

Informe SEOM de evaluación de Selpercatinib (Retsevmo®) en pacientes con 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.

1. RESUMEN

El cáncer de pulmón supone la primera causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. En España, representa el 12% de todas las neoplasias malignas y el 20% de la mortalidad, siendo el tabaco su principal causa responsable (1, 2).

Existen dos subtipos de cáncer de pulmón: el carcinoma microcítico de pulmón (15-20%) y el carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), que supone el 80-85% del total. El adenocarcinoma es el subtipo más frecuente de CPNM (40%), seguido del carcinoma escamoso (25-30%) y el carcinoma de células grandes (5-10%), cuya incidencia tiende a descender debido a los avances en las técnicas de diagnóstico histológico (3). La diferenciación entre ellos resulta esencial, ya que tiene implicaciones en pronóstico y diferentes opciones de tratamiento.

Aproximadamente el 80% de los pacientes con CPNM se diagnostican en estadio localmente avanzado y/o metastásico. En este escenario, la quimioterapia basada en doblete de platino ha sido durante décadas el tratamiento de elección, con una mediana de supervivencia de 10-12 meses y 15 meses en el CPNM de estirpe escamosa y adenocarcinoma, respectivamente, no alcanzando una cifra superior al 10% de pacientes vivos a los 5 años en cualquiera de los casos (4-7).

En los últimos años, dos grandes avances han revolucionado el tratamiento del CPNM: por un lado, la identificación de alteraciones moleculares susceptibles de tratamiento dirigido, sobretudo en el subtipo adenocarcinoma, donde el tratamiento dirigido ha demostrado un claro beneficio en supervivencia frente a la quimioterapia, con una menor tasa de toxicidad y mejoría en calidad de vida (8). El último consenso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) recomienda el análisis obligatorio de los siguientes biomarcadores en CPNM no escamoso: EGFR, ALK, ROS-1, BRAF V600E y PD-L1, tanto en biopsia como en citología. Así mismo menciona que, si bien el estudio de MET, RET, HER2, NTRK y KRAS no estaría indicado en la actualidad, sería igualmente recomendable su implementación en el diagnóstico inicial de los pacientes mediante técnicas de *Next Generation Sequencing* (NGS) o en pacientes EGFR/ALK/ROS1/BRAF negativos (9).

En segundo lugar, la incorporación de los inhibidores del punto de control inmune (agentes anti-PD-1 y anti-PD-L1) ha demostrado también un beneficio en supervivencia en monoterapia en pacientes previamente tratados con quimioterapia. En primera línea de tratamiento la monoterapia ha demostrado beneficio en SLP y SG en pacientes con una alta expresión de PD-L1 (>50%) y en combinación con quimioterapia independientemente de la expresión de PD-L1 (10-13).

El gen RET (*REarranged during Transfection*) está implicado en el desarrollo embrionario normal. Se han descrito varias alteraciones en diferentes tumores. En el CPNM, concretamente, se han descrito fusiones (reordenamientos) activadoras en un 1-2% de los casos (14). Estos reordenamientos se pueden producir con varios genes acompañantes, siendo el más frecuente KIF5B, que implican su activación, sintetizando una proteína de fusión con actividad tirosina-quinasa que mantiene activado de forma constitutiva el receptor codificado por RET (15). Los reordenamientos de RET habitualmente son mutuamente excluyentes con el resto de mutaciones oncogénicas antes mencionadas.

Desde el punto de vista clínico los tumores con activación de RET suelen a aparecer en personas más jóvenes que otras alteraciones moleculares como EGFR, no fumadoras y tienden a ser tumores menos diferenciados (16), aunque estas características no deben limitar la realización de pruebas de detección. Suelen diagnosticarse en estadios avanzados y presentan metástasis cerebrales con alta frecuencia (20-50% de los casos). En pacientes con tumores con CPNM portadores de reordenamientos de RET no existe un tratamiento estándar más allá de la quimioterapia y/o inmunoterapia. A partir de 2012, cuando se describieron los reordenamientos de RET en el CPNM, se comenzaron a utilizar inhibidores multiquinasa (cabozantinib, vandetanib) que presentaban cierta actividad frente a RET, pero con altas tasas de toxicidad (17).

Selpercatinib (Retsevmo®), previamente conocido como LOXO-292, es un inhibidor selectivo y potente de la tirosina-quinasa (TK) de RET, tanto en la forma natural de este receptor como en presencia de diversas mutaciones y reordenamientos de este gen. 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 concedió la autorización provisional de comercialización en Europa en febrero de 2021. Las indicaciones aprobadas en ficha técnica por la EMA (18) incluyen **pacientes con 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. TÍTULO:

Informe SEOM de evaluación de Selpercatinib (Retsevmo®) en pacientes con 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.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Enero de 2022

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

4.1. Indicaciones aprobadas en ficha técnica por la EMA (18):

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.

Diagnóstico del gen RET: La presencia de una fusión del gen RET (CPNM y cáncer de tiroides no medular) o mutación (CTM) se debe confirmar mediante una prueba validada antes de iniciar el tratamiento con Selpercatinib.

4.2. Posología y forma de administración (18)

Selpercatinib se administra por vía oral y se presenta en forma de cápsulas duras de 40 y 80 mg. **La dosis recomendada es de 160 mg dos veces al día (aproximadamente a la misma hora), excepto en personas de menos de 50 kg en que es de 120 mg dos veces al día.** El tratamiento se administra de forma continuada, en ciclos de 28 días, y **se mantiene hasta la progresión del tumor o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.** En caso de que se requiera una reducción de dosis por toxicidad los sucesivos niveles recomendados son 120, 80 y 40 mg dos veces al día.

Las cápsulas deben tragarse enteras y pueden tomarse con o sin comidas. En el caso de usar simultáneamente un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol, etc.) se tomará con las comidas para evitar una reducción de su biodisponibilidad. En caso de utilizar inhibidores anti-H2 (ranitidina, etc), Selpercatinib deberá tomarse 2 horas antes o 10 h. después.

La dosis debe reducirse un 50% en el caso de que el paciente reciba simultáneamente un inhibidor potente de CYP3A4. No se requieren reducciones de dosis específicas por edad, insuficiencia renal ni insuficiencia hepática Child-Pugh A o B. No hay datos de su uso en pacientes con insuficiencia renal terminal o diálisis. En caso de insuficiencia hepática Child-Pugh C, Selpercatinib debe comenzarse a la dosis de 80 mg dos veces al día. El fármaco presenta toxicidad reproductiva en animales, por lo que deberá evitarse la posibilidad de embarazo durante el tratamiento.

4.3. Seguridad (18)

La población de seguridad incluyó a 746 pacientes 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 xerostomía, diarrea, hipertensión, aumento de transaminasas, edema periférico y fatiga. La mayoría de los eventos adversos comunicados no requirieron interrupción o modificación de dosis.

Las reacciones adversas graves más frecuentes reportadas fueron la hipertensión y el aumento de las transaminasas, todas ellas reversibles con ajustes de dosis. **La suspensión permanente de Selpercatinib debido a reacciones adversas se produjo en un 2% de los pacientes.** Las reacciones adversas que dieron lugar a la suspensión permanente (2 o más pacientes) incluyeron aumento de las transaminasas, hipersensibilidad y trombocitopenia.

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 5,2% de los pacientes (1,7% Grado 3) y podrían ser más frecuentes tras haber recibido inmunoterapia, si bien las cifras son insuficientes. No se notificaron grados >3.

Algunos EA se consideraron de especial interés, como la elevación de transaminasas, hipertensión, prolongación de QTc y hemorragias. 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. Se comunicaron hemorragias grado ≥ 3 en un 2.4% de los pacientes, incluyendo 0.4% de hemorragias mortales, ninguna de ellas relacionadas con el fármaco.

El perfil de seguridad de Selpercatinib en pacientes con CPNM fue comparable al de la población total analizada de 746 pacientes. Los acontecimientos adversos grado 3-4 más frecuentes relacionados con Selpercatinib en pacientes con CPNM fueron: hipertensión (9%, sin grados >3), elevación de ALT (9%) y elevación de AST (6%) (19).

4.4. Eficacia

La eficacia de Selpercatinib se evaluó en el estudio multicéntrico, multicohorte, abierto de un solo brazo, fase 1-2 (LIBRETTO 001, NCT03157128), en pacientes con tumores sólidos con alteración en el gen RET, fundamentalmente CPNM y carcinomas de tiroides (19, 20). Este estudio incluyó una fase 1 de escalada de dosis y una fase 2 de expansión de la dosis. El objetivo principal de la fase 1 fue determinar la dosis recomendada para la fase 2 de Selpercatinib. El objetivo principal de la fase 2 fue la tasa de respuesta global según un comité de revisión independiente; otras variables de eficacia recogidas son duración de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Se incluyeron pacientes que habían fracasado o intolerantes al tratamiento estándar, independientemente del número de tratamientos previos, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) 0-2, intervalo QTc ≤ 470 msec y alteración evidenciada en el gen RET. Los pacientes con metástasis cerebrales previamente tratadas o no tratadas eran elegibles si estaban asintomáticos o con estabilidad de la clínica neurológica durante mínimo 2 semanas.

La identificación del reordenamiento del gen RET se determinó prospectivamente a nivel local 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 vía oral dos veces al día hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Para la fase 2 se requería la presencia de enfermedad medible.

4.4.1. Pacientes con CPNM avanzado con fusión del gen RET positiva incluidos en el LIBRETTO-001 (18, 19).

De los pacientes con CPNM con fusión en el gen RET previamente tratados con quimioterapia basada en platino, 218 pacientes fueron evaluados para eficacia al menos durante 6 meses (conjunto de análisis integrados CAI). La evaluación primaria de la eficacia (conjunto de análisis primarios CAP) se basó en los primeros 105 pacientes de los 218 pacientes incluidos consecutivamente y fue definido por las autoridades regulatorias. Un

total de 48 pacientes con CPNM con fusión en el gen RET sin tratamiento sistémico previo fueron evaluados para eficacia.

Características basales de los pacientes con CPNM con fusión en RET:

	Quimioterapia con platino previa		Sin tratamiento previo
Características	CAP (N=105)	CAI (N=218)	(N=48)
Mediana de edad (intervalo) – años	61 (23-81)	61 (23-81)	64 (23-92)
Sexo – n° (%)			
Mujeres	62 (59)	121 (56)	29 (60)
Varones	43 (41)	97 (44)	19 (40)
Raza – n° (%)^a			
Caucásica	55 (52)	100 (46)	35 (73)
Asiática	40 (38)	97 (44)	9 (19)
Negra	5 (5)	12 (6)	3 (6)
ECOG PS – n° (%)			
0	31 (30)	80 (37)	20 (42)
1	72 (69)	133 (61)	25 (52)
2	2 (2)	5 (2)	3 (6)
Mediana de líneas de tratamiento previo – n°	3 (1-15)	2 (1-15)	0
1-2 – n° (%)	19 (61)	46 (62)	0
≥3 – n° (%)	12 (39)	28 (38)	0
Régimen previo – n° (%)			
Quimioterapia basada en platino	105 (100)	218 (100)	NA
Terapia anti-PD-1 o anti-PD-L1	58 (55)	119 (55)	NA
Inhibidor multiquinasas ^c	50 (48)	71 (33)	NA
Estadio de la enfermedad			
Metastásico	103 (98)	213 (98)	47 (98)
Hábito tabáquico			
Fumador	1 (1)	4 (2)	1 (2)
Exfumador	29 (28)	63 (29)	13 (27)
Nunca fumador	75 (71)	151 (69)	34 (71)
Tipo de fusión RET			

KIF5B-RET	59 (56)		26 (67)
CCDC6-RET	24 (23)		8 (21)
NCOA4-RET	2 (2)		0
RELCH-RET	2 (2)		0
Otras	6 (6)		1 (3)

Resultados de eficacia en los pacientes con CPNM con fusión en RET

Respuesta	Quimioterapia de platino previa		Sin tratamiento previo
	CAP (N=105)	CAI (N=218)	(N=48)
Tasa de respuesta global % (IC 95%)	64 (54–73)	57 (50–64)	85 (72–94)
Mejor respuesta –nº (%)			
Respuesta completa	3 (3)	9 (4)	1 (2)
Respuesta parcial	64 (61)	115 (53)	40 (83)
Enfermedad estable	30 (29)	81 (37)	4 (8)
Duración de la respuesta			
Mediana de duración de respuesta – me (IC 95%)	17,5 (12,1–NE)	17,5 (12,1–NE)	NE (12,0–NE)
Censurados, nº (%)	39 (58)	86 (69)	31 (76)
Mediana del seguimiento– me	15,7	12,0	9,8
Supervivencia libre de progresión			
Mediana de la supervivencia libre de progresión – me (IC 95%)	19,3 (13,9–NE)	19,3 (16,5–NE)	NE (13,8–NE)
Supervivencia libre de progresión a 1 año – % (IC 95%)	66 (56–74)	70 (62–76)	68 (50–80)
Censurados, nº (%)	55 (52)	144 (66)	34 (71)
Mediana del seguimiento– me	16,8	13,6	10,8
Supervivencia global			
Supervivencia global a 2 años – % (IC 95%)	68 (55,3–77,8)	67 (55,4–76,7)	88 (68,6–95,8)
Censurados, nº (%)	77 (73)	177 (81)	44 (92)
Mediana del seguimiento– me	19,9	14,3	12,6

Selpercatinib demostró una eficacia independientemente de la línea de tratamiento previamente administrada, con un perfil de toxicidad favorable en todos ellos (21).

Consistent, Robust, and Durable Responses to Selpercatinib Treatment in *RET* Fusion-positive NSCLC Across Last Prior Systemic Therapy Subgroups

	Chemo Only (n=31)	ICI Only (n=14)	Chemo + ICI (n=10)	MKI (n=34)	Other Combination (n=16)	Overall (n=105)
Best response to last prior systemic therapy received before enrollment*						
ORR, %	13	7	20	18	13	14
Best response to selpercatinib, as assessed by IRC using RECIST 1.1						
ORR, % (95% CI)	58 (39.1–75.5)	64 (35.1–87.2)	60 (26.2–87.8)	68 (49.5–82.6)	69 (41.3–89.0)	64 (53.9–73.0)
CBR, % (95% CI)	90 (74.2–98.0)	71 (41.9–91.6)	80 (44.4–97.5)	82 (65.5–93.2)	94 (69.8–99.8)	85 (76.4–91.0)
Duration of response to selpercatinib						
Median (95% CI), months	18 (6.5–NE)	NE (8.3–NE)	NE (7.7–NE)	12 (12.0–NE)	NE (11.0–NE)	17.5 (12.0–NE)
Median follow-up, months	12.9	14.0	9.4	11.9	12.0	12.1

Data cutoff date 16-Dec-2019. *The ORRs for last prior systemic therapy were retrospectively assessed by investigators using criteria of choice and unconfirmed. Abbreviations: CBR, clinical benefit rate; Chemo, chemotherapy; DoR, duration of response; ICI, immune checkpoint inhibitor; IRC, independent review committee; MKI, multikinase inhibitor; NE, not evaluable; ORR, objective response rate; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1.

4.4.2. CPNM avanzado con fusión en *RET* positiva: eficacia y seguridad en sistema nervioso central (22)

En el estudio LIBRETTO-001 se incluyeron 80 pacientes con metástasis cerebrales, de los que 22 tenían enfermedad medible intracraneal. La mayoría de los pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo (91%), con una media de dos líneas previas (rango 0–10), principalmente quimioterapia basada en platino e inhibidores multiquinasa. Los tratamientos previos para las metástasis cerebrales incluyeron cirugía (9%), radioterapia estereotáctica (45%), y radioterapia holocraneal (14%).

De los 22 pacientes con enfermedad medible intracraneal, la tasa de respuesta fue del 82% [95% CI, 60-95], incluyendo un 23% con respuesta completa. Con una mediana de seguimiento de 9.5 meses, la mediana de duración de respuesta entre los pacientes que presentaron respuesta intracraneal no se alcanzó (95% CI, 9.3-NE). A 12 meses, el 55% de los pacientes que presentaron respuesta intracraneal no habían progresado. La mediana de PFS de los 80 pacientes fue de 13.7 meses con una mediana de seguimiento de 11.0 m (IQR = 7.4, 16.5).

En los pacientes con metástasis cerebrales, la mayoría de los acontecimientos adversos comunicados fueron de bajo grado independientemente de la relación de causalidad. Los acontecimientos adversos grado 3-4 con una frecuencia >10% fueron elevación de ALT (18%), elevación de AST (11%), hipertensión (21%, todos grado 3), e hiponatremia (11%). No se comunicaron acontecimientos adversos grado 5.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico (23, 24).

Al ser un estudio con un único brazo de tratamiento en una enfermedad huérfana y que el objetivo principal del estudio LIBRETTO-001 es la tasa de respuesta global se utiliza el

formulario de evaluación 3 para la valoración del beneficio clínico de Selpercatinib en cáncer de pulmón no microcítico con fusión de RET.

Con este formulario, la magnitud de beneficio clínico inicial es un grado 3. En el estudio LIBRETTO-001 la evaluación de la calidad de vida fue una variable exploratoria y se observó una mejoría clínicamente significativa de la calidad de vida global y sintomática. Por dicho motivo, se incrementa un nivel la magnitud de beneficio clínico, **siendo el resultado final de la de valoración de beneficio clínico según escala ESMO (v1.1) un 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 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y carcinomas de tiroides.

Este estudio incluyó una fase 1 de escalada de la dosis y una fase 2 de expansión de la dosis. El objetivo principal de la fase 1 fue determinar la dosis de Selpercatinib recomendada para la fase 2. El objetivo primario de la fase 2 fue la tasa de respuesta global (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). La fusión de RET en CPNM es una alteración molecular poco frecuente lo que justifica realizar un estudio fase 1-2 con diversos tipos tumorales basados en la presencia de dicha alteración molecular.

En CPNM con fusión de RET, Selpercatinib demostró ser eficaz tanto en pacientes pretratados como en pacientes sin tratamiento previo, si bien está pendiente el estudio fase 3 LIBRETTO-431, un estudio fase 3 que compara Selpercatinib con una terapia basada en platino y Pemetrexed, con o sin Pembrolizumab, como tratamiento inicial del CPNM avanzado o metastásico (25).

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida (26)

En el estudio LIBRETTO-001 la evaluación de la calidad de vida fue una variable exploratoria. Los pacientes cumplimentaron el cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30 basal (Ciclo 1, día 1) y aproximadamente cada 8 semanas hasta el ciclo 13. En el análisis interino de calidad de vida se incluyeron 239 pacientes con CPNM con reordenamiento de RET, de los que 39 no habían recibido ningún tratamiento previo, 64 habían recibido una línea de tratamiento previa y 136 pacientes habían recibido dos o más líneas de tratamiento sistémico previo.

El porcentaje de pacientes con CPNM y fusión en RET que experimentaron una mejoría clínicamente significativa osciló entre un 61-67% para el estado de salud global, entre el 33% y el 61% para la disnea, entre el 56% y el 77% para la fatiga y entre un 46%-63% para el dolor.

A pesar de ser un análisis interino, la mayoría de los pacientes permanecieron estables o presentaron una mejoría en todas las subescalas QLQ-C30 en cada visita de estudio, lo que demuestra un **beneficio en calidad de vida durante el tratamiento con Selpercatinib**

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

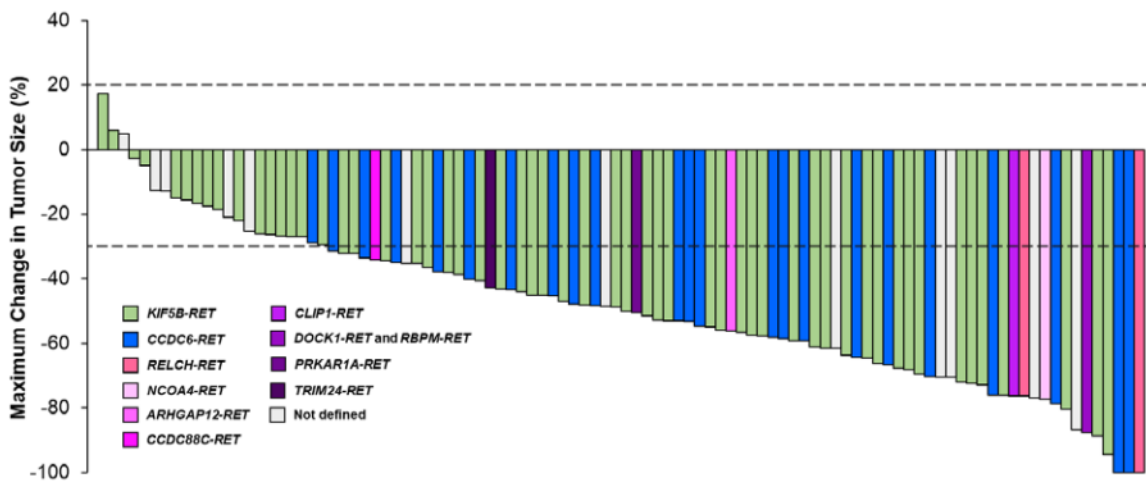
A fecha de hoy, no se disponen de revisiones sistemáticas ni metanálisis de Selpercatinib en cáncer de pulmón con fusión de RET.

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 o mutaciones. Concretamente, en cáncer de pulmón no microcítico se incluyeron pacientes con fusión de RET. Existen múltiples *partners* de fusión de RET, los más frecuentes son KIF5B (*kinesin family 5B*) en un 70-90% y CCDC6 (*coiled coil domain containing-6*) en un 10-25%, lo que conlleva a una sobreexpresión de la proteína RET.

La fusión de RET se puede determinar en tumor por FISH, IHC, o RT-PCR, si bien el uso de técnicas de NGS de DNA o RNA permite analizar múltiples genes simultáneamente lo que también aumenta la sensibilidad para detectar otras mutaciones poco frecuentes.

En el estudio LIBRETTO-001 Selpercatinib demostró ser eficaz en todos los tipos de fusión de RET (19).



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.

Dado que los datos del estudio fase I/II (LIBRETTO-001) son mayoritariamente en pacientes con CPNM avanzado con fusión de RET que habían recibido tratamiento previo con QT basada en platino +/- inmunoterapia la indicación sería en segunda línea de tratamiento, independientemente de la presencia de metástasis cerebrales.

Están pendientes de los resultados del estudio LIBRETTO-431 de Selpercatinib en primera línea para posicionar también el fármaco en pacientes sin tratamiento previo, en los que Selpercatinib también ha demostrado una gran eficacia en un pequeño grupo de pacientes en el estudio LIBRETTO-001.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones FDA-EMA

El 8 de mayo de 2020 la US Food and Drug Administration (FDA) otorgó la aprobación acelerada de Selpercatinib para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM metastásico con fusión de RET (27).

El 12 de febrero de 2021 la European Medicines Agency (EMA) aprobó Selpercatinib para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM metastásico con fusión de RET previamente tratados con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino (18).

b. Guías de práctica clínica internacionales

Las guías NCCN v 1.2022 incluyen la recomendación de uso de Selpercatinib en pacientes con CPNM avanzado y reordenamiento de RET al diagnóstico, si se detecta antes de iniciar el tratamiento de primera línea. Si se detecta durante el tratamiento de primera línea se recomienda administrar Selpercatinib tras completar o bien interrumpir el tratamiento de primera línea e iniciar Selpercatinib (28).

La última actualización de las guías ESMO (15 de septiembre de 2020) incluyen que Selpercatinib ha demostrado una gran eficacia preliminar en pacientes con CPNM y fusión de RET y recomiendan su tratamiento en pacientes pretratados con una evidencia III-B (29, 30).

c. Guía SEOM más reciente

La guía SEOM del tratamiento del CPNM del 2018 no incluyen el tratamiento con Selpercatinib en pacientes con fusión de RET al ser previas a conocer los resultados del estudio LIBRETTO-001 (31). Se está elaborando una actualización de la guía SEOM de CPNM en la que se incluirá el manejo de los pacientes con fusión de RET.

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

Recibir Selpercatinib ofrece el beneficio de una **terapia oral, más cómoda y menos tóxica que la alternativa, que sería endovenosa**. Además este tratamiento ha demostrado una gran eficacia en pacientes con reordenamiento de RET superior a los tratamientos disponibles en esta indicación: docetaxel o inmunoterapia si no se recibió previamente.

Además, la inmunoterapia no ha demostrado ser eficaz en pacientes con alteraciones moleculares (32).

b. Balance entre beneficio y toxicidad

En la tabla siguiente se recogen los datos de toxicidad de Selpercatinib en pacientes con CPNM y translocación de RET (19).

Table 3. Adverse Events in 144 Patients with RET Fusion-Positive NSCLC Who Received Selpercatinib.*

Adverse Event	Adverse Events, Regardless of Attribution (N=144)				Treatment-Related Adverse Events (N=144)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade
	<i>number of patients (percent)</i>							
Any adverse event	8 (6)	47 (33)	69 (48)	14 (10)	144 (100)	39 (27)	2 (1)	131 (91)
Diarrhea	46 (32)	18 (12)	5 (3)	0	69 (48)	2 (1)	0	36 (25)
Dry mouth	48 (33)	11 (8)	0	0	59 (41)	0	0	52 (36)
Hypertension	3 (2)	22 (15)	20 (14)	0	45 (31)	13 (9)	0	25 (17)
Increased aspartate aminotransferase level	18 (12)	11 (8)	12 (8)	2 (1)	43 (30)	7 (5)	1 (1)	32 (22)
Fatigue	26 (18)	16 (11)	0	0	42 (29)	0	0	19 (13)
Increased alanine aminotransferase level	14 (10)	6 (4)	15 (10)	3 (2)	38 (26)	11 (8)	2 (1)	29 (20)
Constipation	33 (23)	3 (2)	2 (1)	0	38 (26)	1 (1)	0	16 (11)
Nausea	32 (22)	5 (3)	1 (1)	0	38 (26)	0	0	14 (10)
Peripheral edema	29 (20)	6 (4)	0	0	35 (24)	0	0	19 (13)
Urinary tract infection	4 (3)	21 (15)	7 (5)	0	32 (22)	0	0	0
Headache	21 (15)	7 (5)	2 (1)	0	30 (21)	0	0	6 (4)
Rash	20 (14)	6 (4)	2 (1)	0	28 (19)	2 (1)	0	17 (12)
Abdominal pain	18 (12)	8 (6)	1 (1)	0	27 (19)	0	0	5 (3)
Cough	24 (17)	3 (2)	0	0	27 (19)	0	0	3 (2)
Increased blood creatinine level	21 (15)	3 (2)	0	0	24 (17)	0	0	13 (9)
Dyspnea	15 (10)	6 (4)	3 (2)	0	24 (17)	0	0	4 (3)
Vomiting	17 (12)	6 (4)	1 (1)	0	24 (17)	1 (1)	0	5 (3)
Prolonged QT on electrocardiography	9 (6)	7 (5)	7 (5)	0	23 (16)	3 (2)	0	14 (10)
Pyrexia	14 (10)	8 (6)	1 (1)	0	23 (16)	1 (1)	0	8 (6)
Dry skin	19 (13)	3 (2)	0	0	22 (15)	0	0	13 (9)
Thrombocytopenia	13 (9)	6 (4)	3 (2)	0	22 (15)	2 (1)	0	15 (10)

En global, de los 531 pacientes tratados con Selpercatinib 160 (30%) precisaron una reducción de dosis y 12 pacientes (2%) discontinuaron por toxicidad. El perfil de toxicidad de Selpercatinib es manejable y el balance eficacia- toxicidad favorece la eficacia.

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, la indicación de Selpercatinib sería en todos los pacientes con CPNM avanzado y reordenamiento de RET, actualmente pacientes pretratados, pendiente del estudio LIBRETTO-431 en primera línea para posicionar también el fármaco en pacientes sin tratamiento previo, en los que Selpercatinib también ha demostrado una gran eficacia en un pequeño grupo de pacientes.

No disponemos de datos para discriminar si algún subgrupo de pacientes por sus características clínicas o por un tipo de reordenamiento de RET concreto no se pueda beneficiar a priori del tratamiento con Selpercatinib en CPNM avanzado.

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 quinasas, permite observar elevadas tasas de respuesta con mínimos efectos adversos. En CPNM 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

Al ser una medicación oral, el número de visitas para recibir el tratamiento y la estancia en el hospital con el tratamiento con Selpercatinib es menor que con los tratamientos endovenosos, lo que puede suponer un menor impacto para los cuidadores.

La incidencia de efectos secundarios derivados de Selpercatinib parece menor que con la quimioterapia, lo que puede representar una menor carga económica para el paciente y su familia.

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

La baja incidencia de efectos secundarios graves puede representar un menor impacto para el sistema sanitario al no precisar tratamiento de soporte, visitas extras u hospitalización para el manejo de la toxicidad.

Cabe destacar que para que este tratamiento se indique es necesario que se realice la determinación del reordenamiento de RET en la muestra tumoral del paciente, por lo que **resulta altamente recomendable la implementación de estudios moleculares de secuenciación masiva (NGS) para todos los pacientes con CPNM no escamoso avanzado**, lo que también repercutiría de forma significativa en el sistema sanitario.

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

Según con los datos publicados en el informe SEOM “Las cifras del cáncer en España 2021” se estima que en el año 2021 se diagnosticarán en España 29.549 nuevos casos de cáncer de pulmón (33). Un 85% corresponderán a CPNM (25117) y aproximadamente un 80% presentará un estadio avanzado (aproximadamente 20000 casos). Teniendo en cuenta que la fusión de RET es más frecuente en histología no escamosa (60% aproximadamente), la incidencia de la fusión de RET (1-2%) y que la indicación de Selpercatinib sería en pacientes pretratados, **la estimación del número de pacientes candidatos sería 100-200 pacientes al año.**

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.

En cáncer de pulmón no microcítico con fusión de RET, Selpercatinib demostró ser eficaz tanto en pacientes pretratados como en pacientes sin tratamiento previo, si bien está pendiente el estudio fase 3 LIBRETTO-431, un estudio fase 3 que compara Selpercatinib con una terapia basada en platino y Pemetrexed, con o sin Pembrolizumab, como tratamiento inicial del CPNM avanzado o metastásico.

6. CONCLUSIONES

En base a los resultados del estudio LIBRETTO-001, Selpercatinib ha demostrado un beneficio significativo en pacientes con CPNM avanzado con fusión del gen RET previamente tratados con quimioterapia basada en platino con o sin inmunoterapia asociada. En este estudio Selpercatinib demostró una tasa de respuesta del 64%, con una mediana de duración de respuesta de 17,5 meses, una mediana de supervivencia libre de progresión de 19,35 meses y una supervivencia global a 2 años del 68%. Selpercatinib ha demostrado ser eficaz en pacientes con metástasis cerebrales, con una tasa de respuesta intracraneal del 87%.

Si bien no disponemos todavía de un estudio fase 3 comparativo, los datos de eficacia del estudio LIBRETTO-001 muestran que este fármaco supone una aportación relevante para la práctica clínica en pacientes con CPNM avanzado y fusión de RET.

Por lo que se refiere a la seguridad, los efectos secundarios más frecuentes fueron xerostomía, diarrea, hipertensión, elevación transaminasas, astenia, edemas, cefalea y náuseas. Entre los eventos adversos de grado 3-4 destacan la hipertensión y elevación de transaminasas. También se debe prestar atención a la prolongación del intervalo QT y al aumento en el riesgo de hemorragias.

En cuanto a los datos de calidad de vida del estudio LIBRETTO-001, la mayoría de pacientes con CPNM y fusión en RET experimentaron una mejoría clínicamente significativa de la calidad de vida.

Hasta la fecha no se dispone de ningún fármaco aprobado específicamente para pacientes con CPNM con fusión de RET, si bien existen otros fármacos en desarrollo como Pralsetinib.

Teniendo en cuenta la escasa eficacia de las alternativas terapéuticas actuales, básicamente la quimioterapia basada en docetaxel, y la toxicidad de la quimioterapia, el uso de Selpercatinib supondría una alternativa terapéutica con mayor eficacia y mejor tolerancia.

Con los datos actuales su indicación sería **en pacientes adultos con CPNM avanzado con reordenamiento de RET confirmado mediante una prueba validada, que hayan recibido tratamiento previo con platino (con o sin inmunoterapia)**, si bien está en curso el estudio LIBRETTO-431 para posicionar el fármaco en pacientes sin tratamiento previo en los que existen datos preliminares que demuestran su eficacia en esta población.

7. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de Selpercatinib en pacientes adultos con CPNM avanzado con reordenamiento RET confirmado mediante una prueba validada, que hayan recibido tratamiento previo con platino (con o sin inmunoterapia). El tratamiento con Selpercatinib se mantendrá hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
2. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623-40.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92-8.
5. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-51.
6. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2895-902.
7. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2542-50.
8. Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA.* 2019;322(8):764-74.
9. Garrido P, Conde E, de Castro J, Gomez-Roman JJ, Felip E, Pijuan L, et al. Updated guidelines for predictive biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(7):989-1003.
10. Nasser NJ, Gorenberg M, Agbarya A. First line Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(11).
11. Herbst R, Jassem J, Abogunrin S, James D, McCool R, Belleli R, et al. A Network Meta-Analysis of Cancer Immunotherapies Versus Chemotherapy for First-Line Treatment of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and High Programmed Death-Ligand 1 Expression. *Front Oncol.* 2021;11:676732.
12. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
13. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-50.
14. Choudhury NJ, Drilon A. Decade in review: a new era for RET-rearranged lung cancers. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(6):2571-80.
15. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med.* 2012;18(3):375-7.
16. Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A, Cravero P, Delmonte A, Crino L. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer (Auckl).* 2019;10:27-36.
17. Gautschi O, Milia J, Filleron T, Wolf J, Carbone DP, Owen D, et al. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol.* 2017;35(13):1403-10.
18. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/retsevmo>.
19. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, 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.

20. 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.
21. Gautschi O. Efficacy and safety with selpercatinib by last prior systemic therapy received in patients (Pts) with RET fusion + non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 2020;31(S754-S840.10.1016/annonc/annonc283).
22. Subbiah V, Gainor JF, Oxnard GR, Tan DSW, Owen DH, Cho BC, et al. Intracranial Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial. *Clin Cancer Res*. 2021;27(15):4160-7.
23. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, 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*. 2017;28(11):2901-5.
24. 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.
25. Solomon BJ, Zhou CC, Drilon A, Park K, Wolf J, Elamin Y, et al. Phase III study of selpercatinib versus chemotherapy +/- pembrolizumab in untreated RET positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*. 2021;17(7):763-73.
26. Minchom A, Tan AC, Massarelli E, Subbiah V, Boni V, Robinson B, et al. Patient-Reported Outcomes with Selpercatinib Among Patients with RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase I/II LIBRETTO-001 Trial. *Oncologist*. 2021.
27. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selpercatinib-lung-and-thyroid-cancers-ret-gene-mutations-or-fusions>.
28. https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
29. <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>.
30. 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;29 Suppl 4:iv192-iv237.
31. 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). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):3-17.
32. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1321-8.
33. https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales promovidos por Roche, BMS, MSD, Pfizer, Pierre Fabre, Boehringer Ingelheim, y Astra Zeneca, Vifor Pharma y ha participado como consultor para Janssen, Sanofi, Novartis, Boehringer Ingelheim, Roche, MSD, BMS, Takeda y AstraZeneca