

Informe SEOM de evaluación de Selpercatinib (Retsevmo®) indicado como monoterapia para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con cáncer de tiroides avanzado con alteración molecular en el gen RET (fusión o mutación) y tras progresión a inhibidores multiquinasa

RESUMEN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, aunque en global constituye alrededor del 1% de todas las neoplasias malignas. En las últimas décadas su incidencia ha ido en aumento principalmente debido a su diagnóstico más temprano por el uso generalizado de la ecografía, pero su tasa de mortalidad permanece estable (<1% cada 100.000 habitantes por año). Su incidencia es superior en mujeres (9 vs 3 casos cada 100.000 habitantes/año) y entre los 20 y los 40 años supone el quinto tumor más frecuente. En España se diagnostican entre 3000-3500 nuevos casos anuales. El cáncer de tiroides incluye tres histologías principales: el cáncer diferenciado de tiroides (CDT), con las variantes papilar y folicular como más frecuentes, y que supone más del 90% de todos los tumores tiroideos; el carcinoma medular (CMT), entre un 5-10% de los casos; y el carcinoma anaplásico (CAT) que representa <5% de los casos.

El tratamiento del CDT se basa en cirugía radical y adyuvancia con supresión hormonal y tratamiento con radioyodo. Entre un 10-25% de los casos presentarán recidiva, pudiendo rescatar y curar al 50% de los pacientes con cirugía y yodo radioactivo. En caso de refractariedad al radioyodo (alrededor de un 10% del total), el tratamiento sistémico actualmente disponible incluye dos inhibidores

multiquinasa, sorafenib y lenvatinib. El CMT tiene un peor pronóstico, con 20-30% de recaídas y donde la cirugía es la única opción curativa. En caso de enfermedad avanzada, los dos fármacos aprobados hoy en día también son dos inhibidores multiquinasa, vandetanib y cabozantinib. El CAT tiene un pronóstico infausto, con una supervivencia media que no supera los 6 meses independientemente del estadio inicial, y no tiene ningún fármaco aprobado para su tratamiento.

Desde el punto de vista molecular, el CDT se caracteriza por presentar mutaciones en el gen BRAF hasta en un 40% de los casos, pudiendo presentar otras múltiples alteraciones moleculares incluyendo fusiones del gen RET entre un 10-20% de los carcinomas papilares de tiroides, más asociados a edades tempranas y exposición previa a la irradiación, y entre un 5-10% de los carcinomas indiferenciados de tiroides (incluidos dentro de la clasificación de CDT). El CMT se puede asociar hasta en un 25% de los casos a síndromes hereditarios, principalmente la neoplasia endocrina múltiple, que cursan con mutaciones germinales en el gen RET. En los casos esporádicos, las mutaciones que afectan al gen RET oscilan entre el 50-70% de los casos, incrementando su incidencia en caso de enfermedad avanzada. Las fusiones de RET también se han descrito en CAT aunque su incidencia no está tan clara dada la elevada agresividad de la enfermedad y las pocas opciones terapéuticas que habitualmente tienen los pacientes.

Selpercatinib (Retsevmo®) es un inhibidor altamente selectivo del receptor tirosina quinasa RET. Inhibe tanto la forma nativa de RET y como múltiples isoformas mutadas y de reordenamiento de este gen que producen activación constitutiva de la proteína RET. Es 250 veces más selectivo para RET que para el 98 % de las ~300 quinasas probadas en estudios preclínicos, lo cual limita los efectos adversos derivados del tratamiento. Es también activo en mutaciones de resistencia que aparecen tras el tratamiento con otros inhibidores no específicos como la V804M.

Selpercatinib es el primer inhibidor selectivo de RET aprobado por autoridades sanitarias. La FDA le concedió una aprobación acelerada en mayo de 2020 en base a los datos del ensayo LIBRETTO-001. Por su parte, la EMA ha concedido en febrero de 2021 autorización provisional de comercialización y se comercializa en Europa con el nombre comercial Retsevmo®.

En cáncer de tiroides avanzado, las indicaciones de selpercatinib aprobadas en ficha técnica por la EMA incluyen los tumores con fusión del gen RET positiva que requieren terapia sistémica tras tratamiento previo con inhibidor multiquinasa sorafenib y/o lenvatinib y para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años con CMT con mutación del gen RET que requieren terapia sistémica tras tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib.

Selpercatinib se administra por vía oral dos veces al día con o sin alimentos. La dosis recomendada según el peso corporal es 120 mg dos veces al día si < 50 kg y 160 mg dos veces al día si \geq 50 kg.

El estudio LIBRETTO-001 incluyó 255 pacientes con CMT con mutación en el gen RET (143 pretratados con vandetanib y/o cabozantinib, y 112 sin tratamiento previo) y 34 pacientes con cáncer de tiroides y fusión en el gen RET (22 pacientes pretratados y 12 pacientes sin tratamiento previo). En resumen, selpercatinib demostró una tasa de respuestas objetivas del 69% en pacientes con CMT pretratados con inhibidores multiquinasa y del 71% en pacientes no pretratados, con una supervivencia libre de progresión tumoral del 77% y 93%, respectivamente, sin alcanzar medianas de supervivencia libre de progresión ni supervivencia global con medianas de seguimiento entre 9.3 y 10.1 meses. En los casos de cáncer de tiroides RET fusionado, que la mayoría representaban carcinomas papilares, aunque se incluyeron también pobremente diferenciados, de células de Hürtle y CAT, la tasa de respuestas objetivas fue del 77% en pacientes pretratados y del 92% en pacientes no pretratados, con una supervivencia libre de progresión al año del 69% y 100% respectivamente.

2. TÍTULO: Informe de evaluación SEOM de selpercatinib (Retsevmo®) indicado como monoterapia para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con cáncer de tiroides avanzado con alteración molecular en el gen RET (fusión o mutación) y tras progresión a inhibidores multiquinasa.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Noviembre de 2021

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

Indicaciones aprobadas en ficha técnica por la EMA:

Selpercatinib (retsevmo®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con:

1. Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con fusión del gen RET positiva que requieren terapia sistémica tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino.
2. Cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen RET positiva que requieren terapia sistémica tras tratamiento previo con inhibidor multiquinasa sorafenib y/o lenvatinib.
3. Selpercatinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años con cáncer medular de tiroides (CMT) con mutación del gen RET que requieren terapia sistémica tras tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib.

Selpercatinib se administra por vía oral dos veces al día con o sin alimentos. La dosis recomendada según el peso corporal es 120 mg dos veces al día si < 50 kg y 160 mg dos veces al día si ≥ 50 kg.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Grading Scale (ESMO-MCBS)

Se utiliza el formulario de evaluación 3 para selpercatinib en cáncer de tiroides ya que se trata de un estudio con un solo brazo de tratamiento en una enfermedad

huérfana y que el objetivo principal del estudio LIBRETTO-001 era la tasa de respuesta global (ORR de sus siglas en inglés).

En esta situación, la magnitud preliminar de beneficio clínico es grado 3, ya que disponemos de una supervivencia libre de progresión >6 meses y una ORR >60%. En el estudio LIBRETTO-001 se realizó test de calidad de vida, que mostró un beneficio clínico relevante en el principal síntoma relacionado con el carcinoma medular de tiroides, la diarrea. Por dicho motivo, se incrementa un nivel la magnitud de beneficio clínico, siendo el resultado final GRADO 4.

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

- a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

La eficacia de selpercatinib se evaluó en el estudio multicéntrico, multicohorte, abierto de un solo brazo, fase 1-2 LIBRETTO-001, en pacientes con tumores sólidos con evidencia de alteración del gen RET. Fundamentalmente cáncer de pulmón no microcítico y carcinomas de tiroides.

Este estudio incluyó fase 1 (escalado de la dosis) y fase 2 (expansión de la dosis). El objetivo principal del fase 1 fue determinar la dosis de selpercatinib recomendada para el fase 2. El objetivo primario del fase 2 fue la tasa de respuesta global (overall response rate, ORR) según un comité de revisión independiente; otras variables de eficacia recogidas son duración de respuesta (DOR), supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS).

Se reclutaron pacientes que habían fracasado o intolerantes al tratamiento estándar, independientemente del número de tratamientos previos, estado funcional 0-2, QTc < 470 msec en el ECG y alteración evidenciada en el gen RET (fusión o mutación). Se excluyeron los pacientes con dependencia oncogénica primaria conocida que no fuese RET. Los pacientes con metástasis en el sistema nervioso

central fueron elegibles si se encontraban estables. La identificación de una alteración del gen RET se determinó prospectivamente en laboratorios locales mediante secuenciación masiva (NGS), reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o hibridación fluorescente in situ (FISH). La dosis seleccionada para el fase 2 del estudio fue 160 mg por vía oral dos veces al día hasta desarrollar toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El fase 2 requirió enfermedad medible para la correcta evaluación del objetivo principal del estudio.

Un total de 143 pacientes con CMT con mutación en RET previamente tratados con cabozantinib o vandetinib fueron evaluados durante al menos 6 meses (conjunto de análisis integrado, CAI). El conjunto de análisis primario (CAP) - es un subconjunto del conjunto de análisis integrado (CAI), y fue definido, según acuerdo con las autoridades sanitarias, como los primeros 55 pacientes con CMT con mutación de RET reclutados que habían sido tratados con cabozantinib y/o vandetanib y es el conjunto de datos más completo. La población con CMT con mutación en RET sin tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib fueron un total de 112 pacientes. La población con cáncer de estirpe folicular (diferenciado, indiferenciado y anaplásico) de tiroides avanzado con fusión del gen RET positiva consistió en 12 pacientes sin tratamiento sistémico previo y 22 pacientes previamente tratados con terapia sistémicas distinta del yodo radiactivo.

Características basales de los pacientes con cáncer de tiroides avanzado con alteración en RET:

Característica	CMT con mutación de RET			CT con fusión de RET	
	Con tratamiento previo (CAP; N=55)	Tratamiento previo con cabo/vande (CAI; N=143)	Sin tratamiento previo con cabo/vande (N=112)	Con tratamiento previo (N=22)	Sin tratamiento previo (N=12)
Mediana de edad (rango) - años	57 (17-84)	58 (17-90)	57 (15-82)	54 (25-88)	57 (20-84)
Sexo –no. (%)					
Femenino	19 (35)	51 (36)	44 (39)	12 (55)	5 (42)
Masculino	36 (66)	92 (64)	68 (61)	10 (46)	7 (58)
Raza – no. (%) ^a					
Caucásica	49 (89)	128 (90)	97 (87)	16 (73)	9 (75)
Asiática	0 (0)	2 (1)	6 (5)	2 (9)	0 (0)
Negra	1 (2)	2 (1)	1 (1)	2 (9)	0 (0)
Puntuación ECOG PS – no. (%) ^b					
0	11 (20)	37 (26)	56 (50)	7 (32)	5 (42)
1	41 (75)	95 (66)	53 (47)	13 (59)	6 (50)
2	3 (6)	11 (8)	3 (3)	2 (9)	1 (8)
Regímenes sistémicos previos					
Mediana	2	2	0	4	2
Rango	1-8	1-8	0-2	1-7	0-4
Terapias sistémicas previas					
Terapia con inhibidor multiquinasa ^c	55 (100)	143 (100)	7 (6)	18 (82)	0 (0)
Yodo radioactivo	0 (0)	0 (0)	1 (1)	18 (82)	11 (92)
Terapia anti-PD-1/PD-L1	8 (15)	11 (8)	4 (4)	3 (14)	0 (0)
Estado de la enfermedad al momento de la entrada en el estudio					
Metastásico	54 (98)	141 (99)	112 (100)	22 (100)	12 (100)

Resultados de eficacia en pacientes con cáncer de tiroides avanzado con alteración en RET:

	CMT con mutación de RET			CT con fusión de RET	
	Con tratamiento previo (CAP; N=55)	Tratamiento previo con cabo/vande (CAI; N=143)	Sin tratamiento previo con cabo/vande (N=112)	Con tratamiento previo (N=22)	Sin tratamiento previo (N=12)
Tasa de respuesta objetiva según el CRI -% (IC 95%)	69 (55-81)	69 (61-77)	71 (62-80)	77 (55-92)	92 (62-100)
Mejor respuesta – no. (%)					
Respuesta completa	6 (11)	6 (4)	10 (9)	2 (9)	4 (33)
Respuesta parcial	32 (58)	93 (65)	70 (63)	15 (68)	7 (58)

Enfermedad estable	14 (26)	35 (25)	28 (25)	5 (23)	1 (8)
Mediana de duración de la respuesta – meses (IC 95%)	NE (19-NE)	NE (19-NE)	22 (22-NE)	18 (10-NE)	NE (15-NE)
Mediana de seguimiento - meses	17,5	10,1	9,3	2,3	9,1
Supervivencia libre de progresión a 1 año - % (IC 95%)	82 (69-90)	77 (68-84)	93 (85-97)	69 (43-85)	100 (100-100)

Puede ser que la suma de los porcentajes sea diferente a 100 por haberse aplicado el redondeo. Abreviaturas: CAI, conjunto de análisis integrado; CAP, conjunto de análisis primario; CRI, comité de revisión independiente; IC, intervalo de confianza; NE, no estimable; no, número

Perfil de seguridad

La población de seguridad incluyó a 746 pacientes con tumores con alteraciones en el gen RET que recibieron al menos una dosis de selpercatinib antes de la fecha de corte de marzo de 2020.

La mayoría de los acontecimientos adversos fueron de bajo grado e incluyeron sequedad de boca, diarrea, hipertensión, aumento de ALT/AST, edema periférico y fatiga. La mayoría de los eventos adversos comunicados no requirieron interrupción o modificación de dosis.

Las reacciones adversas graves más frecuentes son la hipertensión (0.9%), el aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) (1.6%) y el aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) (1.6%); todas ellas fueron reversibles con ajustes de dosis.

La suspensión permanente de selpercatinib debido a reacciones adversas se produjo en un 2% de los pacientes tratados con selpercatinib en el LIBRETTO-001. Las reacciones adversas que dieron lugar a la suspensión permanente (2 o más pacientes) incluyeron aumento de la ALT (0.4%), aumento de la AST (0.3%), hipersensibilidad (0.4%) y trombocitopenia (0.3%).

La prolongación del intervalo QT grado 3-4 se notificó en el 4% de los pacientes que recibieron selpercatinib. No se produjeron episodios de torsade de pointes, muertes súbitas ni episodios de taquicardia ventricular y ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a esta toxicidad.

Casos de hemorragias grado 3 se notificaron en un 2.4%.

Ninguna de las seis muertes que se produjeron fueron consideradas relacionadas con el fármaco.

El perfil de seguridad de selpercatinib en pacientes con cáncer de tiroides con alteración en el gen RET fue ampliamente comparable a la población total analizada de 746 pacientes. El acontecimiento grado 3 más frecuente fue hipertensión (12% relacionado con el tratamiento), elevación de ALT (10% relacionado con el tratamiento) y elevación de AST (7% relacionado con el tratamiento), hiponatremia (8%) y diarrea (3% relacionado con el tratamiento).

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

En el LIBRETTO-001 la evaluación de la calidad de vida fue una variable exploratoria. Los pacientes cumplimentaron el cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) para adultos en la visita de inicio (Ciclo 1, día 1) y cada 8 semanas hasta el ciclo 13.

A fecha de corte de diciembre 2019, 88 (41.5%) de los pacientes reclutados con CMT no habían recibido cabozantinib y/o vandetanib previamente y 124 (58.5%) habían recibido estos inhibidores multiquinasa previamente a su entrada en el ensayo. El cumplimiento de las escalas de calidad de vida fue superior al 85% en todas las visitas, tanto para QLQ-C30 como mSTIDAT (systemic TherapyInduced Diarrhea Assessment Tool).

En este análisis preliminar, la mayoría de los pacientes con CMT reportaron mantenimiento o mejora en todas las subescalas de HRQoL (health-related quality of life) funcionales y de síntomas a lo largo del tratamiento con selpercatinib. La mejoría en la diarrea experimentada por los pacientes fue clínicamente significativa

en el 43% de los pacientes con CMT globalmente. Partiendo de una evaluación basal, un 80% de pacientes con CMT presentaba diarrea antes de iniciar tratamiento con selpercatinib y este porcentaje fue reducido a menos de la mitad tras el ciclo 2 de tratamiento. Este dato es de destacar dado que habitualmente los pacientes con CMT tratados con los tratamientos sistémicos disponibles no experimenta mejoría de sus síntomas, ya sea debido al tratamiento o a factores relacionados directamente con la enfermedad.

A pesar de las limitaciones, estos resultados son favorables; la mayoría de los pacientes experimentaron mejoría o estabilización de las variables exploradas en cada evaluación en comparación a los valores basales antes de iniciar el tratamiento.

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

A fecha de hoy, no se disponen de revisiones sistemáticas ni metanálisis de selpercatinib en cáncer de tiroides RET fusionado o mutado

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

En el estudio LIBRETTO-001 solo se incluyeron pacientes con alteraciones patogénicas demostradas en el oncogén RET, ya sean fusiones en los cánceres de tiroides de estirpe folicular o mutaciones en el cáncer medular de tiroides. Respecto a las mutaciones de RET, se conoce que existen mutaciones de resistencia intrínseca o adquirida a los inhibidores multiquinasa aprobados para el tratamiento del cáncer de tiroides avanzado, como la V804M/L. Selpercatinib ha demostrado la misma magnitud de beneficio en los distintos tipos de fusiones o mutaciones de RET, demostrando eficacia incluso en las mutaciones de resistencia descritas confirmando los resultados preclínicos/traslacionales referentes al mecanismo de acción, y tanto en pacientes pretratados con inhibidores multiquinasas como en pacientes en primera línea, el beneficio observado fue igual.

Table 1: Biochemical potency of RET inhibitors and MKIs against RET mutants and VEGFR2

Compound	Biochemical IC ₅₀ , nM			
	WT RET	RET V804M	RET M918T	VEGFR2
LOXO-292	0.4	0.8	0.7	100
BLU-667	0.4	0.4	0.4	35
RXDX-105	3	102	4	17
Cabozantinib	11	162	8	2
Vandetanib	4	726	7	4

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

Selpercatinib se ha aprobado en cáncer de tiroides RET alterado tras la progresión a inhibidores multiquinasa previos. Los resultados iniciales que permitieron su aprobación, eran básicamente pacientes pretratados, por lo que la evidencia con la que se evaluó de entrada era en esta población de pacientes pretratada.

A día de hoy, la recomendación debe ser su uso en pacientes en progresión a sorafenib y/o lenvatinib en cáncer diferenciado de tiroides, y vandetanib y/o cabozantinib en cáncer medular de tiroides. No existen fármacos aprobados para el cáncer anaplásico de tiroides, por lo que, si se detecta la fusión en RET, selpercatinib tendría indicación en primera línea.

En cáncer medular de tiroides, actualmente está en marcha el estudio fase III LIBRETTO-531, que compara en primera línea selpercatinib con el tratamiento a elección del investigador (vandetanib o cabozantinib). Los resultados de este estudio aportarán más datos sobre el uso de selpercatinib en primera línea.

En cáncer de tiroides de estirpe folicular (papilar, folicular, Hürtle, pobremente diferenciado y anaplásico), no se espera por el momento ningún estudio en primera línea comparativo debido a la baja frecuencia de fusiones de RET en cáncer de tiroides.

La llegada de selpercatinib para el tratamiento del cáncer de tiroides tiene un doble impacto inicial: ofrecer una opción de tratamiento eficaz y segura en pacientes en progresión a los inhibidores multiquinasa actualmente aprobados, y disponer de un fármaco activo contra las mutaciones de resistencia a los inhibidores multiquinasa.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones FDA/EMA

Selpercatinib en monoterapia está aprobado por FDA/EMA para el tratamiento de pacientes con:

1. Cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen RET positiva que requieren terapia sistémica tras tratamiento previo con inhibidor multiquinasa sorafenib y/o lenvatinib.
2. Selpercatinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años con cáncer medular de tiroides (CMT) con mutación del gen RET que requieren terapia sistémica tras tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib.

La aprobación de la FDA se obtuvo en mayo de 2020 y por parte de la EMA en febrero de 2021.

b. Guías de práctica clínica internacionales

Las guías NCCN incluyen la recomendación de uso de selpercatinib en pacientes RET mutados y cáncer medular de tiroides (actualizadas en octubre 2021). Las guías ESMO no evalúan los inhibidores de RET (publicadas en 2019).

c. Guía SEOM más reciente

La guía SEOM de cáncer de tiroides se publicó en enero de 2020 y no se disponía aún de los resultados definitivos ni de las aprobaciones de las agencias reguladoras. Sin embargo, la recomendación de los expertos SEOM ya incluía el tratamiento con inhibidores selectivos de RET en el cáncer medular de tiroides tanto en primera línea como tras la progresión a inhibidores multiquinasa dentro de ensayo clínico.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general

En el estudio LIBRETTO-001 solo se incluyeron pacientes con mutación o fusión demostrada en el oncogén RET, por lo que se reduce el riesgo de tratar a pacientes sin opciones de beneficio. Los resultados específicos en cáncer de tiroides, tanto mutaciones en el medular como fusiones en el resto, la elevada actividad demostrada ofrece una oportunidad de oncología de precisión en esta población particular de pacientes. Los pacientes que no reciban el tratamiento perderán una opción segura y altamente eficaz de tratamiento de su cáncer de tiroides, tanto si ya ha recibido tratamiento previo como si no. Con los resultados observados, todos pacientes con cáncer de tiroides y mutación/fusión en RET debe recibir el tratamiento en algún momento de la evolución de la enfermedad. Si ese momento debe ser el inicial o a la progresión a otros tratamientos lo definirá el estudio actual LIBRETTO-531.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

Aunque el estudio LIBRETTO-001 no es un estudio comparativo, el perfil de efectos adversos de selpercatinib comparado con cualquiera de los inhibidores multiquinasa aprobados para el cáncer de tiroides, resulta claramente favorable a dicho fármaco, y se ve reflejado tanto en el bajo porcentaje de pacientes que experimentan efectos adversos grado 3 o superiores, así como el bajo porcentaje de pacientes que deben suspender el tratamiento debido a los efectos adversos del fármacos (un 2% en el estudio LIBRETTO-001, comparado con los porcentajes de suspensión de tratamiento por toxicidad observados en los estudios fase III de inhibidores multiquinasa en cáncer de tiroides, que oscilan entre el 10-20%). A esto hay que sumarle la elevada eficacia de selpercatinib en esta población de pacientes molecularmente seleccionada, con tasas de respuesta entre el 70-90%, con una duración de respuesta en los casos que se puede estimar superior a 18 meses.

All Patients Enrolled with RET-altered Cancers (N=746)								
	Any causality					Related to treatment		
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade ^s	Grade 3	Grade 4	Any Grade*
Patients with ≥1 AE	52 (7)	218 (29)	385 (52)	60 (8)	740 (99)	222 (30)	17 (2)	690 (92)
Dry mouth	266 (36)	34 (5)	0 (0)	0 (0)	300 (40)	0 (0)	0 (0)	265 (36)
Diarrhea	196 (26)	67 (9)	26 (3)	0 (0)	289 (39)	12 (2)	0 (0)	163 (22)
Hypertension	29 (4)	101 (14)	142 (19)	1 (0.1)	273 (37)	92 (12)	1 (0.1)	190 (25)
Increased ALT	127 (17)	43 (6)	66 (9)	7 (0.9)	243 (33)	54 (7)	6 (0.8)	197 (26)
Increased AST	140 (19)	41 (5)	56 (8)	6 (0.8)	243 (33)	42 (6)	5 (0.7)	196 (26)
Fatigue	138 (18)	84 (11)	11 (1)	0 (0)	233 (31)	8 (1)	0 (0)	144 (19)
Constipation	161 (22)	36 (5)	4 (0.5)	0 (0)	202 (27)	2 (0.3)	0 (0)	97 (13)
Peripheral Edema	163 (22)	27 (4)	2 (0.3)	0 (0)	192 (26)	0 (0)	0 (0)	108 (14)
Headache	131 (18)	34 (5)	11 (1)	0 (0)	176 (24)	3 (0.4)	0 (0)	65 (9)
Nausea	133 (18)	37 (5)	5 (0.7)	0 (0)	175 (23)	2 (0.3)	0 (0)	75 (10)
Increased blood creatinine level	121 (16)	32 (4)	0 (0)	1 (0.1)	154 (21)	0 (0)	0 (0)	88 (12)
Abdominal pain	106 (14)	28 (4)	14 (2)	0 (0)	148 (20)	1 (0.1)	0 (0)	45 (6)
Rash	109 (15)	28 (4)	3 (0.4)	0 (0)	140 (19)	3 (0.4)	0 (0)	87 (12)
QT interval prolonged on electro-cardiograph	50 (7)	53 (7)	30 (4)	0 (0)	133 (18)	21 (3)	0 (0)	103 (14)
Cough	101 (13)	20 (3)	0 (0)	0 (0)	121 (16)	0 (0)	0 (0)	9 (1)
Vomiting	91 (12)	23 (3)	7 (0.9)	0 (0)	121 (16)	1 (0.1)	0 (0)	32 (4)
Dyspnoea	68 (9)	28 (4)	17 (2)	2 (0.3)	115 (15)	0 (0)	0 (0)	13 (2)

- c. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

Con los datos que disponemos hoy en día, no podemos discriminar si existe algún grupo de pacientes que no se pueda beneficiar a priori del tratamiento con selpercatinib en cáncer de tiroides RET alterado. El reducido número de pacientes que presentan progresión de enfermedad como mejor respuesta al tratamiento (2%) no permite poder seleccionar aquellos pacientes que no deben ser tratados.

Por otro lado, aquellos pacientes que presentan mutaciones en el oncogén RET que confieren resistencia a los inhibidores multiquinasa aprobados (vandetanib / cabozantinib), no los deberían recibir y, por lo tanto, selpercatinib debería ser ofrecido como tratamiento de primera línea. Los resultados del estudio actualmente en reclutamiento (LIBRETTO-531) nos dará más información al respecto, pero con el conocimiento actual, este punto debería ser tomado en consideración. Los tumores con fusiones de RET, a día de hoy, se desconoce si pueden ser más o menos sensibles al tratamiento con inhibidores multiquinasa, por lo que este punto no aplicaría a las fusiones.

Finalmente, aquellos pacientes con elevado riesgo cardiovascular, en los que los inhibidores multiquinasa no efecto antiangiogénico importante están contraindicados, selpercatinib debe considerarse como una opción principal en los pacientes con tumores portadores de alteración en RET.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

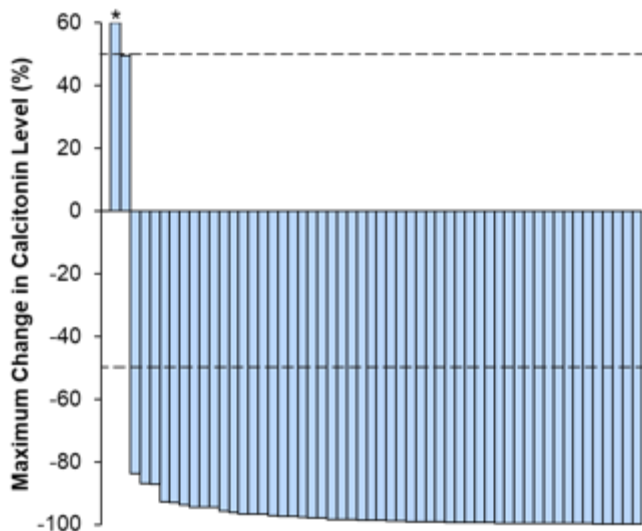
a. Innovación

Selpercatinib es el primer inhibidor específico de RET aprobado para el tratamiento de pacientes con tumores pulmonares y tiroideos con mutación/fusión en el oncogén RET. Su elevada especificidad para inhibir RET con una menor afinidad para otras quinastas, permite observar elevadas tasas de respuesta con mínimos efectos adversos. En cáncer de tiroides además añade una opción de tratamiento eficaz y con un buen perfil de toxicidad para una enfermedad huérfana y con limitadas opciones de terapéuticas

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

El estudio LIBRETTO-001 dispone de test de calidad de vida donde específicamente se ha analizado uno de los problemas principales que presentan los pacientes con cáncer medular de tiroides, la diarrea. Dicha diarrea es secundaria a los elevados niveles de calcitonina que presentan estos pacientes. Con los inhibidores multiquinastas que disponíamos hasta la fecha, se conseguían reducciones de dichos valores de calcitonina, mejorando parcialmente las diarreas, pero que empeoraban con frecuencia debido a los efectos adversos de estos fármacos. Con selpercatinib, esto no sucede, las reducciones rápidas y profundas de los niveles de calcitonina producen una mejoría rápida de las diarreas, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

RET-mutant MTC		
Vandetanib and/or Cabozantinib Pretreated		
	Calcitonin (n=54)	CEA (n=53)
ORR, % (95% CI)	91 (80–97)	66 (52–79)
Best response, n (%)		
Complete response (CR)	14 (26)	8 (15)
Partial response (PR)	35 (65)	27 (51)
Stable disease (SD)	0	9 (17)
Progressive disease (PD)	1 (2)	7 (13)
Not evaluable (NE)	4 (7)	2 (4)



- c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

No se dispone a día de hoy de estudios para responder a esta cuestión. Siguiendo el discurso del punto anterior, la menor incidencia de efectos adversos y la mejoría sintomática de la diarrea debe repercutir en el consumo menos frecuente de fármacos de soporte y un menor riesgo de hospitalización relacionado con los efectos adversos grado 3 o superior. El elevado porcentaje de respuesta radiológica y la duración de dicha respuesta deben repercutir también en la reducción del riesgo de deterioro por progresión tumoral, y por lo tanto, de consumo de otros recursos hospitalarios o de soporte.

- d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

La estimación de la prevalencia de pacientes RET alterado (fusionado o mutado) y cáncer de tiroides metastásico que requiera tratamiento sistémico es muy complicado, al no existir registros de declaración obligatoria de este tipo de condición de enfermedad. Según datos SEOM, la incidencia anual de cáncer de tiroides en España es de 5.431 casos nuevos en 2021. Con una supervivencia media neta del 90% (86% hombres y 93% mujeres), la prevalencia estimada en los últimos 5 años está sobre los 24.400 pacientes, siendo 1.220 casos de cáncer medular de tiroides y 21.960 carcinomas papilares de tiroides. La probabilidad de diseminación del medular de tiroides es del 30% y del papilar <5%, por lo que se podría estimar que en España en los últimos 5 años puede haber una prevalencia de 366 casos de medular avanzado y 1.159 de papilar avanzado. Las estimaciones de tratamiento sistémico de estos pacientes tampoco están bien establecidas, ya que los rescates quirúrgicos y el tratamiento con radioyodo son las primeras estrategias en la mayoría de pacientes. Según las guías ATA (American Thyroid Association), alrededor del 50% de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides metastásico requerirán tratamiento sistémico. Si calculamos este 50%, 183 pacientes con medular y 580 con papilar pueden llegar a necesitar tratamiento sistémico en los últimos 5 años. El porcentaje de RET mutado en medular avanzado oscila entre el 50-70% según series, por lo que entre 90-128 pacientes

podrían requerir tratamiento específico dirigido a RET en los últimos 5 años. El porcentaje de RET fusionado en papilar es inferior al 10%, por lo que unos 58 pacientes podrían ser tratados en 5 años. Calculando a máximos, unos 186 pacientes podrían ser candidatos de entrada, pero considerando las aprobaciones actuales tras progresión a inhibidores multiquinasa, y calculando un 20% de pérdidas entre primeras y segundas líneas, unos 148 pacientes en 5 años podrían recibir selpercatinib. Estos cálculos deben ser considerados con mucha cautela al no disponer de datos reales de prevalencia de enfermedad avanzada, RET alterada y que requiera de tratamiento sistémico.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

El estudio LIBRETTO-531 está actualmente reclutando pacientes en primera línea con carcinoma medular de tiroides avanzado RET mutado. Es la mejor manera de conseguir datos objetivos en primera línea de tratamiento. En cuanto a segundas líneas y sucesivas, sería interesante recoger los datos de los pacientes que reciban selpercatinib tras la progresión o intolerancia a los inhibidores multiquinasa para poder compararlos con los reportados por el LIBRETTO-001 y tener datos de vida real.

Estudios clínicos randomizados en primera línea en cáncer de tiroides RET fusionado serán imposibles dada su baja frecuencia. Los datos aportados por el LIBRETTO-001 sugieren una alta eficacia en esta población de pacientes, por lo que sería interesante disponer al menos de una cohorte prospectiva de pacientes con cáncer de tiroides RET fusionado para explorar su actividad en primera línea de tratamiento, ya que con los datos actuales se relegará su uso a la progresión a inhibidores multiquinasa. Así mismo, la efectividad de dichos inhibidores multiquinasa debería ser explorada en esta población de pacientes RET fusionado, para comprobar que su actividad está al nivel de los tumores sin alteración molecular.

6. CONCLUSIONES

En pacientes con cáncer de tiroides y RET alterado (mutado o fusionado), selpercatinib ha demostrado en un estudio fase Ib/II tener una alta actividad tanto en tasa de respuestas como en supervivencia libre de progresión, cuya comparación con las terapias dirigidas actualmente aprobadas parece ser claramente superior. Además, los test de calidad de vida aplicados en el estudio confirman el buen perfil de toxicidad del fármaco, así como la mejoría de los síntomas más frecuentemente asociados a la enfermedad.

Selpercatinib recibiría una magnitud preliminar de beneficio clínico de grado 3, ya que disponemos de una supervivencia libre de progresión >6 meses y una ORR >60%, al que se sumaría un punto adicional por el beneficio en calidad de vida, resultando una categorización final GRADO 4.

7. RECOMENDACIONES FINALES

El tratamiento con selpercatinib debe ser considerado a día de hoy en pacientes con cáncer de tiroides avanzado con mutación o fusión del oncogén RET, tras la progresión, intolerancia o contraindicación de los inhibidores multiquinasa aprobados para cada indicación. Su uso en primera línea aún no se puede recomendar a la espera del estudio fase III actualmente en reclutamiento.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, Ebata K, Busaidy NL, Cabanillas ME, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1869-76.
2. Wirth LJ, Robinson B, Boni V, Tan DSW, McCoach C, Massarelli E, et al. Patient-Reported Outcomes with Selpercatinib Treatment Among Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer in the Phase I/II LIBRETTO-001 Trial. *Oncologist.* 2021.
3. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med.* 2020;383(9):825-35.
4. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHH, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(9):813-24.
5. Seoane J, Capdevila J. The right compound for the right target: tackling RET. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1623-5.
6. Gallardo E, Medina J, Sanchez JC, Viudez A, Grande E, Porrás I, et al. SEOM clinical guideline thyroid cancer (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020;22(2):223-35.
7. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1856-83.
8. Bradford D, Larkins E, Mushti SL, Rodriguez L, Skinner AM, Helms WS, et al. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Lung and Thyroid Cancers with RET Gene Mutations or Fusions. *Clin Cancer Res.* 2021;27(8):2130-5.
9. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2340-66.
10. Sherman EJ, Wirth LJ, Shah MH, et al. Selpercatinib efficacy and safety in patients with RET-altered thyroid cancer: A clinical trial update. *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 6073-6073.
11. https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor ha recibido pagos por participar en ponencias y ha dado asesoramiento científico a las siguientes compañías farmacéuticas: Novartis, Pfizer, Ipsen, Exelixis, Bayer, Eisai, Advanced Accelerator Applications, Amgen, Sanofi, Lilly, Hudchinson Pharma, ITM, Roche, Esteve y Merck Serono.

Su institución ha recibido soporte para la investigación clínica y traslacional de proyectos en los que es el coordinador de parte de las siguientes compañías farmacéuticas: Novartis, Pfizer, Astrazeneca, Advanced Accelerator Applications, Eisai, Amgen y Bayer.