

## **Informe SEOM de evaluación de selpercatinib (Retsevmo®) en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con fusión del gen RET no tratado previamente con un inhibidor de RET**

### **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 un 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 fue 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 para (18) pacientes con CPNM avanzado con fusión del gen RET positiva tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino. En julio de 2022 la EMA ha ampliado las indicaciones aprobadas de selpercatinib para el **tratamiento en primera línea de pacientes con CPNM avanzado con fusión del gen RET, que no han recibido tratamiento previo con otro inhibidor RET.**

## 2. TÍTULO:

Informe SEOM de evaluación de selpercatinib (Retsevmo®) en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con fusión del gen RET no tratado previamente con un inhibidor de RET

## 3. FECHA DE EVALUACIÓN: enero de 2023

## 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:

- Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, con fusión del gen RET positiva no tratados previamente con un inhibidor RET.
- Cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen RET positiva que requiere tratamiento sistémico tras tratamiento previo con sorafenib y/o lenvatinib.

Selpercatinib (Retsevmo®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años o más con cáncer medular de tiroides (CMT) avanzado con mutación del gen RET.

***Diagnóstico del gen RET:*** La presencia de una fusión del gen RET (CPNM y cáncer de tiroides no medular) o mutación (CMT) 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 cápsulas duras de 40 y 80 mg.

La dosis recomendada de selpercatinib según el peso corporal es:

- Menos de 50 kg: 120 mg dos veces al día.
- 50 kg o más: 160 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 se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones de dosis de selpercatinib

Modificación de la dosis	Adultos y adolescentes ≥50 Kg	Adultos y adolescentes <50 Kg
Dosis de inicio	160 mg vía oral dos veces al día	120 mg vía oral dos veces al día
Primera reducción de dosis	120 mg vía oral dos veces al día	80 mg vía oral dos veces al día
Segunda reducción de dosis	80 mg vía oral dos veces al día	40 mg vía oral dos veces al día
Tercera reducción de dosis	40 mg vía oral dos veces al día	No aplica

Las cápsulas deben tragarse enteras (los pacientes no deben abrir, aplastar o masticar la cápsula antes de tragarla) 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 (18-19)

Los datos de seguridad de selpercatinib proceden de 796 pacientes del estudio LIBRETTO-001 que recibieron al menos una dosis de selpercatinib a fecha de corte de datos de 15 de junio de 2021. De estos, 356 tenían CPNM y a su vez, 69 presentaban CPNM con fusión del gen RET positivo y no habían recibido tratamiento previo. **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.

En un 41% de los pacientes fue preciso una reducción de dosis y la suspensión permanente de selpercatinib se produjo en el 8,0% de los pacientes, si bien tan solo en el 3% fueron considerados relacionados con selpercatinib. Las reacciones adversas que dieron lugar a la suspensión permanente (2 o más pacientes) incluyeron un aumento de la ALT (0,6%), fatiga (0,6%), un aumento de la AST (0,5%), hipersensibilidad (0,3%) y trombocitopenia (0,3%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes son dolor abdominal (2,5%), hipersensibilidad (2,0%), diarrea (1,9%), aumento de la ALT (1,5%) y aumento de la AST (1,5%). Se notificaron casos de hipersensibilidad en pacientes que recibieron selpercatinib con la mayoría de los episodios observados en pacientes con CPNM previamente tratados con inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1. Un 1,9% fueron grado 3. La prolongación del intervalo QT grado 3 se notificó en el 4,8% 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  $\geq 3$  en un 3% de los pacientes, incluyendo 0,4% de grado 5, ninguno de ellos relacionado 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 eventos adversos de cualquier grado más frecuentes en la población agrupada de seguridad con CPNM fueron: edema, diarrea, fatiga, xerostomía, hipertensión, aumento de ALT y AST, náuseas y erupción cutánea. Los eventos adversos de grado  $\geq 3$  más frecuentes fueron hipertensión y aumento de ALT y AST. Los EA de especial interés (EAEI) en la población agrupada de seguridad con CPNM fueron aumento de AST y ALT en el 41,9% y el 41,3% de los pacientes, respectivamente, la mayoría de grado 1 o 2. Los pacientes con antecedentes de hipertensión mostraron una mayor incidencia de hipertensión de grado 3 respecto aquellos sin antecedentes, y en el 21,1% se comunicó prolongación del intervalo QT del ECG.

### 4.4. Eficacia de selpercatinib (18-21)

La eficacia de selpercatinib se evaluó en el estudio LIBRETTO 001 en pacientes con tumores sólidos con alteración en el gen RET, fundamentalmente CPNM y carcinomas de tiroides (19-21). 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  $\leq$  470msec 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 (18-21).**

##### **Características basales de los pacientes con CPNM con fusión en RET (Tabla 2):**

Del total de 356 pacientes con CPNM con fusión del gen RET, 69 pacientes no habían recibido tratamiento previo. En esta población, la mediana de edad fue de 63 años (rango 23-92 años), el 62,3% de los pacientes eran mujeres, el 69,6% eran de raza blanca, el 18,8% eran asiáticos y el 69,6% nunca habían fumado. El 98,6% presentaba enfermedad metastásica y el 23,2% presentaban metástasis en el SNC. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (94,2%) ó 2 (5,8%). El gen de fusión más común fue KIF5B (69,6%), seguido de CCDC6 (14,5%) y NCOA4 (1,4%) (Tabla 2).

En los pacientes habían recibido quimioterapia previa basada en platino (N: 247 pacientes), la mediana de edad fue de 61 años (rango 23-81 años), el 56,7% eran mujeres, el 43,7% eran de raza blanca, el 47,8% asiáticos y el 66,8% nunca habían fumado. El 97,2% presentaba enfermedad metastásica y el 31,2% tenían metástasis en el SNC al inicio. El estado funcional ECOG 0-1 fue notificado como (97,2%) ó 2 (2,8%). La mediana de tratamientos sistémicos previos fue de 2 (rango 1-15) y el 43,3% había recibido  $\geq$  3 tratamientos previos (anti PD-1/PD-L1, 58,3%; inhibidores multikinasa y taxanos 34,8%; otros 39,3%) (Tabla 2).

Tabla 2. Características basales de los pacientes con CPNM con fusión en RET

Characteristic	Treatment-naïve (N=69)	Previous platinum chemotherapy (N=247)
Age— median (range) in years	63.0 (23-92)	61.0 (23-81)
Female—n (%)	43 (62.3)	140 (56.7)
Race—n (%) <sup>a</sup>		
White	48 (69.6)	108 (43.7)
Asian	13 (18.8)	118 (47.8)
Black	4 (5.8)	12 (4.9)
Smoking status—n (%)		
Never smoker	48 (69.6)	165 (66.8)
Former smoker	19 (27.5)	78 (31.6)
Current smoker	2 (2.9)	4 (1.6)
ECOG performance-status score—n (%)		
0	25 (36.2)	90 (36.4)
1	40 (58.0)	150 (60.7)
2	4 (5.8)	7 (2.8)
Median previous systemic lines—n (range)	0	2 (1-15)
1	0	73 (29.6)
2	0	67 (27.1)
≥3	0	107 (43.3)
Previous regimen—n (%) <sup>b</sup>		
Platinum-based chemotherapy	NA	247 (100)
Anti-PD-1 or anti-PD-L1 therapy	NA	144 (58.3)
Multitargeted kinase inhibitor <sup>c</sup>	NA	85 (34.4)
RET fusion—n (%) <sup>d</sup>		
KIF5B-RET	48 (69.6)	153 (61.9)
CCDC6-RET	10 (14.5)	53 (21.5)
NCOA4-RET	1 (1.4)	5 (2.0)

Percentages may not total to 100 because of rounding. <sup>a</sup>Race was reported by the patients. 'Other' (n=11; e.g. American Indian, Alaska Native, and Pacific Islander) and missing (n=2) are not listed. <sup>b</sup>Other prior systemic therapies (n=97) included radioactive iodine, mTOR inhibitor, EGFR inhibitor, VEGF/VEGFR inhibitor, and selective RET inhibitor. <sup>c</sup>Multitargeted kinase inhibitors administered included cabozantinib, vandetanib, lenvatinib, and others. Patients may have received more than one multitargeted kinase inhibitor. <sup>d</sup>Additional RET fusion partners (n=10 [treatment-naïve], n=38 [previous platinum chemotherapy]) not shown.

### Resultados de eficacia de selpercatinib en los pacientes con CPNM con fusión en RET (Tabla 3)

En pacientes sin tratamiento previo, la tasa de respuesta global según revisión independiente fue del 84.1%, con una mediana de duración de respuesta de 20.2 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión estimada fue de 22 meses con un seguimiento de 22 meses y la mediana de supervivencia global con un seguimiento de 25 meses no fue estimable, con tasas de supervivencia global de 92.7%, 69.3% y 57.1% a los 12, 24 y 36 meses respectivamente (Tabla 3).

En pacientes con tratamiento previo, la tasa de respuesta global en esta población fue del 61.1%, según revisión independiente. Así mismo, con una mediana de seguimiento de 21.2 meses, se estima una mediana de duración de respuesta de 28.6 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión estimada fue de 24.9 meses, con un seguimiento de 24.7 meses, y la tasa de supervivencia global a los 3 años fue del 58.5% (Tabla 3).

Tabla 3. Eficacia de selpercatinib en los pacientes con CPNM con fusión en RET

Response	Treatment-naïve (N=69)	Previous platinum chemotherapy (N=247)
Objective response by IRC—% (95% CI)	84.1 (73.3, 91.8)	61.1 (54.7, 67.2)
Duration of response		
Median —mo (95% CI)	20.2 (13.0, NE)	28.6 (20.4, NE)
Censoring rate (%)	55.2	60.9
1-yr DoR—% (95% CI)	66.1 (51.6, 77.3)	73.1 (64.9, 79.7)
2-yr DoR—% (95% CI)	41.6 (25.6, 56.8)	55.8 (46.4, 64.2)
Median duration of follow-up—mo	20.3	21.2
Progression-free survival		
Median —mo (95% CI)	22.0 (13.8, NE)	24.9 (19.3, NE)
Censoring rate— n (%)	37 (53.6)	138 (55.9)
1-yr PFS —% (95% CI)	70.6 (57.8, 80.2)	70.5 (64.1, 76.0)
2-yr PFS —% (95% CI)	41.6 (26.8, 55.8)	51.4 (44.3, 58.1)
Median duration of follow-up—mo	21.9	24.7
Overall survival		
Patients with censored data—n (%)	49 (71.0)	169 (68.4)
1-yr OS —% (95% CI)	92.7 (83.3, 96.9)	87.9 (83.0, 91.4)
2-yr OS —% (95% CI)	69.3 (55.2, 79.7)	68.9 (62.2, 74.7)
3-yr OS —% (95% CI)	57.1 (35.9, 73.6)	58.5 (49.7, 66.3)
Median duration of follow-up —mo	25.2	26.4

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

De los 355 pacientes con CPNM con fusión del gen RET, 106 pacientes (30%) presentaban enfermedad en SNC; 26 con enfermedad medible y 80 con enfermedad no medible. El 91% de los pacientes habían recibido tratamientos sistémicos previos (79% QT basada en platino) con una media de dos líneas anteriores (rango 0–10). Los tratamientos previos para las metástasis cerebrales incluyeron cirugía (9%), radioterapia estereotáctica (45%), y radioterapia holocraneal (14%).

El análisis de eficacia y seguridad en este grupo de pacientes con metástasis cerebrales fue preespecificado por protocolo y revisado por un comité independiente. La mediana de PFS de los 106 pacientes incluidos con enfermedad en SNC fue de 19.4 meses (95% CI:13.8, NE) con un seguimiento de 22.1 meses.

En el subgrupo de pacientes con enfermedad medible (n=26), la tasa de respuesta intracraneal según revisión independiente fue del 85%, incluido un 27% de respuestas completas. Ningún paciente experimentó progresión de la enfermedad intracraneal. Estas respuestas tumorales fueron independientes del tratamiento sistémico previo y/o

radioterapia previa. La mediana de duración de respuesta fue de 9.4 meses (95% CI: 7.4, 15.3).

En el subgrupo de 178 pacientes de la fase 2 a los que se realizó confirmación basal de ausencia de metástasis en SNC, la probabilidad estimada de experimentar progresión intracraneal a los dos años fue del 0.7%.

## **5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD**

### **5.1. ESCALA ESMO (v1.1) 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 según un comité de revisión independiente; otras variables de eficacia recogidas son duración de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. 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 están pendientes los resultados del 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. El 61,1% de los pacientes con mejoría de la disnea habían recibido dos o más líneas de tratamiento previas; el tiempo medio hasta la primera mejoría fue de 3,4 meses. En la primera evaluación posbasal (ciclo 3), el 45,9 % de todos los pacientes notificó una reducción del dolor de  $\geq 10$  puntos.

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**

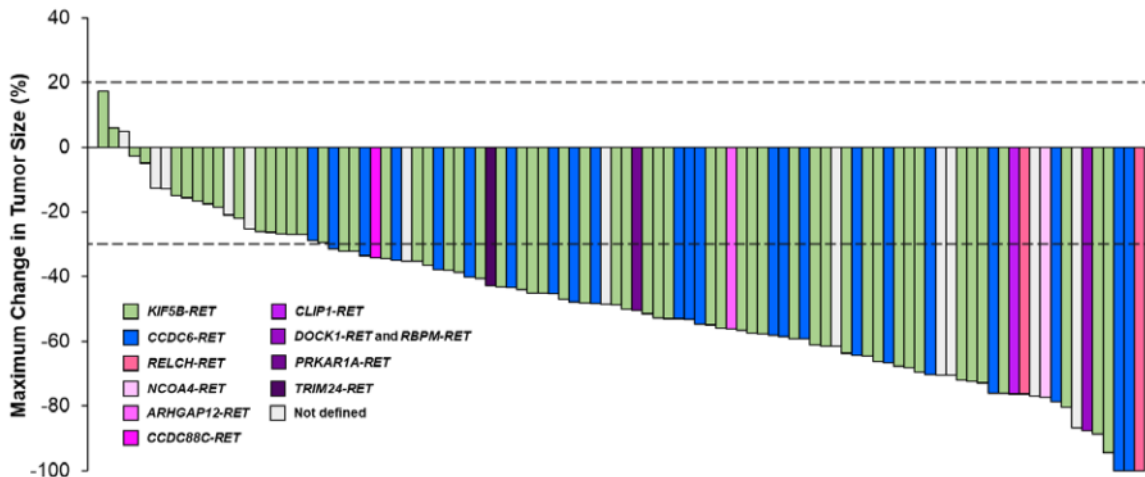
A fecha de hoy, no se disponen de revisiones sistemáticas ni metanálisis de selpercatinib en cáncer de pulmón con fusión de RET.

### **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) (figura 1).**

Figura 1. Eficacia de selpercatinib según tipo de fusión de RET



#### 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) provienen de pacientes con CPNM avanzado con fusión de RET que habían recibido tratamiento previo con QT basada en platino +/- inmunoterapia y de pacientes sin tratamiento previo, la indicación sería en pacientes con fusión de RET no tratado previamente con un inhibidor de RET, independientemente de la línea de tratamiento y/o de la presencia de metástasis cerebrales.

#### 5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

##### a. Aprobaciones FDA-EMA

El 21 de septiembre de 2022, la FDA comunicó ampliación de la aprobación acelerada para Retevmo® (selpercatinib) como el primer inhibidor de RET para adultos con tumores sólidos avanzados o metastásicos con una fusión del gen RET, independientemente del tipo tumor, y que han progresado durante o después de un tratamiento sistémico previo o que no tienen alternativas satisfactorias de tratamiento, además de la aprobación previa del 8 de mayo de 2020 de selpercatinib para el tratamiento de pacientes con CPNM y Carcinoma medular de tiroides 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. En julio de 2022 la EMA amplió la comercialización de selpercatinib (Retsevmo®) como tratamiento en primera línea para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con fusión del gen RET sin tratamiento previo con otro inhibidor RET (18).

## **b. Guías de práctica clínica internacionales**

Las guías NCCN v 1.2023 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 (23 enero 2023) recomiendan el uso de selpercatinib como tratamiento de los pacientes con CPNM con fusión de RET (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 una combinación de quimioterapia y/o inmunoterapia endovenosa. Además, este tratamiento ha demostrado una gran eficacia en pacientes con reordenamiento de RET superior a los tratamientos disponibles. Además, es importante destacar que la inmunoterapia no ha demostrado ser eficaz en pacientes con alteraciones moleculares (32).

### **b. Balance entre beneficio y toxicidad**

La tabla 4 se recogen los datos de toxicidad de toda la población de seguridad selpercatinib (20).

Tabla 4. Eficacia de selpercatinib en la población de seguridad

Preferred or Composite Terms	Any Causality (N = 796)		Related to Treatment (N = 796)	
	Any Grade <sup>a</sup>	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3 <sup>b</sup>
Patients with ≥ 1 AE	795 (99.9)	572 (71.9)	756 (95.0)	307 (38.6)
<i>Edema</i>	386 (48.5)	6 (0.7)	246 (30.9)	5 (0.6)
<i>Diarrhea</i>	374 (47.0)	40 (5.0)	217 (27.3)	16 (2.0)
<i>Fatigue</i>	365 (45.9)	25 (3.1)	221 (27.8)	17 (2.1)
<i>Dry mouth</i>	344 (43.2)	0	304 (38.2)	0
<i>Hypertension (AESI)</i>	326 (41.0)	157 (19.7)	224 (28.1)	105 (13.2)
<i>AST increased</i>	292 (36.7)	70 (8.8)	229 (28.8)	50 (6.3)
<i>ALT increased</i>	284 (35.7)	91 (11.4)	227 (28.5)	72 (9.0)
<i>Abdominal pain</i>	268 (33.7)	20 (2.5)	88 (11.1)	3 (0.4)
<i>Constipation</i>	261 (32.8)	6 (0.8)	115 (14.4)	2 (0.3)
<i>Rash</i>	261 (32.8)	5 (0.6)	159 (20.0)	5 (0.6)
<i>Nausea</i>	248 (31.2)	9 (1.1)	98 (12.3)	3 (0.4)
<i>Blood creatinine increased</i>	227 (28.5)	15 (1.9)	123 (15.4)	2 (0.3)
<i>Headache</i>	220 (27.6)	11 (1.4)	76 (9.5)	3 (0.4)
<i>Cough</i>	184 (23.1)	0	19 (2.4)	0
<i>Dyspnea</i>	179 (22.5)	25 (3.1)	26 (3.3)	1 (0.1)
<i>Vomiting</i>	178 (22.4)	14 (1.8)	54 (6.8)	3 (0.4)
<i>ECG QT prolongation (AESI)</i>	168 (21.1)	38 (4.8)	130 (16.3)	27 (3.4)
<i>Arthralgia</i>	165 (20.7)	2 (0.3)	43 (5.4)	1 (0.1)

En un 41% de los pacientes fue preciso una reducción de dosis y la suspensión permanente de selpercatinib se produjo en el 8,0% de los pacientes, si bien tan solo en el 3% fueron considerados relacionados con selpercatinib. 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 a día de hoy, la indicación de selpercatinib sería en todos los pacientes con CPNM avanzado y reordenamiento de RET, no tratado previamente con un inhibidor de RET. 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 un 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 2023” se estima que en el año 2023 se diagnosticarán en España 31.282 nuevos casos de cáncer de pulmón (33). Un 85% corresponderán a CPNM (26590) y aproximadamente un 80% presentará un estadio avanzado (aproximadamente 21270 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 unos 150-200 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 ha demostrado 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 he demostrado un beneficio significativo tanto en pacientes con CPNM avanzado con fusión del gen RET previamente tratados como en pacientes sin tratamiento previo. En pacientes sin tratamiento previo, la tasa de respuesta fue del 84.1%, con una mediana de duración de respuesta de 20.2 meses y una mediana de supervivencia libre de progresión de 22 meses, con una tasa de supervivencia global de 57.1% a 3 años. En pacientes pretratados, la tasa de respuesta fue del 61.1 con una mediana de supervivencia libre de progresión de 24.9 meses, y la tasa de supervivencia global a 3 años del 58.5%. 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, en pacientes con CPNM avanzado, los efectos secundarios más frecuentes fueron en general 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.

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 cuyos resultados están en línea con los obtenidos con selpercatinib.

Con los datos actuales, la indicación de selpercatinib sería **en pacientes adultos con CPNM avanzado con reordenamiento de RET confirmado mediante una prueba validada, sin tratamiento previo con un inhibidor de RET, independientemente de si se ha recibido o no un tratamiento previo con quimioterapia y/o inmunoterapia**. Están pendientes los datos del estudio LIBRETTO-431 para confirmar la superioridad de selpercatinib frente a quimioterapia +/- inmunoterapia en primera línea de tratamiento de los pacientes con CPNM y fusión de RET.

## 7. RECOMENDACIONES FINALES

La SEOM recomienda la aprobación de selpercatinib en pacientes adultos con CPNM avanzado con reordenamiento RET, no tratado previamente con un inhibidor de RET. 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. Isla D, Lozano MD, Paz-Ares L, Salas C, et al. New update to the guidelines on testing predictive biomarkers in non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol.* 2022 Dec 26  
*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. Ficha técnica de Retsevmo® (selpercatinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_es.pdf).
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. Drilon et al. Selpercatinib in Patients with RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. *JCO* doi: 10.1200/JCO.22.00393
21. 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.
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 seliperatinib 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 Seliperatinib Among Patients with RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase I/II LIBRETTO-001 Trial. *Oncologist* 2022 Feb 3;27(1):22-29
27. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-seliperatinib-locally-advanced-or-metastatic-ret-fusion-positive-solid-tumors>
28. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
29. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>
30. L.E. Hendriks et al. Non-oncogene addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023 Jan 3;S0923-7534(22)04785-8
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/Las\\_cifras\\_del\\_Cancer\\_en\\_Espana\\_2023.pdf](https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf)

## **9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES**

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