INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-307/V1/19082024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de selpercatinib (Retsevmo®) en adultos con cáncer de tiroides con fusión del gen RET refractario a yodo radiactivo sin tratamiento sistémico previo y en adolecentes a partir de 12 años con cáncer de tiroides con fusión del gen RET refractario a yodo radiactivo

Fecha de publicación: 14 de agosto de 2024
Fecha de corrección de erratas: 14 de octubre de 2024 (ver al final)

Índice

Introducción 1
Selpercatinib (Retsevmo®) 2
Farmacología 3
Eficacia (18, 20) 3
Ensayo Libretto-001 4
Ensayo Libretto-121 6
Seguridad (18, 20) 7
Discusión 9
Conclusión 12
Grupo de expertos 14
Anexo 15
Referencias 18

Introducción

El carcinoma de tiroides es el cáncer endocrinológico más frecuente (90% de todas las neoplasias endocrinas), aunque representa menos del 1% de todos los cánceres (1). En la Unión Europea en 2020 se comunicaron 57.709 casos de cáncer de tiroides y 3.993 muertes como consecuencia del mismo (2). En España se estima que en 2024 se diagnosticarán 6.345 (1.570 en hombres y 4.775 en mujeres) tumores de este tipo (3).

En España, la edad media del cáncer de tiroides al diagnóstico se sitúa entre los 40-50 años, siendo de 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres. En cuanto a datos de incidencia, nuestro país ocupa una posición intermedia entre los países de nuestro entorno, con una tasa de incidencia ajustada por la población europea en 2020 de 4,7 y 16,2

por 100.000 habitantes en varones y en mujeres, respectivamente; y una tasa de mortalidad de 0,6 y 0,7 por 100.000 habitantes, respectivamente (2).

La prevalencia de cáncer de tiroides ha aumentado de forma significativa en los últimos años (4, 5), pero la mortalidad se ha mantenido estable. Este hecho parece deberse solo en parte a la instauración de programas de cribado por ecografía.

Histológicamente, el carcinoma de tiroides se suele clasificar en: carcinoma diferenciado (CDT), medular (CMT) y anaplásico (CAT). Dentro de los CDT, que representan la mayoría de los cánceres de tiroides (90%), se distinguen el carcinoma papilar (CPT, 80-85%) y el folicular (CFT, 10-15%) y carcinoma de células de Hürtle (< 5%). En general el pronóstico para estos tipos de cáncer de tiroides en el momento del diagnóstico es bueno, con una tasa de supervivencia a 5 años de un 98% (4), y a 10 años superior a un 85% (1), con excepción del cáncer anaplásico que es el tipo menos frecuente, pero también el más agresivo y el de peor pronóstico. Sin embargo, las tasas de recidiva local llegan al 20%, con un 10% de metástasis a distancia a los 10 años (6). El CDT habitualmente se presenta como un nódulo tiroideo único y los pacientes suelen encontrarse habitualmente libres de síntomas. Aunque es raro, la forma más frecuente de cáncer de tiroides en los niños es el cáncer papilar (CPT), que representa aproximadamente el 90% de cáncer de tiroides pediátrico, tienen una mayor prevalencia de reordenamientos genéticos (50-60%, en comparación con aproximadamente el 15% observados en adultos) y se asocian con una enfermedad extratiroidea más extensa (7, 8).

Las alteraciones del gen de fusión RET están presentes en el 6-9% de los pacientes con cáncer de tiroides papilar (CPT), y en el 6% de los cánceres de tiroides poco diferenciados (CPDT) (9-12), siendo muy poco frecuentes en el cáncer folicular de tiroides (CFT) y el cáncer de tiroides anaplásico (CTA) (13, 14).

La incidencia de fusiones RET es mayor en los cánceres de tiroides diagnosticados en niños y adultos jóvenes que en los diagnosticados en personas mayores; la incidencia también aumenta en pacientes con casos relacionados con la exposición a radiaciones ambientales (15-17). Se ha asociado también a formas familiares, pero en cerca de 95% de los casos no se logra identificar ningún factor predisponente.

Los objetivos del tratamiento del cáncer de tiroides son aumentar la supervivencia, reducir el riesgo de persistencia/recurrencia y su morbilidad asociada, así como lograr una mínima morbilidad asociada a la terapia.

En los pacientes con CDT o CMT los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) dirigidos a evitar la angiogénesis y a actuar sobre otros receptores de la membrana de las células tumorales se utilizan en primera línea de tratamiento sistémico. Selpercatinib es un nuevo inhibidor de la quinasa RET altamente selectivo y con actividad antitumoral en el cáncer de tiroides que ha sido autorizado para pacientes que requieren un tratamiento sistémico tras tratamiento previo con ITK.

Selpercatinib (Retsevmo®)

Selpercatinib (Retsevmo®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años con cáncer de tiroides avanzado con fusión RET positiva que es refractario al yodo radiactivo sin otro tratamiento sistémico previo (18).

Inicialmente selpercatinib estaba indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen RET positivo que requerían tratamiento sistémico y que eran tratados previamente con sorafenib y/o lenvatinib basándose en los resultados del estudio LOXO-RET-17001(Libretto-001). Se encuentra disponible un informe de posicionamiento terapéutico específico al respecto (19).

Este IPT es objeto de la indicación en población que no ha recibido tratamiento sistémico previo y en población adolescente con fusión del gen RET positivo. Posteriormente, se ha autorizado una extensión de indicación de

selpercatinib para pacientes adultos sin tratamiento sistémico previo distinto de yodo radiactivo y con fusión del gen RET positivo así como para adolecentes a partir de 12 años con cáncer de tiroides con fusión del gen RET refractario a yodo radiactivo, en base a los resultados de los estudios LIBRETTO-001 Y LIBRETTO-121. Esta extensión de indicación, es el objetivo del presente informe.

Retsevmo® se presenta en cápsulas duras de 40 mg y 80 mg.

La dosis recomendada de selpercatinib varía según el peso corporal. En personas de menos de 50 kg, la dosis recomendada es 120 mg dos veces al día y en personas ≥ 50 kg es de 160 mg dos veces al día. Las cápsulas pueden tomarse con o sin comida. En el caso de usar simultáneamente un inhibidor de la bomba de protones se tomará con comida para evitar una reducción de su biodisponibilidad. En caso de utilizar inhibidores anti-H2, selpercatinib deberá tomarse 2 horas antes o 10 después. La dosis debe reducirse un 50% en el caso de recibir simultáneamente un inhibidor potente de CYP3A4 (p.ej., antifúngicos, azólicos, antidepresivos y macrólidos). 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 (18).

El tratamiento se administra de forma continuada, en ciclos de 28 días, y se mantiene hasta la progresión del tumor o hasta que se produzca toxicidad inaceptable. Si bien, los pacientes con progresión de la enfermedad podrían continuar con selpercatinib mientras el paciente experimente beneficio clínico (18).

No se requieren reducciones de dosis específicas por edad, insuficiencia renal ni insuficiencia hepática Child-Pugh A o B. En caso de insuficiencia hepática Child-Pugh C selpercatinib debe comenzarse a la dosis de 80 mg dos veces al día. No hay datos de su uso en pacientes con insuficiencia renal terminal o diálisis, ni en mujeres embarazadas, pero presenta toxicidad reproductiva en animales. Se desconoce si selpercatinib se excreta en la leche humana (18). Deberá evitarse la posibilidad de embarazo durante el tratamiento. Las mujeres en edad fértil y sus parejas deben utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento y por lo menos una semana después de la última dosis de selpercatinib (18).

La presencia de una fusión del gen RET se debe confirmar mediante una prueba validada antes de iniciar el tratamiento con selpercatinib.

Farmacología

Selpercatinib es un inhibidor del receptor tirosina quinasa RET, inhibe la forma nativa de RET y múltiples isoformas del gen RET mutadas, así como a VEGFR1 y a VEGFR3. En otros ensayos enzimáticos, selpercatinib también inhibió a FGFR 1, 2 y 3. En un ensayo de afinidad a la concentración de 1 µM de selpercatinib, se observó una actividad de unión antagonista significativa (>50%) para el transportador 5-HT (serotonina) (70,2% antagonista) y el adrenorreceptor α2C (51,7% de antagonista).

Ciertas mutaciones puntuales en el gen RET o los reordenamientos cromosómicos que implican fusiones de RET con varios genes acompañantes pueden dar lugar a proteínas de fusión quiméricas de RET activadas que pueden actuar como impulsores oncogénicos al promover la proliferación celular de las líneas celulares tumorales. En modelos tumorales in vitro e in vivo, selpercatinib demostró actividad antitumoral en células que albergaban activación constitutiva de la proteína RET resultante de fusiones y mutaciones de genes, entre ellas la RET CCDC6, la RET KIF5B, la RET V804M y la RET M918T. Además, selpercatinib mostró actividad antitumoral en ratones implantados intracranealmente con xenoinjertos de pacientes con tumor con fusión del gen RET positiva (18).

Eficacia (18, 20)

Los datos de eficacia de selpercatinib provienen del ensayo LOXO-RET-17001 (NCT03157128, ensayo Libretto-001) de fase 1/2 multicéntrico, multicohorte (6 cohortes), abierto, no controlado, en pacientes con tumores sólidos avanzados con fusión de RET positiva (p. ej., cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de tiroides(CT), cáncer de páncreas,

cáncer colorrectal) y cáncer medular de tiroides avanzado con mutación del gen RET y otros tumores con activación de RET (p. ej., mutaciones en otros tipos de tumores u otra evidencia de activación de RET). El estudio consta de una primera fase de escalada de dosis y posteriormente cohortes de expansión en diferentes tumores con actividad de RET, fundamentalmente CPNM y carcinomas de tiroides. El objetivo primario de la fase 1 (escalado de dosis) fue establecer la dosis recomendada para la fase 2 (expansión de dosis) y, de forma secundaria, seguridad, farmacocinética y evaluación preliminar de la tasa de respuestas. El objetivo primario de la fase 2 fue evaluar la actividad antitumoral de selpercatinib mediante la determinación de la tasa de respuesta objetiva (TRO), según lo evaluado por un comité de revisión independiente (independent review committee, IRC por sus siglas en inglés) conforme a criterios RECIST v1.1.

En la fase 1 la dosis se incrementó desde 20 mg al día hasta 240 mg cada doce horas. En la fase 2 todos los pacientes recibieron la dosis recomendada de 160 mg cada 12 horas.

Los pacientes de la fase 2 del estudio recibieron selpercatinib 160 mg por vía oral dos veces al día hasta desarrollar toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

La identificación de una alteración del gen RET se determinó prospectivamente en laboratorios locales mediante secuenciación masiva (*next generation sequencing*, NGS por sus siglas en inglés), reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction,PCR)* o hibridación fluorescente in situ (*fluorescence in situ hybridization*, FISH) y no se precisaba una confirmación central.

Ensayo Libretto-001

El estudio se inició el 9 de mayo de 2017 y está en curso. En este informe se presentan los datos del análisis intermedio del 13 de Enero 2023, en pacientes con cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión RET positiva.

La fase 1 ha sido completada y la fase 2 de LIBRETTO-001 está actualmente en curso y sigue reclutando pacientes con tumores sólidos avanzados.

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva por IRC. La TRO se definió como la proporción de pacientes con mejor respuesta global (BOR, por sus siglas en inglés, *Best Overall Response*) por criterios RECIST v1.1. Las principales variables secundarias fueron la TRO basada en la evaluación del investigador utilizando RECIST v1.1, el tiempo hasta respuesta (TTR, *time to response*), tiempo hasta la mejor respuesta (TTBR), la duración de la respuesta (DR) determinada por IRC conforme a RECIST v1.1., tasa de beneficio clínico (CBR), calculada como la proporción de pacientes que alcanzan respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) o enfermedad estable (EE) durante 16 semanas o más, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). La evaluación del IRC proporcionó los datos principales para todos los conjuntos de análisis, mientras que las evaluaciones de los investigadores se consideraron datos de apoyo para todos los conjuntos de análisis. Como variables exploratorias se incluyeron la determinación farmacocinética y marcadores tumorales séricos, antígeno carcinoembrionario (CEA) y calcitonina (para pacientes con CMT), tiroglobulina (para pacientes con cáncer de tiroides no medular) y hormona adrenocorticotrópica (ACTH)/cortisol (para pacientes con enfermedad de Cushing relacionada con el cáncer), antes, durante y al final del tratamiento con selpercatinib. También fueron variables exploratorias los resultados informados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés) y la calidad de vida relacionada con la salud.

De los pacientes con cáncer de tiroides con fusión RET positiva que no habían recibido terapia sistémica distinta de yodo radiactivo en LIBRETTO 001, 24 pacientes tuvieron la oportunidad de ser seguidos durante al menos 6 meses y se consideraron elegibles para la eficacia.

La mediana de edad fue de 60,5 años (rango: 20 a 84 años), el 58,3% de todos los pacientes eran varones. Los datos no presentan diferencias con la población con tratamiento sistémico previo incluida en LIBRETTO-001. La mediana de duración de seguimiento fue de 17.81 meses.

El subtipo histológico de CT más representado fue el CT papilar (n=15), y sólo 1 paciente tenía un CT pobremente diferenciado, lo que es coherente con la epidemiología de la enfermedad. Los pacientes se encontraban en un estado relativamente bueno, con un 56,3% (n=9) de los pacientes con un ECOG de 0 y un 37,5% (n=6) con un ECOG de 1, y sólo 1 paciente con un ECOG de 2. Además, el 93,8% (n=15) tenían una enfermedad en estadio IV (IV o IVB o IVC), y el 100% (n=16) tenían una enfermedad metastásica, lo que concuerda con la indicación (es decir, cáncer avanzado o metastásico). Ningún paciente había recibido tratamiento sistémico previo distinto del yodo radiactivo. 22 de los 24 pacientes (91,7%) recibieron yodo radiactivo antes de la inclusión y, por lo tanto, se consideraron refractarios al yodo radiactivo.

La TRO fue del 93,8% (IC del 95%: 69,8, 99,8) según la evaluación del IRC y coincidió con la TRO evaluada por los investigadores: 81,3% (IC del 95%: 54,4, 96,0). Este nivel de respuesta se considera prometedor. Además, aunque el intervalo del IC es amplio, los límites bajos se mantienen en un nivel de efecto razonable. Por otra parte, estos resultados son coherentes con los observados en el entorno de segunda línea (es decir, TRO evaluada por el IRC: 80,0% (IC del 95%: 61,4, 92,3).

Según el IRC, en el corte de datos del 21 de junio de 2021, el 31,3% (n=5) de los pacientes tenían una RC, el 62,5% (n=10) una RP, y el 6,3% (n=1) SD16+, para una tasa de beneficio clínico del 100% (IC 95%: 79,4, 100,0).

En ese momento, los datos eran demasiado inmaduros para proporcionar la mediana estimada de la DR, la SLP y la SG. No obstante, se observa que en una mediana de seguimiento de 20,1 meses (IC 95%: 9,3, 25,8), la tasa de supervivencia libre de progresión fue del 92,9% (IC 95%: 59,1, 99,0) y a los 24 meses fue del 83,6% (IC 95%: 48,0, 95,7).

La TTR y la TTBR evaluadas por IRC fueron respectivamente de 1,8 meses y 3,6 meses.

Con los datos actualizados, la TRO en un total de 24 pacientes fue del 95,8% (IC 95%: 78,9, 99,9), el 20,8% (n=5) de los pacientes tuvieron una RC, y el 75% (n=18) tuvieron una RP. Con una mediana de duración del seguimiento de 17,8 meses, no se alcanzó la DR.

En general, el análisis de subgrupos, incluidos los genes asociados a la fusión *RET*, no reveló ninguna diferencia destacable con respecto al análisis principal.

Tabla 1. Resultados de eficacia Libretto-001

	Evaluación IRC (n=24)	Evaluación del investigador (n=20)
Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) (95% CI)	95,8 (78,9 a 99,9)	83,3 (62,6 a 95,3)
Tasa de beneficio clínico (CBR) (CR + PR + EE-16 semanas) (95% CI) [b]	100,0 (85,8 a 100)	100,0 (85,8 a 100,0)
Duración de la respuesta (DR),meses – Mediana [c,d] (95% CI)	NE (42,8 a NE)	NE (29,7 a NE)
Tiempo hasta la respuesta (meses) - Mediana [e] (percentiles 25, 75)	1,87 (1,8 a 3,6)	1,87 (1,8 a 3,6)
Tiempo hasta la mejor respuesta (meses) - Mediana [f] (percentiles 25, 75)	1,87 (1,8 a 3,7)	1,87 (1,8 a 5,5)

Supervivencia libre de progresión (meses) – Mediana [c,d] (95% CI)	NE (44,2 a NE)	NE (31,0 a NE)
Supervivencia global (meses) – Mediana [c,d] (95% CI)	NE (NE a NE)	NE (NE a NE)
Duración del seguimiento (meses) – Mediana (IC 95%)	17,81 (9,3 a 37,9)	31,74 (7,7 a 39,6)

Abreviaturas; IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; IRC = Comité de Revisión Independiente; n = número de pacientes en una categoría específica; NE = no estimable; TRO = tasa de respuesta objetiva; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia sin progresión; PK = farmacocinética; RP = respuesta parcial; RANO = evaluación de la respuesta en neurooncología [grupo]; RECIST = criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos; EE= enfermedad estable

[a] La TRO se define como la proporción de pacientes con BoR de RC o RP confirmada. La respuesta se confirmó mediante una repetición de la evaluación en un plazo no inferior a 28 días.

[b] El IC del 95% se calculó mediante el método de Clopper-Pearson.

[c] Estimación basada en el método de Kaplan-Meier.

[d] El IC del 95% se calculó mediante el método de Brookmeyer y Crowley.

[e] La tasa de beneficio clínico (%) se define como la proporción de pacientes con RC, RP o MS confirmada durante 16 semanas o más. La duración de la MS se midió desde la fecha de la primera dosis de selpercatinib hasta el primer cumplimiento de los criterios de progresión de la enfermedad.

Los datos de eficacia de selpercatinib también provienen del estudio Libretto-121 (LOXO-RET-18036 (J2G-OX-JZJJ)) que se detallan a continuación.

Ensayo Libretto-121

Se trata de un estudio multicéntrico, abierto, de fase 1/2 en pacientes pediátricos (pacientes pediátricos ≥ 12 años y ≤ 21 años) con un tumor avanzado sólido o primario del SNC que alberga una alteración activadora de RET.

Este estudio está en curso e incluye 2 partes: Fase 1 (aumento de dosis y expansión de dosis) y Fase 2 (expansión de dosis). El objetivo principal de la parte de la Fase 1 de LIBRETTO-121 fue determinar la dosis máxima tolerada y la dosis recomendada de la Fase 2 de selpercatinib. La fase 2 iniciará la inclusión cuando se confirme el MTD (Dosis Máxima Tolerada) y RP2D (Dosis recomendada para la fase 2) e incluirá a los pacientes en una de las 4 cohortes.

El objetivo principal de la fase 2 es determinar la TRO según RECIST 1.1 o RANO según corresponda al tipo de tumor según lo determine un IRC.

Selpercatinib se administra como suspensión líquida oral o en forma de cápsulas BID, con escalado de dosis según las evaluaciones de seguridad, eficacia y PK, con una dosis basada en la superficie corporal en todas las cohortes.

Los criterios de enfermedad para cada cohorte son:

- Cohorte 1: Tumor sólido con fusión *RET* positiva (excluyendo el primario del SNC) con enfermedad medible
- Cohorte 2: CMT *mutante* RET con enfermedad medible
- Cohorte 3: tumor primario del SNC con fusión *RET* positiva y enfermedad medible
- Cohorte 4: *Cualquier* paciente con mutación/alteración de *RET* que no se ajuste a los criterios de las cohortes 1 a 3 (es decir, alteraciones de *RET* mediante cfDNA plasmático o prueba no certificada por CLIA, enfermedad medible o no medible).

A 13 de enero de 2023, 10 pacientes con cáncer de tiroides positivo para la fusión *RET* de edades comprendidas entre los 12 y los 21 años habían sido tratados en LIBRETTO-121, De estos 10 pacientes, 8 tenían menos de 18 años. De los 10 pacientes, 4 habían sido tratados previamente sólo con yodo radiactivo, 2 habían recibido terapia sistémica previa que

no incluía yodo radiactivo y 4 no habían sido tratados previamente con ninguna terapia sistémica. Para los 10 pacientes, por IRC, la tasa de respuesta objetiva fue del 60,0% (IC del 95%: 26,2, 87,8). En 3 pacientes se confirmó una respuesta completa, mientras que en otros 3 se confirmó una respuesta parcial.

Los resultados de variable primaria y variables secundarias se detallan en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados de eficacia Libretto-121

	Evaluación IRC (n=12)	Evaluación del investigador (n=10)
Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) (95% CI)	44,4 (25,5 a 64,7)	37,0 (19,4, 57,6)
Tasa de beneficio clínico (CBR) (CR + PR + SD-16 semanas) [e] (95% CI) [b]	77,8 (57,7 a 91,4)	85,2 (66,3, 95,8)
Duración de la respuesta (DR), meses – Mediana [c,d] (95% CI)	NE (NE a NE)	NE (NE a NE)
Supervivencia libre de progresión (meses) **–** Mediana [c,d] (95% CI)	NE (NE a NE)	NE (NE a NE)
Supervivencia global (meses) – Mediana [c,d] (95% CI)	NE (NE a NE)	NE (NE a NE)

Abreviaturas; IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; IRC = Comité de Revisión Independiente; n = número de pacientes en una categoría específica; NE = no estimable; TRR = tasa de respuesta objetiva; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia sin progresión; PK = farmacocinética; RP = respuesta parcial; RANO = evaluación de la respuesta en neurooncología [grupo]; RECIST = criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos;

[a] La TRO se define como la proporción de pacientes con BoR de RC o RP confirmada. La respuesta se confirmó mediante una repetición de la evaluación en un plazo no inferior a 28 días.

[b] El IC del 95% se calculó mediante el método de Clopper-Pearson.

[c] Estimación basada en el método de Kaplan-Meier.

[d] El IC del 95% se calculó mediante el método de Brookmeyer y Crowley.

[e] La tasa de beneficio clínico (%) se define como la proporción de pacientes con RC, RP o MS confirmada durante 16 semanas o más. La duración de la MS se midió desde la fecha de la primera dosis de selpercatinib hasta el primer cumplimiento de los criterios de progresión de la enfermedad.

Seguridad (18, 20)

Los datos de seguridad disponibles de un total de 796 pacientes en el estudio LIBRETTO 001, aún en curso, se presentaron al inicio del procedimiento y se presentan a continuación. Se presentó y evaluó un conjunto de datos de seguridad actualizado con un total de 837 pacientes en el contexto de la renovación anual de selpercatinib.

Hasta el 15 de junio de 2021, un total de 796 pacientes han sido tratados con selpercatinib a dosis que oscilan entre 20 mg y 240 mg , la mayoría de los pacientes (96%) recibieron al menos 1 dosis de la dosis recomendada de selpercatinib (dosis de fase 2) de 160 mg. 539 pacientes (68%) seguían en el estudio, de los cuales 462 pacientes (58%, incluidos 39 pacientes con CT) seguían recibiendo selpercatinib y 77 pacientes (10%, incluidos 3 pacientes con CT) estaban en

seguimiento, pero fuera de tratamiento. No hay pacientes adolescentes del estudio pivotal LIBRETTO-001 en curso en la población con CT avanzado con fusión RET positiva.

De los 796 pacientes, 54 (~7%) tuvieron CT con fusión RET positiva y se incluyeron 18 (~34%) que no fueron tratados previamente con terapia sistémica distinta del yodo radiactivo (RAI; CT: TrtSysNaïve).

La razón más común para la interrupción del tratamiento en la población de seguridad global fue la progresión de la enfermedad (23%), seguida de EA (~8%). La razón más común para la interrupción del tratamiento en la Población de Seguridad de CT fue la progresión de la enfermedad (13%), seguida de la retirada del consentimiento (5,6%), incumplimiento significativo del protocolo (3,7%) y EA (1,9%).

En la Población de Seguridad del TC, el 94,4% de los pacientes recibieron al menos 1 dosis de selpercatinib 160 mg BID y el 94,4% de los pacientes tenían una dosis inicial de selpercatinib de 160 mg.

La modificación de la dosis más notificada fue la suspensión de la dosis (72,9% en la población general de seguridad y 63% en la población general de seguridad de CT), atribuida principalmente a acontecimientos adversos (AA) (64,1% en la población general de seguridad y 55,6% en la población general de seguridad de CT).

La mediana de la intensidad relativa de la dosis fue similar para la población general de seguridad (94,5%) y la población de seguridad de CT (96,9%).

La mediana de tiempo en tratamiento fue de 21,3, 20,2 y 22,65 meses, respectivamente, para la población general de seguridad, la población general de seguridad de CT y la población naïve de CT.

Los TEAE (eventos adversos emergentes debidos al tratamiento) más frecuentes de cualquier grado en el 30% o más de la población general fueron edema, diarrea, fatiga, sequedad de boca, hipertensión, aumento de AST, aumento de ALT, estreñimiento, erupción cutánea, dolor abdominal y náuseas. Los TEAE más frecuentes de cualquier grado con un 30% o más de ocurrencia en la Población de Seguridad de CT fueron sequedad de boca, fatiga, diarrea, hipertensión, estreñimiento, dolor abdominal. Los TEAE más frecuentes de cualquier grado que se produjeron en un 30% o más en la población de CT sin terapia sistémica diferente de yodo radiactivo (fueron dolor abdominal, erupción cutánea, cefalea y linfopenia.

Los TEAES de grado ≥3 más frecuentes, tanto en la población general como en la población de seguridad, fueron la hipertensión, seguida del aumento de ALT y AST. No se observaron acontecimientos de grado 5 (mortales) para estos 3 EAE (Eventos Adversos Emergentes) en ninguna de las poblaciones.

Los TEAE de grado 3 o superior más frecuentes notificados en el 5% o más de los pacientes tanto en la población de CT sin tratamiento previo distinto de yodo radiactivo (como en la Población General de Seguridad fueron hipertensión, hiponatremia linfopenia, aumento de ALT, aumento de AST y diarrea. No se observaron acontecimientos de grado 5 (mortales) para estos 6 TEAE en ninguna de las poblaciones. Se notificaron TEAE mortales en 21 pacientes en la evaluación inicial en comparación con 45 pacientes en el corte de datos del 15 de junio de 2021. En los pacientes sin tratamiento previo, un paciente experimentó un EAE mortal (grado 5) de aparición tardía y debido a la progresión de la enfermedad.

Los acontecimientos adversos de especial interés (AESI) analizados no cambiaron en comparación con los notificados anteriormente para selpercatinib.

Los datos de seguridad para la población de pacientes pediátricos proceden del estudio LIBRETTO-121. A fecha de 13 de enero de 2023, se incluyeron un total de 8 pacientes con CT con fusión RET positiva de edades comprendidas entre los 12 y los 17 años y 2 pacientes de edades comprendidas entre los 18 y los 21 años. No se han identificado hallazgos de seguridad únicos en niños menores de 18 años. El perfil de seguridad de los riesgos clave existentes de lesión hepática y arritmia cardiaca por prolongación del intervalo QT fue coherente con el análisis anterior.

Acumulativamente, hasta el 30 de abril de 2022, se estima que 1900 pacientes estuvieron expuestos a selpercatinib en todo el mundo. Los datos comunicados tras la comercialización concuerdan en general con el perfil de seguridad conocido de selpercatinib. La mayoría de los acontecimientos se notificaron como no graves, y los acontecimientos notificados con mayor frecuencia fueron reacciones adversas conocidas para selpercatinib o clínicamente esperadas en la indicación diana.

En general, no se ha identificado nueva información significativa sobre seguridad procedente de fuentes posteriores a la comercialización. El informe periódico de actualización en materia de seguridad y el informe periódico de evaluación beneficio-riesgo con datos del 08 de mayo de 2022 confirmó y apoyó el perfil beneficio-riesgo favorable previamente establecido para selpercatinib en las indicaciones actualmente aprobadas.

Por tanto el perfil de seguridad general de selpercatinib en pacientes con carcinoma de tiroides no tratados previamente con terapia sistémica distinta de yodo radiactivo es en general consistente con el de la población de seguridad general. Tras la actualización de los datos de seguridad presentados, éstos indican un perfil de seguridad para selpercatinib consistente con el informado previamente. Los datos de seguridad a largo plazo de pacientes adultos y pediátricos con CT se proporcionarán a partir de LIBRETTO-001 y el estudio LIBRETTO-121 como obligaciones específicas.

Discusión

El tratamiento habitual del CDT consiste en cirugía (habitualmente en nuestro medio tiroidectomía total, acompañada o no de linfadenectomía del compartimento central) seguida en la mayoría de los casos de tratamiento con Yodo 131 y tratamiento con levotiroxina a dosis supresoras. A pesar de dicho tratamiento, aproximadamente un 25% de los pacientes presenta recidiva/persistencia tumoral a largo plazo, ya sea a nivel locorregional (16% aproximadamente) o a distancia (8%) (21, 22). La presencia de metástasis a distancia se asocia a unas tasas de supervivencia de aproximadamente un 50% a 5 años (4, 23), un 40% a 10 años (24), y un 30% a 15 años (24, 25). Los principales factores pronósticos en pacientes con enfermedad metastásica son la edad, el tamaño de las metástasis y la habilidad de éstas para captar Yodo 131 (24). Durante el seguimiento, aproximadamente una tercera parte de los casos metastásicos pierden la capacidad de captar Yodo 131, hecho que habitualmente se asocia a un comportamiento más agresivo. Se estima que la incidencia anual del CDT refractario a Yodo 131 es de 0,1 casos por 100.000 habitantes. La supervivencia a 10 años de este grupo de pacientes se aproxima a un 10% (25, 26).

Los pacientes con CPT y CPDT positivos para la fusión de RET reciben tratamiento estándar para el cáncer de tiroides. Las opciones de tratamiento estándar para CPT incluyen cirugía y yodo radiactivo (27). El CPDT responde menos al yodo radiactivo que el CPT. Los pacientes pediátricos con CPT también son tratados con resección quirúrgica y terapia con yodo radiactivo, aunque las características específicas de yodo radiactivo son algo diferentes en esta población (28). Tradicionalmente los pacientes con CDT refractario al tratamiento con Yodo 131 en progresión, no candidatos a cirugía ni radioterapia no han dispuesto de un tratamiento eficaz para su enfermedad lo que ha supuesto un muy mal pronóstico a corto plazo. En ocasiones han recibido tratamiento con quimioterapia sistémica (fundamentalmente regímenes basados en adriamicina y platino) si bien no existe tratamiento de elección y todos ellos parecen otorgar un beneficio muy limitado en términos de SLP y SG a expensas de un no despreciable perfil de toxicidad (29), por lo que las guías de diversas sociedades científicas desaconsejan su uso en este escenario (30) y se pronuncian a favor del empleo de ITK (31). La administración de quimioterapia no se recomienda a menos que la terapia MKI esté contraindicada (6). El primer fármaco ITK aprobado para el tratamiento del CDT refractario al tratamiento con Yodo 131 y en progresión fue sorafenib. A día de hoy, hay dos inhibidores multiquinasas (MKI) disponibles, sorafenib y lenvatinib, que están aprobados para el tratamiento del CDT (papilar/folicular/Hürthle) irresecable, refractario al yodo, independientemente de la presencia o ausencia de una fusión del gen RET. Sorafenib recibió esta aprobación fundamentalmente sobre la base de los resultados de un estudio fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con

placebo (DECISION)(32). Sin embargo, el uso de sorafenib hoy en día es limitado. Actualmente, en primera línea, según las guías y la práctica clínica, el uso de lenvatinib está más extendido.

Los datos de lenvatinib se extraen de los resultados del estudio SELECT (33). Es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para demostró la eficacia y seguridad de lenvatinib 24 mg al día. Incluyó 392 pacientes con CDT refractario a Iodo 131 y evidencia de progresión radiológica (por criterios RECIST 1.1) en los 12 meses previos al reclutamiento. El estudio demostró una prolongación estadísticamente significativa de la SLP en el grupo tratado con lenvatinib en comparación con el grupo placebo (HR 0,21 IC 99% (0,14-0,31); 18,3 meses vs 3,6 meses). La tasa de SLP a los 6 meses fue 77,5% en el brazo lenvatinib y 25,4% en el brazo placebo. El beneficio en términos de SLP se observó en todos los subgrupos preespecificados, independientemente de la edad, sexo, subtipo histológico, criterio de refractariedad a Iodo 131 o tratamiento previo con terapias dirigidas contra VEGF/VEGFR. La SLP con lenvatinib fue 18,7 meses (vs. 3,6 en el brazo placebo; HR 0,20 (0,14-0,27) p< 0,0001) en los pacientes que no habían recibido una línea previa de tratamiento contra VEGF/VEGFR y 15,1 meses (vs. 3,6 en el brazo placebo; HR 0,22 (0,12-0,41) p< 0,0001) en los que sí.

El tratamiento con lenvatinib se asoció con una elevada toxicidad (97,3% de los pacientes desarrollaron algún efecto adverso, 75% grado ≥ 3). El efecto adverso más frecuente fue la hipertensión (grado ≥ 3 en algo más del 40% de los pacientes tratados con lenvatinib) lo que obliga a monitorizar estrechamente los valores de tensión arterial. Otros efectos adversos menos frecuentes pero que con frecuencia condicionaron la reducción/ interrupción de dosis fueron diarrea, proteinuria y disminución del apetito. Las diferencias entre el grupo lenvatinib y el grupo placebo en efectos adversos grado 4 no fueron especialmente llamativas.

En referencia a los resultados de eficacia del estudio de fase 1/2 en curso LIBRETTO-001 en pacientes con cáncer de tiroides con fusión RET positiva sin tratamiento previo y el resultado de eficacia del estudio pediátrico de fase 1/2, LIBRETTO-121, pueden considerarse clínicamente significativos. Aunque los resultados son inmaduros, las estimaciones para el objetivo secundario también son prometedoras.

La exposición a selpercatinib se considera relativamente baja y el tiempo de seguimiento (mediana de 17,81 meses) no es suficiente para evidenciar el perfil de eficacia del selpercatinib y el perfil de seguridad a largo plazo. Es necesario un mayor seguimiento ya que aún existen incertidumbres relacionadas con la eficacia y con la seguridad de selpercatinib a largo plazo. Además, se desconoce el posible impacto de las variables intermedias en variables orientadas al paciente como la supervivencia global o la calidad de vida. Sin embargo, se trata de una población que actualmente no dispone de opciones terapéuticas más allá del mejor tratamiento de soporte. Los datos finales del ensayo Libretto-001 no estarán disponibles hasta finales del 2025.

LIBRETTO-001 es un estudio de brazo único no aleatorizado y no ciego. La ausencia de un brazo de control es una limitación importante y una fuente de sesgo para un estudio confirmatorio.

En general, los criterios de inclusión y exclusión se consideran aceptables. Los criterios de selección permitieron incluir a pacientes de entre 12 y 18 años de edad (en 4 países), pero no se incluyeron pacientes pediátricos en el estudio.

La variable primaria, la tasa de respuesta objetiva (TRO) basada en la evaluación del Comité de Revisión Independiente (IRC) utilizando RECIST v1.1, es aceptable. Las variables secundarias (es decir, TRO basada en la evaluación del investigador, TTR, TTBR, DoR, CBR, SLP y SG) son relevantes.

En total, se han evaluado a 921 pacientes y se incluyeron a 796 en el estudio pivotal LIBRETTO-001. De estos 786, 54 tenían un cáncer de tiroides con fusión RET positiva. De ellos, 46 se incluyeron en el conjunto de análisis de eficacia, 16 pacientes en la población con CT sin tratamiento sistémico previo distinto de yodo radiactivo y 30 en la población con tratamiento sistémico previo.

En general, la población con CT sin tratamiento sistémico previo distinto de yodo radiactivo sigue siendo muy limitada (es decir, 16) y aunque se entiende que el CT con fusión RET-Positiva no es común, es sin embargo sólo la mitad de la población con CT y tratamiento sistémico previo. Durante la evaluación se han proporcionado datos de 8 pacientes adicionales con CT con fusión RET positiva sin tratamiento sistémico previo, con una fecha de corte del 13 de enero de 2023, lo que eleva la población sin tratamiento sistémico previo a 24 pacientes.

La demografía parece coherente con la enfermedad. La edad media fue de 60,5 años (rango: 20 a 84 años), el 58,3% de todos los pacientes eran varones. Además, la demografía no presenta diferencias con la población con tratamiento sistémico previo incluida en LIBRETTO-001.

El subtipo histológico de CT más representado fue el CT papilar (n=15), y sólo 1 paciente tenía un CT pobremente diferenciado, lo que es coherente con la epidemiología de la enfermedad. Los pacientes se encontraban en un estado relativamente bueno con un 56,3% (n=9) de los pacientes con un ECOG de 0 y un 37,5% (n=6) con un ECOG de 1, y sólo 1 paciente con un ECOG de 2.

Además, el 93,8% (n=15) tenían una enfermedad en estadio IV (IV o IVB o IVC), y el 100% (n=16) tenían una enfermedad metastásica, lo que concuerda con la indicación reclamada (es decir, cáncer avanzado o metastásico). Ningún paciente había recibido tratamiento sistémico previo distinto del yodo radiactivo.

La TRO en el primer análisis fue del 93,8% (IC 95%: 69,8, 99,8) según la evaluación del IRC y fue coherente con la TRO evaluada por los investigadores 81,3% (IC 95%: 54,4, 96,0). Este nivel de respuesta se considera prometedor. Además, aunque el intervalo del IC es amplio, los límites bajos se mantienen en un nivel de efecto razonable. Según el IRC, en el corte de datos del 21 de junio de 2021, el 31,3% (n=5) de los pacientes tenían una RC, el 62,5% (n=10) una RP, y el 6,3% (n=1) SD16+, para una tasa de beneficio clínico del 100% (IC 95%: 79,4, 100,0).

En ese momento, los datos eran demasiado inmaduros para proporcionar la mediana estimada de la DR, la SLP y la SG. No obstante, se observa que en una mediana de seguimiento de 20,1 meses (IC 95%: 9,3, 25,8), la tasa de supervivencia libre de progresión fue del 92,9% (IC 95%: 59,1, 99,0) y a los 24 meses fue del 83,6% (IC 95%: 48,0, 95,7).

El TTR y el TTBR evaluados por IRC fueron respectivamente de 1,8 meses (percentil 25-75: 1,8, 4,6), y 3,6 meses (percentil25-75: 1,8, 5,5).

Con los datos actualizados, la TRO en un total de 24 pacientes fue del 95,8% (IC 95%: 78,9, 99,9), el 20,8% (n=5) de los pacientes tuvieron una RC y el 75% (n=18) tuvieron una RP. Con una mediana de duración del seguimiento de 17,8 meses, no se alcanzó la DR.

A día de hoy, no existen directrices internacionales de tratamiento específicas para cada edad. Según las directrices de tratamiento pediátrico específicas para el cáncer de tiroides publicadas por la Asociación Americana de Tiroides (ATA) las principales diferencias entre niños y adolescentes giran en torno a la prevención de los efectos tardíos mediante la consideración de la idoneidad y el momento de la resección quirúrgica y la administración de yodo radiactivo, la diferencia en la frecuencia de los cánceres de tiroides de origen molecular; el cáncer de tiroides con alteraciones genómicas predomina en los niños. Esto se reconoce y sugiere una similitud en la estrategia de tratamiento en las dos poblaciones. Sin embargo, esto no es una demostración de la similitud de la enfermedad. Para apoyar una indicación en adolescentes, se han presentado datos iniciales de un estudio pediátrico de fase 1/2 en curso LIBRETTO-121. En este ensayo se seleccionó a un total de 31 pacientes y se incluyó a 27 (4 fracasaron en la selección). De ellos, 10 tenían una CT con fusión RET positiva y se incluyeron en el análisis de eficacia. Ocho pacientes tenían entre 12 y 17 años y 2 entre 18 y 20 años.

La TRO fue del 60,0% (IC del 95%: 26,2, 87,8) según la evaluación del IRC. En tres pacientes se confirmó una respuesta completa, mientras que en otros tres se confirmó una respuesta parcial. Esto concuerda con la TRO evaluada por los investigadores: 50,0% (IC del 95%: 18,7; 81,3). Aunque este nivel de respuesta puede considerarse prometedor, parece

inferior en comparación con los adultos. Se reconoce que el 70% de los pacientes se encontraban en segundas líneas, sin embargo, la TR sigue siendo inferior a la de los adultos tratados previamente con terapia sistémica (85,4% [IC del 95%: 70,8; 94,4]). En el estudio LIBRETTO-121 se incluyeron tres (42,9%) pacientes con enfermedad no medibles, mientras que en LIBRETTO-001 no se incluyó ninguno, y los pacientes con enfermedad no medible sólo pueden considerarse respondedores si presentan RC y, en caso contrario, debe considerarse que no presentan RC o presentan RP. Además, los pacientes pediátricos con enfermedad medible (n=4, 57,1%) tuvieron una TRO del 100%. Aunque persisten las incertidumbres sobre el tamaño del efecto, los datos de TRO en la población pediátrica son prometedores.

Dado que los resultados de eficacia aún son inmaduros, se requieren datos correspondientes a un seguimiento más prolongado.

Aunque el número de pacientes incluidos en los estudios LIBRETTO-001 y LIBRETTO-121 parecen reducidos, podría ser adecuado dada la fase de la investigación y la rareza de la enfermedad. Las características de los pacientes analizados son representativas de lo que es esperable en pacientes con cáncer de tiroides avanzados con este tipo de reordenamiento.

Respecto a la seguridad, en el análisis realizado se ha incluido el conjunto de pacientes tratados (n= 746) independientemente de cuál fuera el tumor original, aunque ello haya supuesto aumentar la heterogeneidad debido a los diferentes tumores, distintas edades de los pacientes incluidos (entre 12 y 90 años) y diferencias en las dosis empleadas. El perfil de EA de selpercatinib en pacientes con cáncer de tiroides con alteración de RET fue similar al perfil seguridad general (34). Al carecer de brazo control no es posible diferenciar cuales de los EA podrían estar más relacionados con la enfermedad.

En base a la eficacia y seguridad observadas en pacientes de 12 años o más con CT con fusión RET positiva de LIBRETTO-121, los datos PK disponibles, el mecanismo de acción de selpercatinib y la elevada y similar necesidad no cubierta tanto en pacientes adultos como adolescentes con CT, se considera que los datos de eficacia y seguridad de LIBRETTO-001 en pacientes adultos pueden extrapolarse a pacientes adolescentes.

Para confirmar aún más la eficacia y seguridad de selpercatinib en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de tiroides con fusión RET positiva sin tratamiento previo sistémico, se deben presentar los datos finales de la cohorte 2 del estudio fundamental LIBRETTO-001 antes de diciembre de 2025.

Para confirmar aún más la eficacia y seguridad de selpercatinib en el tratamiento de adolescentes a partir de 12 años con cáncer de tiroides con fusión RET positiva, se deben presentar los datos finales del estudio LIBRETTO-121 antes de junio de 2025.

Con las limitaciones descritas, selpercatinib podría ser una opción de tratamiento en pacientes con cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen RET refractarios al yodo radiactivo sin más opciones terapéuticas, teniendo en cuenta la limitación que supone la falta de comparador, así como la inmadurez de los datos.

Por tanto se precisan datos de eficacia y seguridad adicionales en el contexto de una autorización condicional, ya que los resultados disponibles son limitados.

Conclusión

Inicialmente selpercatinib estaba indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen RET positivo que requerían tratamiento sistémico y que eran tratados previamente con sorafenib y/o lenvatinib basándose en los resultados del estudio LOXO-RET-17001(Libretto-001). Se encuentra disponible un informe de posicionamiento terapéutico específico al respecto (19).

Posteriormente, selpercatinib ha recibido una autorización condicional para pacientes adultos sin tratamiento sistémico previo distinto de yodo radiactivo y con fusión del gen RET positivo así como para adolecentes a partir de 12 años con cáncer de tiroides con fusión del gen RET refractario a yodo radiactivo, en base a los resultados de eficacia y seguridad de los estudios LIBRETTO-001 Y LIBRETTO-121, de fase 1/2, multicéntricos, abiertos, no controlados, multicohortes. La evaluación de la eficacia la realizó un comité independiente. Esta extensión de indicación, es el objetivo del presente informe.

Los resultados de eficacia del estudio en curso LIBRETTO-001 en adultos con cáncer de tiroides con fusión RET positiva sin tratamiento previo, con una TRO del 95,8%, y del estudio pediátrico, LIBRETTO-121, con una TRO del 60,0%, pueden considerarse clínicamente significativos. Aunque los resultados son inmaduros, las estimaciones para el objetivo secundario también son prometedoras.

Por lo que se refiere a la seguridad, para su evaluación se ha tenido en cuenta un grupo más amplio de pacientes, que incluían otras dosis y otros tumores. El perfil de seguridad general de selpercatinib en pacientes con carcinomas de tiroides no tratados previamente con terapia sistémica distinta de yodo radiactivo es en general consistente con el de la población de seguridad general. Tras la actualización de los datos de seguridad presentados, éstos indican un perfil de seguridad para selpercatinib consistente con el informado previamente teniendo en cuenta que el hecho de no disponer de brazo control dificulta la valoración del perfil de seguridad al no poder diferenciar los EA relacionados con selpercatinib y la enfermedad de base.

Los datos de eficacia y seguridad a largo plazo de pacientes adultos y pediátricos con CT se proporcionarán a partir de LIBRETTO-001 y el estudio LIBRETTO-121 en 2025.

Hasta el momento no existe ningún otro fármaco aprobado específicamente para las indicaciones en cáncer de tiroides y reordenamientos de RET. La ausencia de comparador y el uso de una variable intermedia como variable principal de eficacia limitan la interpretación de los resultados provisionales obtenidos en esta fase temprana de investigación.

Con los resultados presentados hasta ahora tanto en tasa de respuesta como en duración de la misma, y teniendo en cuenta la incertidumbre sobre su relevancia clínica, selpercatinib puede ser una opción de tratamiento, al igual que lenvatinib, tras la evaluación individual del riesgo/beneficio en pacientes con cáncer de tiroides avanzado con fusión RET positiva refractarios a yodo radiactivo que no han recibido terapia sistémica previamente. Se dispone de datos poco maduros, lo que genera incertidumbre acerca de la magnitud del beneficio en supervivencia.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Elena Diago Sempere. Farmacología Clínica en Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española Endocrinología y Nutrición (SEEN), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación Española de cáncer de tiroides (AECAT), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con los principales comparadores.

Nombre	Selpercatinib (Retsevmo®)	Lenvatinib (Lenvima®)
Presentación	Retsevmo® se presenta en capsulas duras de 40 mg y 80 mg	Lenvatinib (Lenvima®) se presenta en comprimidos cápsulas duras de 4 mg y 10 mg
Posología	La dosis recomendada varía según el peso corporal. En personas de menos de 50 kg, la dosis recomendada es 120 mg dos veces al día y en personas ≥ 50 kg es de 160 mg dos veces al día. La dosis debe reducirse un 50% en el caso de recibir simultáneamente un inhibidor potente de CYP3A4. 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. El tratamiento se administra de forma continuada, y se mantiene hasta la progresión del tumor o toxicidad inaceptable. Los pacientes con progresión podrían continuar el tratamiento mientras el paciente experimente beneficio clínico.	La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 24 mg (dos cápsulas de 10 mg y una cápsula de 4 mg) una vez al día. La dosis diaria se modificará según necesidad de acuerdo al plan de control de la dosis/toxicidad.
Indicación aprobada en FT	Retsevmo® (selpercatinib) en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años con: - Cáncer medular de tiroides (CMT) avanzado con mutación del gen RET. - Cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen RET positiva que son refractarios al yodo radiactivo (si el yodo radiactivo es apropiado) 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	Lenvima ® (Lenvatinib) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT papilar, folicular o de células Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radioactivo (RAI). Lenvima ® (Lenvatinib) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irresecable que no han recibido tratamiento sistémico previo. Lenvima ® (Lenvatinib) en combinación con pembrolizumab está indicado para el tratamiento de mujeres adultas con cáncer de endometrio (CE) avanzado o recurrente en progresión, o después de haber recibido un tratamiento previo con terapia con platino en cualquier fase y que no son aptos para un tratamiento curativo mediante cirugía o radiación.
Efectos adversos	Disminución del apetito, cefalea, mareo, prolongación intervalo QT del ECG, hipertensión, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, erupción, pirexia, fatiga, edema, AST y ALT elevadas, disminución plaquetas y recuento de linfocitos, disminución del magnesio, creatinina elevada, hemorragias, hipersensibilidad	Trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, neutropenia, hipotiroidismo, mareos, cefalea, disgeusia, accidente cerebrovascular, hipocalcemia, hipopotasemia, hipercolesterolemia, hipomagnesemia, pérdida de peso, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, disminución de la fracción de eyección, hipertensión arterial, hemorragia, embolia pulmonar ,diarrea, dolor abdominal, vómitos, insuficiencia hepática, encefalopatía hepática,lumbalgia, artralgia,mialgia,proteinuria.
Conveniencia	Administración oral Puede tomarse con o sin comida.	Administración oral

Tabla A2. Resultados de respuesta por evaluación del IRC (CT con fusión RET positiva) Conjunto de análisis de eficacia CT con terapia sistémica previa y CT sin terapia sistémica previa (Corte de datos de 13 enero 2023)

	13 Enero 2023 N=41 CT con terapia sistémica previa	13 Enero 2023 N=24 CT sin terapia sistémica previa
Tasa de respuesta objetiva [a,b]		
n (%)	35(85,4)	23(95,8)
95%CI	(70,8-94,4)	(78,9-99,9)
Mejor respuesta global, n (%)		
RC	5 (12,2)	5 (20,8)
RP	30 (73,2)	18 (75,0)
EE[c]	6 (14,6)	1 (4,2)
Enfermedad progresiva	0	0 (0,00)
NE	0	0 (0,00)
Tasa de beneficia clínico (RC+RP+EE-16 semanas [c])[d]		
n (%)	41 (100,00)	24 (100,00)
95% CI[b]	(91,4-100,0)	(85,8-100,0)
Tiempo hasta la respuesta		
Mediana en meses	1,81	1,87
Duración de la respuesta[e,f]		
Respondedores, n	35	23
Censuras, n (%)	20 (57,1)	21 (91,3)
Mediana en meses (95% CI)	26,71 (12,1-NE)	NE (42,8-NE)
Tasa de duración de la respuesta (%)[e]		
≥6 meses (95% CI)	91,2 (75,2-97,1)	100,0 (NE, NE)
≥12 meses (95% CI)	71,7 (52,4-84,2)	100,0 (NE, NE)
Duración observada de la respuesta		
<6meses	5 (14,3)	2 (8,7)
≥6 meses a 12 meses	11 (31,4)	6 (26,1)

≥12 meses a 18 meses	6 (17,1)	4 (17,4)
≥18 meses a 24 meses	2 (5,7)	1 (4,3)
≥24 meses	11 (31,4)	10 (43,5)
Duración de seguimiento (meses)[f]		
Mediana	33,87	17,81

Abreviaturas; IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; IRC = Comité de Revisión Independiente; n = número de pacientes en una categoría específica; N= número de pacientes en la población; NE = no estimable; TRO = tasa de respuesta objetiva; RP = respuesta parcial; EE= enfermedad estable; CT = cáncer de tiroides

a La TRO se define como la proporción de pacientes con BoR de RC o RP confirmada. La respuesta se confirmó mediante una repetición de la evaluación en un plazo no inferior a 28 días.

b El IC del 95% se calculó mediante el método de Clopper-Pearson.

c EE indica EE que dura al menos 16 semanas tras el inicio de selpercatinib

d La tasa de beneficio clínico (%) se define como la proporción de pacientes con RC, RP o EE confirmada durante 16 semanas o más. La duración de la EE se midió desde la fecha de la primera dosis de selpercatinib hasta el primer cumplimiento de los criterios de progresión de la enfermedad o muerte.

e Estimación basada en método Kaplan-MEier + = Observación censuras

f El IC del 95% se calculó mediante el método de Brookmeyer y Crowley.

Referencias

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see commetns]. Cancer. 1998;83(12):2638-48.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization, EUCAN. Available from: http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=35. (Acceso noviembre 2021)
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2024. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2024.pdf (Acceso: Junio 2024)
4. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results Program. Thyroid Cancer Age-adjusted SEER Incidence Rates by Year, Race and Sex]. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/browse_csr.php?sectionSEL=26&pageSEL=sect_26_table.05.html.
5. Rego-Iraeta A, Pérez-Mendez LF, Mantinan B, García-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. 2009;19(4):333-40.
6. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A. ESMO. Clinical Practice Guidelines – Thyroid cancer. Ann Oncol. 2019. 30; 12: 1856-1883. doi:10.1093/annonc/mdz400
7. Segni M. Disorders of the Thyroid Gland in Infancy, Childhood and Adolescence. [Updated 2017 Mar 18]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279032/
8. Starenki D, Park JI. Pediatric Medullary Thyroid Carcinoma. J Pediatr Oncol. 2015;3(2):29-37. doi: 10.14205/2309-3021.2015.03.02.1. PMID: 27014708; PMCID: PMC4803041.
9. Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. J Clin Invest. 2016;126:1052-1066.
10. Agrawal N, Jiao Y, Sausen M et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(2): E364–E369
11. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell. 2014; 159: 676–690
12. Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. Clin Cancer Res. 2017;23(8):1988-1997. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1679. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27683183.
13. Dias-Santagata D, Lennerz JK, Sadow PM, et al. Response to RET-Specific Therapy in RET Fusion-Positive Anaplastic Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2020;30(9):1384-1389. doi:10.1089/thy.2019.0477.
14. Agosto Salgado S. Evolution of anaplastic thyroid cancer management: perspectives in the era of precision oncology. Ther Adv Endocrinol Metab. 2021 Oct 29;12:20420188211054692. doi: 10.1177/20420188211054692. PMID: 34733469; PMCID: PMC8558801.
15. Duan H, Li Y, Hu P, et al. Mutational profiling of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma by the use of targeted next-generation sequencing. Histopathology. 2019;75:890-899.
16. Vanden Borre P, Schrock AB, Anderson PM, et al. Pediatric, adolescent, and young adult thyroid carcinoma harbors frequent and diverse targetable genomic alterations, including kinase fusions. Oncologist. 2017;22:255-263.
17. Su X, Li Z, He C, Chen W, Fu X, Yang A. Radiation exposure, young age, and female gender are associated with high prevalence of RET/PTC1 and RET/PTC3 in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. Oncotarget. 2016;7:16716-16730.
18. Ficha técnica de Retsevmo® (selpercatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_es.pdf
19. IPT de selpercatinib (Retsevmo®) en cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen RET. Disponible en : https://svadcf.es/documentos/images_ipt/pdf/IPT-146-Retsevmo-selpercatinib.pdf
20. EPAR Retsevmo®. (selpercatinib). Procedimiento n° EMEA/H/C/005375/II/0021.
21. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86(4):1447-63.

22. Zafón C, Puig-Domingo M, Biarnes J, Halperin I, Bella MR, Castells I, et al. A descriptive study of the characteristics of differentiated thyroid cancer in Catalonia during the period 1998-2012. The CECaT registry. Endocrinología y nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. 2015;62(6):264-9.

23. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015;25 (6):567-610.

24. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1986;63(4):960-7.

25. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine. 1996;37(4):598-605.

26. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(8):2892-9.

27. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. Am Health Drug Benefits. 2015;8(1):30-40.

28. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid Cancer in the Pediatric Population. Genes (Basel). 2019 Sep 18;10(9):723. doi: 10.3390/genes10090723. PMID: 31540418; PMCID: PMC6771006.

29. Albero A, López JE, Torres A, de la Cruz L, Martín T. Effectiveness of chemotherapy in advanced differentiated thyroid cancer: a systematic review. Endocrine-related cancer. 2016(23).

30. Riesco-Eizaguirre G, Galofre JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón YCAT, Navarro González E, et al. Spanish consensus for the management of patients with advanced radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. Endocrinología y nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. 2016;63(4):e17-24.

31. Haugen BRM, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. 2015.

32. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, doubleblind, phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9940):319-28.

33. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodinerefractory thyroid cancer. The New England journal of medicine. 2015;372(7):621-30.

34. 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; 383:825-835. DOI: 10.1056/NEJMoa2005651.

Fe de erratas

Con fecha 14 de octubre de 2024, se han corregido las siguientes erratas:

- En la tabla 1, en la página 6, donde decía: *17,81 (9,3 a 37,9)*, debería decir: *31,74 (7,7 a 39,6)*.
- En la página 9, se ha corregido la palabra "*multicinasas*" por "*multiquinasas*".
- En la referencia 3, en la página 18, se ha corregido la fecha "*2021*" por "*2024*".