (8,5%), linfopenia (5,3%), neumonitis (5,3%), leucopenia (4,2%), aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre (4,0%), hipertensión (4%), y fatiga (3,8%).

En un 8,1% de los pacientes tratados con Gavreto, se produjo una interrupción permanente debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción permanente de Gavreto fueron neumonía y neumonitis (1,9 % para cada una). Eventos adversos de especial interés (AESI) fueron neumonitis, hipertensión y elevaciones de transaminasas

Infección

El 57,2 % de 528 pacientes experimentaron infecciones a lo largo de una mediana de tiempo de tratamiento de 9,5 meses. Con mayor frecuencia (>10%), se reportaron neumonía e infección del tracto urinario (14,2% y 12,7%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron leves (Grado 1 o 2) y con resolución completa. Se produjo infección grave (Grado ≥ 3) en el 23,5 % de los pacientes (con eventos mortales notificados en el 1,9 %). Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía (9,8 %), seguido de infección del tracto urinario (3,4 %) y sepsis (2,8 %). La mayoría de los pacientes que experimentaron sepsis tenían neumonía o infección del tracto urinario concurrentes. Se produjo una interrupción de la dosis debido a una infección en el 19,5 % de los pacientes (principalmente debido a neumonía [6,8 %] e infección del tracto urinario [2,7 %]). La dosis se redujo debido a infecciones en el 3,2 % de los pacientes (principalmente debido a neumonía [1,9 %]). El 3,4 % de los pacientes requirieron la interrupción permanente del tratamiento debido a infecciones (principalmente neumonía [1,7 %]).

Elevaciones de transaminasas

Se produjeron aumentos de AST y ALT Grado 3 ó 4 en el 5,7 % y el 4,2 % de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el primer inicio para el aumento de AST fue de 2,1 semanas y el aumento de ALT fue de 3,1 semanas. Se objetivaron reacciones adversas graves de aumento de AST y ALT en el 0,6 % de todos los pacientes y en pacientes con eventos de grados 3 y 4, respectivamente. La interrupción de la dosis debido al aumento de AST o ALT ocurrió en el 4,4 % y el 3,4 % de los pacientes, respectivamente, y la reducción de la dosis en el 1,3 % para ambos eventos. Ningún paciente requirió la interrupción permanente de la dosis. La mediana del tiempo hasta la resolución fue de 5,3 y 4,1 semanas para el aumento de AST y ALT, respectivamente.

Neumonitis/EPI

Entre los pacientes que tuvieron neumonitis/EPI, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 15,6 semanas. Se reportaron neumonitis/EPI graves en el 5,3 % de los pacientes, incluidos eventos de Grado 3 (2,5 %), Grado 4 (0,6 %) y un evento mortal (Grado 5) (0,2 %).

En los ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes con neumonitis de Grado 1 o Grado 2 pudieron continuar el tratamiento sin recurrencia de la neumonitis/EPI tras la interrupción y reducción de la dosis. Se produjo interrupción de la dosis en el 8,9 %, reducción de la dosis en el 5,3 % y suspensión permanente de la dosis en el 1,9 % de los pacientes debido a EPI/neumonitis. El tiempo medio de resolución fue de 3,7 semanas.

Hipertensión

Se produjeron eventos de grado ≤ 2 en el 16,9 % y de grado 3 en el 16,1 % de los pacientes. No se reportaron eventos de Grado 4 o Grado 5. Entre los pacientes que tenían hipertensión, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 2,1 semanas. Se reportaron reacciones adversas graves de grado 3 en el 1,3 % de todos los pacientes. La interrupción de la dosis se produjo en el 7,4 % de los pacientes, la reducción de la dosis en el 4,0 % y un paciente (0,2 %) requirió la suspensión permanente de la dosis. El tiempo medio de resolución fue de 3,1 semanas.

Eventos hemorrágicos

Se produjeron eventos hemorrágicos en el 18,8 % de los 528 pacientes, incluidos eventos de Grado 3 en el 2,8 % de los pacientes y un evento de Grado 4 o mortal (Grado 5) cada uno en un paciente (0,2 %). Se reportaron reacciones adversas graves de hemorragia en el 3,2 % de los pacientes, que incluyeron grados 3 y 4 (0,6 %) y un caso mortal (0,2 %). Catorce pacientes (2,7%) requirieron la

interrupción de la dosis y la reducción de la dosis o la suspensión permanente de la dosis debido a la hemorragia, cada uno de los cuales ocurrió en un paciente.

Fallecidos

Teniendo en cuenta el total de pacientes con tumores sólidos tratados con pralsetinib a dosis de 400 mg/ día, 66 pacientes (12,5 %) fallecieron durante el estudio debido a un EA. Teniendo en cuenta sólo los pacientes con CPNPC, 35 pacientes (12,5 %) fallecieron debido a un EA. Pero realmente sólo 6 pacientes (1,1 %) fallecieron debido a un EA relacionado directamente con el tratamiento según criterio del investigador (rabdomiolisis, neumonía, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonitis, causa desconocida y fallo multifactorial).

Eventos cardiacos.

Respecto a los datos del global de los pacientes tratados con 400 mg una vez al día (N=528): se identificaron un total de 45 eventos en 41 pacientes (7,8 %) (22 pacientes con CPNPC con fusión RET positiva. Se observaron EA graves en 5 pacientes (<1 %) y EA no graves en 37 pacientes (7,0 %), de los cuales 1 paciente experimentó un EA tanto grave como no grave. Los eventos incluyeron QT prolongado en el ECG (29 eventos en 26 pacientes), síncope (15 eventos en 14 pacientes) y síndrome de QT largo (1 evento en 1 paciente). De los 41 pacientes, 23 pacientes (4,4 %) experimentaron eventos de Grado 1, 7 pacientes (1,3 %) experimentaron eventos de Grado 2 y 11 pacientes (2,1 %) experimentaron eventos de Grado 3. No hubo eventos de Grado 4 o Grado 5. Seis pacientes (1,1 %) tuvieron eventos que llevaron a la interrupción temporal del tratamiento con el fármaco (3 eventos llevaron a reiniciar el fármaco del estudio a una dosis reducida). Ningún evento dio lugar a la suspensión permanente del fármaco.

La prolongación del intervalo QT se produjo en el 5,1 % de 528 pacientes con CPNPC u otros tumores sólidos. En 2 pacientes (0,4%) el evento fue evaluado como grave. La mayoría de los pacientes experimentaron eventos no graves, es decir, Grado 1, en 21 (4,0 %) y Grado 2, en 4 pacientes (0,8 %). Dos pacientes (0,4 %) experimentaron eventos de grado 3 de QT prolongado en el electrocardiograma, que se resolvieron. Tres pacientes (0,6 %) tuvieron un evento que no se resolvió en el momento del corte de los datos. Dos pacientes con QT prolongado en el electrocardiograma requirieron reducciones o interrupciones de la dosis.

Respecto a los pacientes con CPNPC avanzado con fusión RET tratados con 400 mg una vez al día (N=281), se observaron un total de 25 eventos en 22 pacientes (7,8 %). Se objetivó un EA grave en 3 pacientes (1,1 %) y EA no graves en 20 pacientes (6,8 %). Los eventos incluyeron QT prolongado (18 eventos en 15 pacientes) y síncope (7 eventos en 7 pacientes). De los 22 pacientes, 14 pacientes (5,0 %) experimentaron eventos de Grado 1, 4 pacientes (1,4 %) experimentaron eventos de Grado 2 y 4 pacientes (1,4 %) experimentaron eventos de Grado 3 (solo 1 paciente con EA de Grado 3 de QT prolongado en el ECG). No se reportaron eventos de Grado 4 o Grado 5. 19 pacientes (3,6 %) desarrollaron eventos que resultaron en ningún cambio en la dosificación del fármaco del estudio. Tres pacientes (<1%) tuvieron eventos que llevaron a la interrupción temporal del tratamiento con el fármaco del estudio. Estos tres pacientes reiniciaron con una dosis reducida de pralsetinib sin recurrencia del evento. Todos los eventos se informaron como resueltos. El investigador evaluó los eventos como relacionados con el fármaco del estudio en 13 pacientes (4,3 %) y no relacionados en 10 pacientes (3,9 %), de los cuales 1 paciente experimentó un evento relacionado y no relacionado de prolongación del intervalo QT en el ECG).

En los pacientes de edad avanzada, se notificaron más reacciones adversas de Grado 3 o superior en comparación con los pacientes más jóvenes (87,1 % frente a 72,3 %). En comparación con los pacientes más jóvenes (<65), más pacientes de ≥ 65 años tuvieron reacciones adversas que llevaron a la suspensión permanente de la dosis (25,8 % frente a 13,4 %) (Cierre de datos el 6 de noviembre de 2020).

Figura4. Distribución de toxicidades en el global de los pacientes tratados en tumores sólidos y en CPNPC

Preferred Term	RET Fusion-Positive NSCLC Patients at 400 mg QD		Overall Safety Population at 400 mg QD	
	N=281 n (%) (06 Nov 20)	N=233 n (%) (22 May 20)	N=528 n (%) (06 Nov 20)	N=471 n (%) (22 May 20)
Patients with any AE	279 (99.3)	230 (98.7)	525 (99.4)	468 (99.4)
Anaemia	129 (45.9)	94 (40.3)	241 (45.6)	185 (39.3)
AST increased	126 (44.8)	101 (43.3)	243 (46.0)	208 (44.2)
Constipation	118 (42.0)	90 (38.6)	221 (41.9)	183 (38.9)
Hypertension	96 (34.2)	73 (31.3)	172 (32.6)	144 (30.6)
Alanine aminotransferase increased	92 (32.7)	68 (29.2)	179 (33.9)	148 (31.4)
Neutrophil count decreased	81 (28.8)	51 (21.9)	128 (24.2)	94 (20.0)
Pyrexia	72 (25.6)	52 (22.3)	133(25.2)	105 (22.3)
White blood cell count decreased	72 (25.6)	46 (19.7)	142 (26.9)	109 (23.1)
Diarrhoea	70 (24.9)	55 (23.6)	155 (29.4)	136 (28.9)
Fatigue	67 (23.8)	55 (23.6)	132 (25.0)	103 (21.9)
Cough	65 (23.1)	53 (22.7)	114 (21.6)	99 (21.0)
Blood creatinine increased	62 (22.1)	50 (21.5)	118 (22.3)	100 (21.2)
Neutropenia	61 (21.7)	51 (21.9)	116 (22.0)	102 (21.7)
Blood creatine phosphokinase increased	53 (18.9)	29 (12.4)	86 (16.3)	56 (11.9)
Dry mouth	47 (16.7)	39 (16.7)	84 (15.9)	70 (14.9)
Dyspnoea	47 (16.7)	34 (14.6)	89 (16.9)	72 (15.3)
Pneumonia	44 (15.7)	33 (14.2)	75 (14.2)	56 (11.9)
Dysgeusia	42 (14.9)	35 (15.0)	81 (15.3)	72 (15.3)
Oedema peripheral	42 (14.9)	33 (14.2)	82 (15.5)	68 (14.4)
Nausea	42 (14.9)	29 (12.4)	84 (15.9)	67 (14.2)
Asthenia	39 (13.9)	31 (13.3)	73 (13.8)	63 (13.4)
Back pain	38 (13.5)	32 (13.7)	60 (11.4)	51 (10.8)
Dizziness	38 (13.5)	29 (12.4)	70 (13.3)	58 (12.3)
Decreased appetite	38 (13.5)	26 (11.2)	80 (15.2)	59 (12.5)
Urinary tract infection	38 (13.5)	28 (12.0)	67 (12.7)	53 (11.3)
Hypokalaemia	38 (13.5)	23 (9.9)	69 (13.1)	49 (10.4)
Hypoalbuminemia	37 (13.2)	25 (10.7)	61 (11.6)	42 (8.9)
Hypophosphataemia	35 (12.5)	25 (10.7)	55 (10.4)	43 (9.1)
Blood alkaline phosphate increased	35 (12.5)	27 (11.6)	55 (10.4)	45 (9.6)
Hypocalcaemia	34 (12.1)	23 (9.9)	109 (20.6)	80 (17.0)
Headache	34 (12.1)	26 (11.2)	82 (15.5)	67 (14.2)
Platelet count decreased	33 (11.7)	17 (7.3)	58 (11.0)	39 (8.3)
Hyperphosphataemia	32 (11.4)	27 (11.6)	94 (17.8)	86 (18.3)
Pneumonitis	32 (11.4)	27 (11.6)	55 (10.4)	47 (10)
Vomiting	32 (11.4)	25 (10.7)	65 (12.3)	51 (10.8)
Hyponatraemia	30 (10.7)	18 (7.7)	54 (10.2)	37 (7.9)
Leukopenia	30 (10.7)	22 (9.4)	49 (9.3)	42 (8.9)

Figura5. Distribución de toxicidades más frecuentes por radiación, en pacientes con CPNPC

	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Neutropenia*	48 (21%)	34 (15%)	9 (4%)
Elevated aspartate aminotransferase	82 (35%)	4 (2%)	2 (1%)
Anaemia*	50 (21%)	24 (10%)	0
Decreased white blood cell count*	50 (21%)	14 (6%)	0
Elevated alanine aminotransferase	56 (24%)	4 (2%)	1 (<1%)
Asthenia*	49 (21%)	4 (2%)	0
Constipation	51 (22%)	2 (1%)	0
Hypertension*	24 (10%)	26 (11%)	0
Dysgeusia	31 (13%)	0	0
Elevated blood creatinine	30 (13%)	0	0
Thrombocytopenia*	23 (10%)	5 (2%)	2 (1%)
Diarrhoea	28 (12%)	1 (<1%)	0
Dry mouth	29 (12%)	0	0
Elevated blood creatine phosphokinase	19 (8%)	8 (3%)	0
Pneumonitis*	22 (9%)	3 (1%)	1 (<1%)
Hyperphosphataemia	25 (11%)	0	0
Lymphopenia*	14 (6%)	9 (4%)	2 (1%)
Oedema*	24 (10%)	0	0
Hypophosphataemia	6 (3%)	5 (2%)	1 (<1%)
Hyponatraemia*	6 (3%)	4 (2%)	1 (<1%)
Stomatitis	6 (3%)	4 (2%)	0

Data are n (%). Listed are adverse events of any grade reported in at least 10%, and of grade 3-4 reported in at least 2% of the 233 patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer who initiated 400 mg pralsetinib and were deemed treatment-related by the investigators. No grade 5 treatment-related adverse events were reported in this population. *Grouped terms; adverse events that were similar were pooled together (eg, neutrophil count decreased and neutropenia).

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Según la escala ESMO-MCBS v.1.1, para pralsetinib se aplicaría el formulario 3 versión 1.1 (estudios de un solo brazo, enfermedades con necesidades no cubiertas y con TRO o SLP como variables primarias de eficacia), se obtiene una puntuación de “3”. No hay estudios publicados

calidad de vida. Al no disponer de un estudio aleatorizado, el nivel de evidencia para el uso de pralsetinib en primera o sucesivas líneas es 2A.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

A pesar de las múltiples modificaciones a lo largo de del protocolo, los criterios de inclusión y exclusión reflejan de forma adecuada la población de CPNCP objeto de ser tratada con este fármaco. El objetivo principal fue la TRG según RECIST v1.1. y los secundarios fueron DR, SLP, SG y la seguridad. La fase de extensión (II) de ARROW se considera apropiada para determinar la eficacia y seguridad de pralsetinib. La TRG y DR, según lo evaluado por comité independiente, son medidas aceptables de actividad antitumoral para los inhibidores de la tirosina quinasa en un ensayo de fase I/II. La TRG y la mediana de la DR para los 233 pacientes con CPNCP avanzado con fusión del gen RET positiva fue de un 64,4% (IC 95%: 57,9 - 70,5) y 22,3 meses (IC 95%: 14,7 - NA), respectivamente. Los resultados de eficacia para los 105 pacientes con tratamiento previo (n = 105) y sin tratamiento previo (N = 39) fueron TRG 68% (IC 95% 58–76%) 71/105 y 85 % (IC 95 % 69–95 %) 29/34, respectivamente y aún no se ha alcanzado la mediana de DR, PFS o OS. No obstante, las estimaciones para la mediana de DR (22,3 meses) y la mediana de PFS (16,4 meses) son alentadoras. Se objetivó beneficio de pralsetinib en todas las subpoblaciones de pacientes, incluyendo aquellos con metástasis cerebrales antes de la inclusión. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la eficacia en pacientes con una pareja de fusión KIF5B o CCDC6, aunque la tasa de respuesta fue ligeramente menor en pacientes cuyos tumores presentaban otras parejas de fusión RET.

Si bien la actividad de pralsetinib en términos de TRG en el tratamiento de primera línea es más alta que la que se ha observado para la quimioinmunoterapia, existe incertidumbre sobre el impacto dependiente del tiempo, incluida la SG. Además, es inherente a los ensayos de un solo brazo, que la selección de pacientes podría afectar la magnitud de la TRG. Sin embargo, el comité de expertos de EMA concluyó que pralsetinib se asoció con una actividad antitumoral muy relevante con tasas de respuesta en dos tercios de los pacientes , con potencial efecto positivo en SLP . No obstante, la incertidumbre en términos de efectos clínicamente relevantes (SG, SLP, calidad de vida relacionada con la salud) en primera línea debería abordarse o podría ser contestada más a fondo con seguimiento más amplio. Los resultados presentados en términos de SLP que muestra la ventaja de pralsetinib sobre opciones alternativas en comparaciones indirectas son difíciles de evaluar dado el diseño controlado no aleatorizado de tales análisis.

Respecto a la seguridad, probablemente debido a su potente mecanismo de acción inhibidor de RET, los eventos adversos de pralsetinib en la población prevista para la indicación mostró una carga de toxicidad considerable. Como era de esperar, casi todos los pacientes presentaron algún tipo de EA. Casi las tres cuartas partes de los pacientes presentaron EA \geq G3 y 54,5% SAE. Como consecuencia de tales eventos, el 68,8 % de los pacientes necesitaron interrupciones de dosis, el 45,3 % reducciones de dosis y el 17,2 % suspendieron el tratamiento de forma permanente. El EA más frecuente de pralsetinib fue el aumento de la aspartato aminotransferasa, que ocurrió en el 46,0 % de los pacientes. Otros EA comunes en la población con CPNCP fueron anemia (45,6 %), estreñimiento (41,9 %), aumento de alanina aminotransferasa (33,9 %), hipertensión (32,6 %), disminución del recuento de neutrófilos (24,2 %) y diarrea (29,4 %). Algunos otros EA frecuentes, en particular los de naturaleza respiratoria/torácica/mediastínica (por ejemplo, tos, disnea, neumonía), podrían estar relacionados con la enfermedad de base y sus factores de riesgo. Los EA \geq G3 más frecuentes fueron anemia (17,2%), hipertensión (16,1%) y neutropenia (11,2%).

El comité de expertos de EMA concluyó que los datos generales de seguridad de pralsetinib son escasos ya que el diseño del estudio fundamental ARROW es abierto y de un solo brazo, con exposición y seguimiento limitados. Sin embargo, es importante señalar que la toxicidad no parece diferir sustancialmente entre pacientes sin tratamiento previo y pacientes pretratados. La hepatotoxicidad, la hipertensión, la mielotoxicidad y los trastornos de la motilidad intestinal son los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con pralsetinib, que, no obstante, puede interrumpirse y/o reducirse para mejorar la tolerabilidad. Las elevaciones de transaminasas, la hipertensión, la neumonitis, los eventos hemorrágicos y la prolongación del intervalo QTc se identifican como problemas de seguridad para pralsetinib pero son clínicamente manejables.

En cuanto a las opciones de tratamiento alternativas, faltan evaluaciones integrales de eficacia en pacientes RET+. En general, no es fácil establecer cuál es el nivel de eficacia de los regímenes convencionales en esta subpoblación. Hay varias publicaciones que muestran una actividad aparentemente menor de las quimioinmunoterapias en pacientes drivers oncogénicos como EGFR/ALK y también RET.

En términos de decisiones clínicas, pralsetinib como terapia dirigida con alta actividad, incluso en metástasis cerebrales, y un perfil de toxicidad bien caracterizado, puede considerarse como una opción razonable junto con las alternativas disponibles que también están asociadas con importantes incertidumbres en esta población rara. La disponibilidad de agentes dirigidos altamente activos es importante en esta enfermedad con mal pronóstico a pesar de las opciones disponibles y a pesar de las incertidumbres actuales asociadas con pralsetinib.

Se reconoce la necesidad médica no cubierta en la indicación solicitada. La principal ventaja terapéutica (MTA) de pralsetinib se puede considerar demostrada independientemente de la línea de terapia en la población de CPNM con fusión RET positiva. Esto se basa en un perfil de seguridad diferencial, la conveniencia de la administración oral y la provisión de una alternativa de tratamiento con un mecanismo de acción novedoso en el contexto de una alta tasa de respuestas duraderas que lleva a la expectativa de que pralsetinib sería al menos similar o superior en actividad antineoplásica respecto a las opciones de quimioterapia, inmunoterapia o inmunoquimioterapia de primera línea disponibles. Es de destacar que se espera que la tasa de respuesta observada y la duración de la respuesta de pralsetinib aborden la necesidad médica no satisfecha en pacientes tratados previamente en una medida similar a la de selpercatinib (recordar que selpercatinib es el primer inhibidor de RET aprobado condicionalmente en Europa para el tratamiento de CPNCP positivo para fusión de RET. después de un tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino).

Como conclusión, a pesar de las limitaciones intrínsecas de los estudios de un solo brazo y los desafíos para comparar los resultados observados con los controles históricos y la literatura, teniendo en cuenta que las fusiones RET oncogénicas son raras y se identifican en solo el 1-2% de los pacientes con CPNCP, los datos actualmente disponibles se consideran aptos para respaldar la eficacia de pralsetinib independientemente de la línea de tratamiento en pacientes con CPNCP positivo para fusión de RET avanzado. Los datos clínicos presentados en este estudio fase I/II respaldan la autorización de indicación de pralsetinib como monoterapia para pacientes con CPNCP avanzado con fusión positiva de RET tanto en pacientes previamente tratados con terapia basada en platino con o sin inhibidores de puntos de control inmunitario, como en pacientes no previamente tratados.

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional» por EMA. Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. EMA revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario

9. BIBLIORAFIA

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(1):7-33.
2. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S Jr, Brahmer JR, Ellis PM, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):1040-1091.
3. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct;29 Suppl 4:iv192-iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy275
4. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *ClinTranslOncol*. 2019;21(1):3-17.
5. Takahashi M. RET receptor signaling: Function in development, metabolic disease, and cancer. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2022;98(3):112-125.
6. Choudhury NJ, Drilon A. Decade in review: a new era for RET-rearranged lung cancers. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(6):2571-2580.
7. Ramesh P, Veerappapillai S. Designing Novel Compounds for the Treatment and Management of RET-Positive Non-Small Cell Lung Cancer-Fragment Based Drug Design Strategy. *Molecules*. 2022 ;27(5):1590. doi: 10.3390/molecules27051590.
8. Gainor JF, Curigliano G, Kim D-W, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 959–69. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00392-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00392-2). Correction to *Lancet Oncol* 2021; 22: 959–69. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1470-2045%2821%2900392-2>.
9. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information: GavRETo® (Pralsetinib). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213721s000lbl.pdf
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).Pralsetinib for treating RET-positive advanced non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy [ID3875]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10770> (Acceso octubre 2020)
11. Ficha técnica de Retsevmo® (selpercatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_es.pdf (Acceso octubre 2021).
12. Ficha técnica de Gavreto® (pralsetinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_es.pdf.
13. EPAR. CHMP Gavreto® (pralsetinib). Procedimiento: N° EMEA/H/C/0054130000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report_en.pdf.
14. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol Off J EurSocMedOncol*. 2017;28(11):2901-2905.