

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-371/V1/10062025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de selpercatinib (Retsevmo)[®] en tumores sólidos avanzados con fusión del gen RET positiva, cuando las opciones de tratamiento no dirigidas al gen RET proporcionen un beneficio clínico limitado, o se hayan agotado

Fecha de publicación: 10 de junio de 2025

Índice

Introducción	1
Selpercatinib (Retsevmo [®]).....	2
Farmacología	3
Eficacia	4
Seguridad	7
Discusión	9
Conclusión	11
Grupo de expertos	13
Anexo.....	14
Referencias.....	20

Introducción

El proto-oncogen RET (REarranged during Transfection), identificado en 1985, se ubica en el cromosoma 10q11.2 y codifica un receptor transmembrana de tipo tirosina quinasa que requiere la unión de ligandos y correceptores para su activación. Está implicado en funciones fisiológicas como el desarrollo embrionario del sistema nervioso entérico, genitourinario y neuroendocrino (1,2).

En el año 2022 un estudio realizado por Zhou et al. describió la presencia de alteraciones RET en el 3% de los tumores sólidos registrados en la base de datos “El Atlas del Genoma del Cáncer”, también conocido como TCGA (acrónimo de The Cancer Genome Atlas, en inglés) (3) .

La activación oncogénica de RET es un impulsor crítico del crecimiento y proliferación tumoral y se desencadena a través de dos mecanismos: mutaciones puntuales somáticas o germinales y reordenamientos cromosómicos (2).

Algunas de las mutaciones somáticas descritas son las que afectan al codón C634R, que codifica el dominio extracelular y otras como RET M918T (exón 16) y V804, que codifican el dominio tirosina quinasa. Las mutaciones en línea germinal

se relacionan con tumores hereditarios asociados a Neoplasia Endocrina múltiple tipo 2 (NEM2) o con Cáncer Medular Familiar (CMF)(2) .

Por otro lado, los reordenamientos cromosómicos están implicados principalmente en la patogénesis del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), pero también se han descrito en otros tumores sólidos como el cáncer de mama, colon, esófago, ovario, próstata, estómago, páncreas, sarcomas y cáncer de glándulas salivares, entre otros. Los reordenamientos de RET involucran la secuencia 3´ del gen, donde se sitúa el dominio tirosina quinasa y la secuencia 5´ de otros genes que contienen dominios de dimerización. Se conocen más de 35 genes que forman genes de fusión con RET, como NCO9A4 (RET-PTC3), CCDC6 (RET-PTC1) y KIF5B (KIF5B-RET) (1,2,4). Las fusiones RET casi siempre parecen excluirse mutuamente de otros inductores oncogénicos conocidos (5).

El abordaje farmacológico de los pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos que presentan fusión de RET varía según el tipo de tumor e incluye resección quirúrgica, radioterapia, terapias sistémicas o combinaciones de éstas (6).

Como terapias sistémicas se utilizan desde inhibidores de tirosina quinasa o terapia hormonal hasta inmunoterapia o quimioterapia clásica (6).

Algunos tumores sólidos con fusión de RET como el carcinoma de origen primario desconocido, algunos tipos de cáncer de piel y las neoplasias de células histiocitarias no cuentan con un estándar de tratamiento definido para su abordaje farmacológico (6).

La morbilidad y mortalidad de los pacientes con tumores positivos para la fusión de RET no está bien descrita en la literatura. Sin embargo, al igual que en pacientes con tumores sólidos negativos para la fusión de RET, el pronóstico de aquellos que progresan durante o después de un tratamiento sistémico previo es desfavorable. Las tasas de supervivencia global a cinco años de los pacientes con tumores sólidos diagnosticados en un estadio avanzado oscilan entre el 3% y el 40% (7).

En los últimos años se han aprobado varios fármacos para el tratamiento de tumores agnósticos, que en su mecanismo de acción se dirigen a alteraciones genéticas específicas, sin especificación del tipo o localización del tumor. Es el ejemplo larotrectinib y entrectinib en pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase [NTRK]) y de pembrolizumab aprobado en monoterapia para el tratamiento de tumores sólidos con MSI-H o dMMR en adultos (8).

Selpercatinib es el primer inhibidor selectivo de RET, de administración oral, aprobado en la Unión Europea basado en una indicación agnóstica para el tratamiento de tumores con fusión del gen RET (8).

Selpercatinib (Retsevmo®) (9)

Selpercatinib es el primer inhibidor selectivo de RET aprobado por autoridades sanitarias.

Selpercatinib (Retsevmo®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con tumores sólidos con fusión del gen RET positiva, cuando las opciones terapéuticas disponibles que no están dirigidas al gen RET se han agotado o se consideran inadecuadas por el limitado efecto clínico (autorización condicional). Esta es la indicación objeto de este IPT.

Selpercatinib en monoterapia también tiene otras indicaciones (autorización condicional) :

- Tratamiento de adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, con fusión del gen RET positiva no tratados previamente con un inhibidor RET (10).
- Tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años con cáncer de tiroides (CT) avanzado con fusión del gen RET positiva que son refractarios al yodo radiactivo (si el yodo radiactivo es apropiado).

- Tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años con cáncer medular de tiroides (CMT) avanzado con mutación del gen RET.

Esta aprobación está supeditada a la presentación de datos clínicos completos de los estudios en curso por el titular de la autorización de comercialización. La autorización se renueva anualmente hasta que se hayan completado los estudios (6).

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 horas 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.

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.

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 iniciarse con 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.

La presencia de una mutación (CMT) o fusión (todos los demás tipos de tumores) del gen *RET* se debe confirmar mediante una prueba validada antes de iniciar el tratamiento con selpercatinib.

Farmacología (11)

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 μ M de selpercatinib, se observó una actividad de unión antagonista significativa (>50%) para el transportador 5-HT (serotonina) (70,2% antagonista) y el adrenorreceptor α 2C (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.

Eficacia (6,12)

Los datos de eficacia de selpercatinib provienen del ensayo actualmente en curso LOXO-RET-17001 (NCT03157128, ensayo Libretto-001) de fase 1/2 multicéntrico, multicohorte, 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, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal), 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 (6 cohortes). Las cohortes 1 y 2 incluyeron pacientes con tumores sólidos avanzados con fusión RET positiva, diferenciándose por el tratamiento previo (cohorte 1 habían fracasado a la terapia estándar de primera línea, cohorte 2 no tenían terapia estándar de primera línea). La cohorte 5 agrupó casos con enfermedad no medible. Las cohortes 3 y 4 incluyeron pacientes con MTC mutante en RET, y la cohorte 6 incluyó pacientes con tratamiento previo con un inhibidor de RET.

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 al día hasta desarrollar toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad o retirar el consentimiento.

Se realizó un análisis provisional del ensayo LIBRETTO-001, con fecha de corte del 24 de septiembre de 2021, para evaluar la eficacia de selpercatinib en pacientes con tumores sólidos avanzados positivos para la fusión RET. Estos datos fueron actualizados el 13 de enero de 2023. Hasta esa fecha, 52 pacientes con tumores RET+ (excluyendo NSCLC y MTC) fueron tratados con selpercatinib para el análisis de eficacia. El análisis de seguridad para la población total del estudio se llevó a cabo el 15 de junio de 2021, mientras que para los pacientes con tumores agnósticos positivos para la fusión RET, se realizó el 24 de septiembre de 2021. Se incluyeron 796 pacientes que recibieron al menos una dosis de selpercatinib en la población total, y 45 pacientes en la población de tumores agnósticos.

Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años o ≥ 12 años si las autoridades reguladoras del país lo permitían) con un tumor sólido localmente avanzado o metastásico, buen estado general (ECOG 0-2) y una esperanza de vida de al menos 3 meses. Podían haber fracasado a terapias previas o bien no existía para ellos una opción terapéutica satisfactoria. En las cohortes 1 a la 5, se excluyeron aquellos pacientes que hubieran sido tratados previamente con inhibidores selectivos del gen RET.

Los pacientes tenían que presentar enfermedad medible determinada por RECIST v1.1 o RANO, con evidencia de una alteración del gen RET en el tumor. Durante el primer año se evaluó por métodos radiológicos la evolución del tumor cada 8 semanas y después, cada 12 semanas.

La población a estudio se definió como aquella con tumores positivos para la fusión RET, distintos del CPNM y del CT, que contarán al menos con 6 meses de seguimiento desde la primera dosis del estudio en el momento del corte de datos (todos los pacientes que respondieron en el momento del corte de datos fueron seguidos durante al menos 6 meses desde el inicio de la respuesta, a menos que progresaran o fallecieran antes).

La identificación de la fusión 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 requirió una confirmación central.

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, evaluar la seguridad, farmacocinética y de forma preliminar la tasa de respuestas. El objetivo principal de la fase 2 fue evaluar la actividad antitumoral de selpercatinib mediante la determinación de la tasa de respuesta objetiva (TRO), incluyendo pacientes con respuesta parcial y completa, según lo evaluado por un comité

de revisión independiente (independent review committee, IRC por sus siglas en inglés) conforme a criterios RECIST v1.1.

Las principales variables secundarias fueron la TRO basada en la evaluación del investigador utilizando RECIST v1.1 y otras variables como la 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, tiempo hasta respuesta (TTR, time to response), tiempo hasta la mejor respuesta (TTBR), la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG), determinadas tanto por el IRC, como el investigador conforme a RECIST v1.1.

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. Los análisis de eficacia se realizaron en la población con intención de tratar (ITT).

En la evaluación inicial de la eficacia, con fecha de corte de los datos del 24 de septiembre del 2021, se analizaron los resultados de 41 pacientes que habían recibido al menos 6 meses de tratamiento con selpercatinib.

La mediana de edad fue de 54 años (rango 21 a 85 años), 48,9% eran hombres, 68,9% de raza blanca y 24,4% asiáticos. El 93,3% tenía un estado funcional ECOG de 0-1 y un 6,7% de 2. La fusión del gen RET se observó en 14 tipos de tumores sólidos distintos, siendo los más frecuentes: cáncer de páncreas (26,7%), colorrectal (22,2%) y de glándulas salivares (8,9%). La mayoría de los pacientes (91%) habían recibido de 1 a >3 líneas previas, en comparación con un 9% de los pacientes que en el momento de inclusión del estudio no habían recibido ninguna terapia previa. Los tratamientos previos más frecuentes fueron quimioterapia en el 82% de los pacientes e inhibidores de multiquinasas en el 11% de los pacientes.

Las fusiones de RET detectadas involucraron varios genes acompañantes, siendo los más frecuentes NCOA4 (38%), CCDC6 (16%) y KIF5B (9%).

En el primer corte de datos, 18 (43,9%) pacientes continuaban en tratamiento con selpercatinib y habían alcanzado alguna respuesta. La razón más frecuente de interrupción de tratamiento fue la progresión de la enfermedad (31,7%).

El porcentaje de pacientes con una tasa de respuesta objetiva (determinada por el comité de revisión independiente e investigador) fue del 43,9% (IC del 95%, 28,5 a 60,3). Según ambas evaluaciones, se observaron respuestas completas en 2 pacientes (5 %) y respuestas parciales en 16 pacientes (39 %). Además, se registró enfermedad estable en el 34,1 % de los pacientes según el comité de revisión independiente y en el 31,7 % según el investigador.

Según ambos evaluadores la mediana de tiempo hasta respuesta fue de 1,87 meses, coincidiendo también con la mediana de tiempo hasta mejor respuesta. La mediana de duración de la respuesta según IRC fue de 24,54 meses (9,2-NE) en comparación con 18,43 meses según el investigador (9,2-NE). La proporción de pacientes que seguían respondiendo al tratamiento a los 6 y 12 meses fue de 81,1% (IC del 95%, 51,9 a 93,5) y 73,7% (IC del 95%, 43,9 a 89,3) respectivamente, según la evaluación del IRC.

La tasa de beneficio clínico (respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable a las 16 semanas o más), fue según ambos evaluadores un 63,4% (IC del 95%, 46,9 a 77,9).

La SLP evaluada por el IRC fue de 13,24 meses (IC del 95%, 7,4 a 26,2), con una mediana de seguimiento de 16,43 meses. La tasa de SLP fue de 53,1% a los 12 meses, 32,1% a los 24 meses y 24,1 % a los 30 meses.

En cuanto a la supervivencia global (SG) se observó una mediana de 18,04 meses (IC del 95%, 10,7 a NE) con una mediana de seguimiento de 18,76 meses, aunque estos datos se consideran aún inmaduros con una tasa de censura del 56,1%.

Un 40,5 % (n=15) de pacientes respondieron a selpercatinib y no a la terapia inmediatamente previa, pero en la misma proporción se observaron pacientes no respondedores tanto a selpercatinib como a la terapia previa.

En un estudio exploratorio adicional llevado a cabo en 37 pacientes que habían recibido terapias sistémicas previas, se calculó el GMI (del inglés growth modulation index (GMI)), definido como el cociente entre el tiempo hasta la progresión a selpercatinib, con respecto a la previa) de cada paciente. En 28 (75,7%) de 37 pacientes, este cociente fue ≥ 1 , lo que indica que la mayoría de los pacientes estuvieron en tratamiento como mínimo el mismo tiempo que con la última terapia recibida.

En un análisis exploratorio ad-hoc se observó la mejor respuesta basada en el criterio del investigador, en 17 pacientes, que previamente habían respondido a otras terapias.

El 13 de enero de 2023 se actualizaron y presentaron los resultados finales del ensayo observándose 23 de 52 pacientes con algún tipo de respuesta.

En este análisis posterior, la tasa de respuesta objetiva se incrementó hasta el 44,2 % (IC del 95%: 30,5–58,7) según el Comité de Revisión Independiente (IRC), y hasta el 46,2 % (IC del 95%: 32,2–60,5) según la evaluación del investigador. También se observó un aumento en el número de pacientes con respuesta completa: 3 pacientes (5,8 %) según el IRC y 4 pacientes (7,7 %) según el investigador. No obstante, las respuestas parciales disminuyeron en comparación con el análisis previo, registrándose 20 pacientes (38,5 %) según el IRC y 19 pacientes (36,5 %) según el investigador.

La mediana de tiempo hasta respuesta estuvo en línea con los resultados anteriores (1,87 meses) y la duración de la respuesta fue de 37,19 (IC del 95%, 13,3 a NE) meses según el IRC y de 18,60 (IC del 95%, 9,8 a NE) meses según el investigador. La proporción de pacientes que seguían respondiendo al tratamiento a los 6 y 12 meses fue de 84,7% (IC del 95% 51,9 a 93,5) y 79% (IC del 95% 43,9 a 89,3) respectivamente, según la evaluación del IRC.

La tasa de beneficio clínico fue un 67,3% (IC del 95%, 52,9 a 79,7), según el IRC y un 69,2% según el investigador (IC del 95%, 54,9 a 81,3) .

La SLP evaluada por el IRC coincidió con la del análisis anterior (13,24 meses (IC del 95%, 5,6 a 26,2)), con una mediana de seguimiento de 24,8 meses. La tasa de SLP fue de 51,1% a los 12 meses. 36,6% a los 24 meses y 32 % a los 30 meses .

En cuanto a la supervivencia global (SG), los resultados también estuvieron en línea con el análisis anterior, se observó una mediana de 18,04 meses (IC del 95% 10,7 a 39,2) con una mediana de seguimiento de 33,2 meses. La tasa de SG fue del 63% (IC del 95% de 47,7 a 74,9) a los 12 meses, 44% (IC del 95% de 29,2 a 57,8) a los 24 meses y del 37,9% (IC del 95% de 23,4 a 52,3) a los 30 meses.

Resultados en subpoblaciones

Se llevó a cabo un análisis pre-especificado en la población según el tipo de tumor. Otros análisis estratificaron la población según su demografía o características basales como edad, sexo y raza .

Algunos de los tipos de tumor estudiados con baja prevalencia incluyeron un número limitado de pacientes. Este aspecto está reflejado en la sección 5.1 de la ficha técnica, que pone de manifiesto la posible incertidumbre en la estimación de la TRO por tipo de tumor .

Se observaron respuestas en todos los tipos de tumor con un tamaño de muestra de 2 o más pacientes. También se observaron respuestas en el 50% de los tumores representados por un solo paciente .

Los tumores más representados fueron: cáncer de páncreas y cáncer colorrectal (tabla 2).

Los análisis de subgrupos según datos demográficos o características basales son difíciles de interpretar debido al diseño del estudio, que es de un solo brazo y el limitado número de pacientes incluidos. No se pueden establecer conclusiones, aunque cabe destacar que los pacientes que no recibieron terapias previas y aquellos que habían recibido previamente inhibidores multi-quinasa no alcanzaron ningún tipo de respuesta .

Cáncer de páncreas

Se estudió un total de 11 pacientes, de los cuales todos habían recibido terapias sistémicas previas. Respondieron al tratamiento con selpercatinib 6 pacientes, con una TRO del 54,5% según el IRC.

De los 6 pacientes con respuesta, 5 no habían respondido a las terapias previas.

La mediana de tiempo de tratamiento con selpercatinib fue 5,7 meses (0,8-44,0) en comparación con 2,3 meses (0,8-26,5) con terapias previas.

Los resultados posteriores publicados en enero del 2023 que incluyeron 13 pacientes fueron consistentes con los ya conocidos con una TRO según el IRC del 53,8% y una mediana de duración de la respuesta de 52,14 meses.

Cáncer de colorrectal

Todos los pacientes (n=10) con diagnóstico de cáncer colorrectal habían recibido previamente esquemas de tratamiento sistémico. La fusión de RET más frecuente fue NCOA4-RET, representando el 90% de los pacientes incluidos en este subgrupo.

Se observó una respuesta en 2 pacientes, con una TRO del 20% según el IRC. De los 2 pacientes con respuesta, ninguno había respondido a las terapias previas.

La mediana de tiempo de tratamiento con selpercatinib fue 9 meses (1,8-18,3) en comparación con 2,8 meses (1,0-7,5) con terapias previas.

Los resultados posteriores publicados en enero del 2023 que incluyeron un total de 13 pacientes fueron consistentes con los ya conocidos con una TRO según el IRC del 30,8% y una mediana de duración de la respuesta de 13,31 meses.

Seguridad

Los datos de seguridad de selpercatinib proceden principalmente de 796 pacientes incluidos en el estudio Libretto-001, que aún sigue activo y de un estudio de seguridad adicional en 45 pacientes del total, que contaban con un diagnóstico de tumor sólido positivo para la fusión de RET, excluyendo el cáncer de tiroides y cáncer de pulmón no microcítico. Se incluyeron pacientes que recibieron al menos una dosis de selpercatinib hasta la fecha de corte de los datos que fue el 24 de septiembre de 2021 para la población de pacientes con tumores agnósticos y 15 de junio de 2021 para la población total.

En la población total (n=746), la causa más frecuente de discontinuación del tratamiento fue la progresión de la enfermedad (23 %), seguida de los eventos adversos (8 %).

En el subgrupo de pacientes con tumores agnósticos positivos para la fusión del gen RET (n=45), 24 pacientes (53,3 %) habían finalizado el tratamiento al momento del corte de datos. La principal causa de discontinuación en este grupo también fue la progresión (13 pacientes, 28,9 %), seguida por eventos adversos (4 pacientes, 8,9 %).

En la población total 99,9% de los pacientes sufrieron algún evento adverso y el 95% se relacionaron con la administración de selpercatinib, mientras que en la población de tumores agnósticos estos eventos ocurrieron en todos los pacientes, relacionándose con el tratamiento en el 88,9% de los casos.

La mediana de tiempo en tratamiento con selpercatinib fue de 21,3 y 6,57 meses en la población total y en la población de tumores agnósticos respectivamente.

Se interrumpió temporalmente el tratamiento en el 72,9% de los pacientes en la población total y el 62,2% en la población de tumores agnósticos. Esta interrupción se debió en un 64,1% de los casos en la población total y en un 55,6% en la población de tumores agnósticos a eventos adversos. En ambas poblaciones los eventos adversos más frecuentes relacionados con selpercatinib que llevaron a la suspensión o reducción de la dosis fueron el aumento de ALT y el aumento de AST.

De los 45 pacientes estudiados en la población de tumores agnósticos, 13 (28,9%) experimentaron reducciones de dosis por eventos adversos emergentes del tratamiento.

Los eventos adversos de grado 3 o superior ocurrieron en 572 pacientes (71,9%) de la población total, de los cuales 38,6% estuvieron relacionados con el tratamiento según el investigador. En la población de pacientes con tumores agnósticos se observaron eventos adversos de grado 3 o superior en 29 pacientes (64,4%), de los cuales 37,8% estuvieron relacionados con el tratamiento según el investigador.

Se observaron eventos adversos graves en 356 (44,3%) y 18 (40%) de los pacientes de la población total y la población de tumores agnósticos respectivamente, 10,9% y 6,7%, relacionados con el tratamiento respectivamente.

Se comunicaron un total de 19 muertes (42,3%) en pacientes de la población de tumores agnósticos y 193 (24,2%) en la población global. En ambas poblaciones la mayoría de estos eventos ocurrieron transcurridos más 28 días tras la última dosis de selpercatinib. Dentro de los 28 días posteriores a la última dosis de selpercatinib, se produjeron muertes en 7 pacientes de la población de tumores agnósticos (3 por progresión de la enfermedad, 3 por eventos adversos emergentes y 1 por otras causas) y en 56 pacientes de la población global (34 por eventos adversos emergentes, 19 por progresión y 3 por otras causas). Ninguna de estas muertes se consideró relacionada con el fármaco en la población de pacientes con tumores agnósticos.

En ambas poblaciones los EA más frecuentes fueron dolor abdominal, náuseas, vómitos y pirexia y los eventos adversos de grado 3 o superior más frecuentes fueron incremento de AST, ALT e hipertensión.

Eventos adversos de especial interés fueron: incremento de las enzimas hepáticas AST y ALT, hipertensión, hipersensibilidad y prolongación del intervalo QT.

El incremento de las enzimas hepáticas AST y ALT se produjo en alrededor del 40% de los pacientes en ambas poblaciones y fue la causa más frecuente de discontinuación de tratamiento.

En la población total un 41% de los pacientes sufrió hipertensión frente a un 31,1% de los pacientes en la población de tumores agnósticos. En ambas poblaciones alrededor de un 20% de los casos de los casos de fue de grado 3 o superior, sobre todo en pacientes con antecedentes de hipertensión (28,2%).

Selpercatinib produjo reacciones de hipersensibilidad en el 6% de los pacientes de la población total, un 1,9% clasificadas como grado 3 o superior. Este porcentaje disminuyó a 2,2% de los pacientes en la población de tumores agnósticos y ninguna reacción de hipersensibilidad fue de grado 3 o superior.

Se registraron prolongaciones del intervalo QT en el 21,1% de los pacientes de la población global frente al 15,6% de los pacientes en la población de tumores agnósticos. La mayoría de estos eventos fue de grado 1-2 en ambas poblaciones(6).

A nivel analítico se observó la disminución de parámetros como el recuento de linfocitos (51,8% y 51,2%) y la albúmina sérica (55,7% y 48,9%) en la población global y la población de tumores agnósticos respectivamente.

No se identificó ninguna diferencia en la incidencia de eventos adversos relacionados con la medicación según edad, sexo y raza.

En el análisis post hoc de la población de seguridad del estudio LIBRETTO-001 se incluyen 837 pacientes, con una mediana de seguimiento de 45,4 meses (IC del 95%: 44,5–46,6), y una mediana de duración del tratamiento de 30,1 meses (rango: 0,1–66,8).

Durante los primeros seis meses de tratamiento, los EAs de cualquier grado más comunes fueron fatiga (36,6%), sequedad bucal (32,8%) y elevación de ALT (30,5%). A partir de los 24 meses de tratamiento, los EAs más frecuentes fueron edema (63,2%), diarrea (60,7%) y fatiga (53,0%).

El 51,4% de los pacientes notificaron EAs graves. Se observaron EAs relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 en el 76,2% de los pacientes, siendo los más frecuentes la hipertensión (19,7%), aumento de ALT (11,8%) e hiponatremia (9,2%).

Durante el tratamiento con selpercatinib, los EAs de especial interés incluyeron elevaciones de AST (61,3%) y ALT (56,7%), con eventos de grado ≥ 3 en 10,4% y 12,3% respectivamente. La hipertensión ocurrió en el 43,1% de los pacientes, siendo de grado ≥ 3 en el 20,1%. La prolongación del intervalo QTc se observó en el 21,1% de los pacientes (grado ≥ 3 en 4,9%), mientras que la hipersensibilidad fue más frecuente en quienes habían recibido inmunoterapia previa (13,9% vs 3,1%). El 2,6% de los casos presentó enfermedad pulmonar intersticial (ILD), y las efusiones quilosas afectaron al 3,9% de los pacientes (quilotórax 2,2%, ascitis quilosa 1,9%). El 16,2% de los pacientes sufrió de hipotiroidismo, generalmente en grados 1 o 2. Por otro lado, el 16,4% de los hombres tratados experimentaron disfunción eréctil.

En el 39,3% de los pacientes los EAs relacionados con selpercatinib condujeron a una reducción de la dosis, en un 47,1% provocaron la interrupción temporal del tratamiento en el 47,1% y en el 4,3% de los pacientes conllevaron la suspensión del tratamiento. La prolongación del intervalo QTc fue uno de los eventos más comunes que llevaron a la reducción de la dosis, mientras que el aumento de ALT/AST y la hipertensión fueron las causas más frecuentes de interrupción del tratamiento.

En total, 38 pacientes (4,5%) fallecieron dentro de los 28 días posteriores a la última dosis del tratamiento, mientras que otros 10 pacientes (1,2%) murieron después de ese periodo, debido a EAs.

Sin embargo, únicamente un caso fue considerado por los investigadores directamente relacionado con el tratamiento con selpercatinib. Este caso se correspondió con un paciente que presentó neumonitis acompañada de fallo respiratorio agudo. (12).

En la ficha técnica del fármaco se ha incluido la frecuencia integrada de RAM notificadas en pacientes tratados con selpercatinib en un estudio abierto, multicéntrico, de fase 1/2 de escalada de dosis (LIBRETTO-001) y en dos estudios comparativos, abiertos, multicéntricos y aleatorizados de fase 3 (LIBRETTO-431 y LIBRETTO-531) (9).

Discusión (6)

Actualmente no se dispone de guías europeas específicas para el manejo clínico de pacientes con tumores agnósticos positivos para la fusión del gen RET. La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) ha desarrollado una escala (ESCAT), que clasifica la relevancia clínica de las alteraciones genéticas en el cáncer, según la evidencia científica que justifica su uso en la selección de terapias dirigidas. Esta escala organiza las alteraciones moleculares en distintos niveles, según el grado de evidencia disponible para orientar tratamientos personalizados. Sin embargo, pone de manifiesto las incertidumbres del verdadero valor que aportan los fármacos desarrollados con el diseño de estudio basket debido al bajo número de pacientes representados con la misma histología tumoral (13).

Selpercatinib es el primer inhibidor selectivo de tirosina quinasa que ha sido aprobado en la Unión Europea tras la evaluación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), con indicación de tumor agnóstico positivo para la fusión del gen RET. Ha demostrado actividad antitumoral en pacientes adultos con tumores sólidos con fusión del gen RET positiva, cuando las opciones terapéuticas disponibles que no están dirigidas al gen RET se han agotado o se consideran inadecuadas por el limitado efecto clínico, en un estudio de fase 1/2, multicohorte, abierto y de un solo brazo (14). Otros tratamientos dirigidos a este gen incluyen inhibidores multi-quinasas como el vandetanib, indicado para el tratamiento del cáncer medular de tiroides con mutación en el gen RET, en casos de enfermedad agresiva y sintomática, no resecable localmente avanzada o metastásica. También se encuentra el cabozantinib, indicado para el carcinoma diferenciado de tiroides, carcinoma de células renales y carcinoma hepatocelular, sin necesidad de que se presente fusión o mutación en el gen RET (2).

Para la indicación de tumores agnósticos, se analizaron pacientes incluidos en el ensayo LIBRETTO-001, diagnosticados de diferentes tumores localmente avanzados o metastáticos, exceptuando el cáncer de pulmón no microcítico y el

cáncer de tiroides, siendo los más frecuentes: cáncer de páncreas, colon y glándulas salivares. Los pacientes habían fracasado, eran intolerantes al tratamiento estándar o bien no existía una terapia estándar definida para su tipo de tumor. Se excluyeron pacientes con importantes alteraciones cardiovasculares como antecedentes de infarto de miocardio o con prolongación del intervalo QTcF >470 msec y con aquellos que hubieran recibido previamente inhibidores de RET. La principal limitación de este ensayo clínico es la falta de un brazo de control y el limitado número de pacientes (14).

El abordaje farmacológico y pronóstico de estos tumores varía dependiendo del tipo de tumor e incluye la resección quirúrgica y tratamientos sistémicos como quimioterapia o inhibidores multi-quinasa.

La variable principal a estudio fue la TRO según la evaluación de IRC usando los criterios RECIST 1.1. Adicionalmente se estudiaron otras variables como el tiempo hasta respuesta, tiempo hasta la mejor respuesta, duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. La TRO se considera una variable apropiada para un estudio de fase 1/2 de un solo brazo y diseño tipo basket pero limita la extrapolación de conclusiones en otras variables más robustas.

Se publicó un primer análisis intermedio el 24 de septiembre de 2021, en el que se incluyeron 45 pacientes en el análisis de seguridad y 41 pacientes, con al menos 6 meses de seguimiento en el análisis de eficacia. Posteriormente se han ampliado los datos con fecha del 13 de enero del 2023.

A fecha de corte de datos de 13 de enero de 2023, con 28 meses adicionales de seguimiento respecto a los datos aportados inicialmente, se analizaron 52 pacientes, 51,9% (n=27) mujeres, con 16 tipos de tumores diferentes. De estos, 16 pacientes continuaban en tratamiento y 23 habían discontinuado, 18 (44,2%) por progresión y 5 (9,6%) por toxicidad. La mayoría de los pacientes (84,4%) presentaban tumores en estadio IV al diagnóstico y la mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 15,3 meses (1,7-213,2).

La mediana de edad fue de 54,0 años, y la mayoría (92,3%) obtuvieron una puntuación en la escala ECOG de 0-1. Cuarenta y siete pacientes recibieron tratamiento sistémico previo, con una mediana de 2 tratamientos sistémicos previos. Las fusiones del gen RET más frecuentes fueron con los genes NCOA4 (34,6%) y CCDC6 (17,3%) como genes acompañantes. En 30 pacientes se encontraron otras alteraciones genéticas a parte de la fusión RET. Un paciente con cáncer colorrectal albergaba una mutación driver o conductora (KRAS A146V).

La TRO evaluada por IRC en 52 pacientes fue del 44,2% (23/52) (IC del 95%: 30,5 a 58,7), en línea con la TRO evaluada por el investigador, que fue del 46,2% (24/52) (IC del 95%: 32,2 a 60,5).

La mediana de DR difirió según el evaluador: 37,19 meses (IC del 95%: 13,3, no alcanzada), según el IRC y 18,60 meses (IC del 95%: 9,8 no alcanzada), según el investigador. La discrepancia observada entre los resultados del IRC y los del investigador se atribuye a las diferencias en las evaluaciones realizadas en una muestra pequeña de pacientes.

Los resultados obtenidos del análisis de subgrupos son difíciles de interpretar debido a diseño del estudio y el pequeño número de pacientes incluidos. A destacar que no se observó ninguna respuesta en el subgrupo de pacientes que no habían recibido terapias previas ni en los pacientes que ya habían recibido algún inhibidor multi-quinasa.

Solo 4 pacientes > 65 años consiguieron alguna respuesta, sin embargo, esto puede explicarse por la alta participación de pacientes <65 años en el subgrupo de pacientes con cáncer de páncreas, que son los que mejor TRO obtuvieron.

De acuerdo con la literatura disponible (Kato et al) (15), se considera que los 16 tipos de tumores incluidos en el análisis son representativos de la expresión natural de fusiones RET. Se observaron respuestas en 12 de los 16 tipos de tumor incluidos y adicionalmente se han visto respuestas en CPNM, cáncer de tiroides, fibrosarcoma infantil y lipofibromatosis, lo que avala la actividad del fármaco en las diferentes histologías.

Se proporcionaron datos de seguridad en 796 pacientes del ensayo LIBRETTO-001, que aún sigue en curso, incluyendo 45 pacientes con la indicación de tumores agnósticos, que habían recibido al menos 1 dosis de selpercatinib, con 14 tipos de tumores distintos.

En términos de exposición, la mediana de tiempo en tratamiento fue de 21,3 meses en la población global y de 6,6 meses en la población de tumores agnósticos.

La frecuencia de interrupciones de dosis (55,6%), reducciones (31,1%) o discontinuación de tratamiento (8,8%) por eventos adversos fue menor en el grupo de pacientes con tumores agnósticos frente a la población global (64,2%, 40,7% y 8% respectivamente).

Los eventos adversos (EA) más frecuentes relacionados con selpercatinib en la población de pacientes con tumores agnósticos fueron: aumento de AST (37,8%) y ALT (42,2%), sequedad de boca (33,3%), dolor abdominal (33,3%), hipertensión (31,1%), diarrea (28,9%) y edema (24,4%). En la población general, los EA más frecuentes fueron similares a los observados en la población de tumores agnósticos.

Los eventos adversos de grado ≥ 3 más frecuentes (en al menos el 5% de los pacientes) fueron hipertensión, así como el incremento de ALT y AST, en ambas poblaciones. El aumento de AST y ALT fue la principal causa de modificación de dosis en ambos grupos.

Los eventos adversos graves (EAG) afectaron al 40% de los pacientes con tumores agnósticos y al 44,3% de la población global, con un 6,7% y 10,9% respectivamente relacionados con el fármaco. Los EAG más frecuentes en ambas poblaciones fueron dolor abdominal, náuseas, pirexia y vómitos, y en la población global también se observaron casos de neumonía y derrame pleural. Hubo 19 muertes (42,3%) en pacientes con tumores agnósticos y 193 muertes (24,2%) en la población general. La mayoría ocurrieron transcurridos más de 28 días de la última dosis y no se consideraron relacionadas con el fármaco. Aunque el porcentaje de eventos adversos fatales fue mayor en este subgrupo en comparación con la población total, la limitada cantidad de pacientes con tumores agnósticos impide establecer comparaciones concluyentes.

De forma complementaria, el análisis post hoc de la población de seguridad del estudio LIBRETTO-001, que incluyó a 837 pacientes con una mediana de seguimiento de 45,4 meses, permitió caracterizar la evolución del perfil de toxicidad con el tiempo. Se identificaron EAs de especial interés, como enfermedad pulmonar intersticial, efusiones quilosas, hipotiroidismo y disfunción eréctil, lo que amplía el espectro de toxicidades asociadas a selpercatinib. Es importante señalar que la caracterización del perfil de seguridad se basa en un estudio abierto y de un solo brazo, lo que limita la comparación con otros tratamientos.

Se han publicado datos de calidad de vida de los pacientes del estudio. En la cohorte de pacientes con tumores agnósticos el 73,1% de los pacientes incluidos cumplieron los cuestionarios (QLQ-C30). Aproximadamente el 40% declaró haber mejorado o mantenido el nivel de fatiga y todos los pacientes mejoraron o mantuvieron la pérdida de apetito (16).

No se dispone de estudios comparativos entre selpercatinib y otros tratamientos dirigidos frente a tumores con genes de fusión de RET, ni frente al abordaje terapéutico seguido en la práctica clínica actual para cada tumor. La ausencia de ensayos clínicos controlados y la variabilidad tanto de la población como de los tipos de tumores evaluados impide realizar cualquier tipo de comparación indirecta y establecer si hay o no diferencias entre ellos.

Conclusión

Selpercatinib ha recibido una autorización condicional basándose en los datos de eficacia y seguridad de un único ensayo fase 1/2 (Libretto-001), multicéntrico, abierto, no controlado, multicohorte. La evaluación de la eficacia la realizó un comité independiente. La aprobación del fármaco es condicional, a expensas de que el laboratorio responsable

presente nuevos datos que avalen la eficacia en forma de una actualización del ensayo LIBRETTO-001. Además, se ha solicitado información adicional a través de un estudio observacional en pacientes con tumores que presenten fusión de RET positiva, exceptuando cáncer de tiroides, medular de tiroides y CPNM y los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados y de fase III: el ensayo LIBRETTO-431 que compara selpercatinib y terapias basadas en platino con pemetrexed con o sin pembrolizumab en pacientes con CPNM no escamoso localmente avanzado o metastásico con fusión del gen RET y el ensayo LIBRETTO-531 que compara selpercatinib y cabozantinib o vandetanib en pacientes con cáncer de tiroides medular avanzado, con fusión del gen RET, que no hayan estado en tratamiento previo con inhibidores de quinasas.

También se ha recomendado presentar datos finales de muestras de ctDNA para identificar posibles mecanismos de resistencia.

Selpercatinib obtuvo una tasa de respuesta objetiva (variable principal) en el ensayo LIBRETTO-001 de fase I/II, del 44,2 % (IC del 95% 30,5 a 58,7) según el IRC y 46,2% (IC del 95%, 32,2 a 60,5) según el investigador, con una mediana de duración de la respuesta de 37,19 meses (IC del 95 %, 13,3-NE) y de 18,6 meses según el investigador (IC del 5%, 9,8-NE).

La mediana de SLP fue de 13,24 meses (IC del 95%, 5,6 a 26,2), con una mediana de seguimiento de 24,8 meses y la mediana de SG se situó en de 18,4 meses (IC del 95% 10,7 a 39,2) con una mediana de seguimiento de 33,2 meses.

A pesar de las limitaciones del estudio, los resultados presentados sugieren que existe un beneficio potencial, en pacientes adultos con tumores sólidos con fusión del gen RET positiva, exceptuando el CPNM y el CMT, cuando las opciones terapéuticas disponibles que no están dirigidas al gen RET se han agotado o se consideran inadecuadas por el limitado efecto clínico. En lo que respecta a la seguridad, en la población de pacientes con tumores agnósticos el estudio incluyó pocos pacientes, era de un solo brazo y el tiempo de la media de exposición fue muy corta (6 meses).

Con los datos actualmente disponibles y teniendo en cuenta que los pacientes con tumores agnósticos, candidatos a tratamiento no tienen mejores opciones de tratamiento, la toxicidad se considera manejable y consistente con los resultados de seguridad en la población total.

Los eventos adversos más frecuentes fueron xerostomía, diarrea, hipertensión, elevación transaminasas, astenia, edemas, cefalea y náuseas. Entre los EA de grado 3-4 destacan la hipertensión y elevación de transaminasas. También se debe prestar atención a la prolongación del intervalo QT y al aumento en el riesgo de hemorragias. El tratamiento se suspendió en el 8% de los pacientes por eventos adversos, se requirió disminución de dosis en 40,7% de pacientes debido a cualquier EA y ninguna de las muertes se consideró relacionada con selpercatinib. 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.

Hasta el momento no existe ningún otro fármaco aprobado específicamente para la indicación de tratamiento en monoterapia para tumores sólidos con fusión del gen RET positiva, cuando las opciones terapéuticas disponibles que no están dirigidas al gen RET se han agotado o se consideran inadecuadas por el limitado efecto clínico. Con los resultados presentados hasta ahora tanto en tasa de respuesta como en duración de la misma, teniendo en cuenta la ausencia de alternativas, así como la incertidumbre en su relevancia clínica, selpercatinib es una opción de tratamiento tras la evaluación individual del riesgo/beneficio en pacientes con tumores agnósticos con fusión RET positiva cuando las opciones terapéuticas disponibles que no están dirigidas al gen RET se han agotado o se consideran inadecuadas por el limitado efecto clínico y que carecen de otra alternativa terapéutica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la aprobación es condicional con datos que provienen principalmente de un estudio fase I/II no aleatorizado y sin comparador, con una variable intermedia como variable principal de eficacia, lo que genera incertidumbre acerca de la magnitud del beneficio en supervivencia. Selpercatinib puede ser administrado hasta progresión o toxicidad inaceptable. La presencia de una fusión del gen RET se debe confirmar mediante una prueba validada antes de iniciar el tratamiento.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Ángela Hoyo Muñoz. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz

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, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Descripción de los ensayos clínicos

LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA; LIBRETTO-001)	Variables	Participantes	Número de pacientes
Selpercatinib oral en pacientes con tumores sólidos avanzados, incluyendo tumores sólidos con fusión de RET, cáncer medular de tiroides y otros tumores con activación de RET. Características: Fase I/II Multicéntrico Varias cohortes Abierto Único brazo Escalada de dosis, seguido de expansión de dosis	Fase I: <u>Objetivo principal:</u> Dosis máxima tolerada y dosis recomendada para fase II. <u>Objetivo secundario:</u> Seguridad y tolerabilidad, farmacocinética, tasa de respuesta objetiva	Fusión de RET CPNM	360
		Mutación RET CMT	319
		Fusión de RET CT	56
	Fase II: <u>Objetivo principal:</u> Tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por IRC. <u>Objetivo secundario (evaluado por IRC e investigador):</u> TRO, DR, TTBR, SLP, CBR, SG, seguridad por los criterios CTCAE	Fusión de RET otras neoplasias	45
		Otros	26
		Total	806

Tabla 2. Diagnóstico tumoral en la población de estudio del análisis de eficacia.

Población tumores agnósticos	N (septiembre 2021) N=41	N (enero 2023) N=52
Páncreas	11	13
Colorrectal	10	13
Glándulas salivares	4	4
Colangiocarcinoma	1	3
Origen desconocido	3	3
Sarcoma	2	3
Mama	2	2
Xantogranuloma	2	2
Carcinoma de piel	1	2
Carcinoide	1	1
Ovario	1	1
Intestino delgado	1	1
Carcinosarcoma pulmonar	1	1
Neuroendocrino de recto	1	1
Neuroendocrino	-	1
Cáncer de pulmón microcítico	-	1

Tabla 3. Resultados de eficacia en pacientes con tumores agnósticos positivos para la fusión del gen RET, con fecha de corte de los datos a 24 de septiembre de 2021 y 13 de enero de 2023.

	24 septiembre 2021 (n=41)		13 enero 2023 (n=52)	
	IRC	Investigador	IRC	Investigador
TRO				
Tasa de respuesta objetiva (TRO) n (%) (IC95%) ^a	18 (43,9) (28,5-60,3)	18 (43,9) (28,5-60,3)	23 (44,2) (30,5-58,7)	24 (46,2) (32,2-60,5)
Otras variables				
Respuesta completa, n (%)	2 (4,9)	2 (4,9)	3 (5,8)	4 (7,7)
Respuesta parcial, n (%)	16 (39,0)	16 (39,0)	20 (38,5)	19 (36,5)
Enfermedad estable +16sem ^b , n (%)	8 (19,5)	8 (19,5)	12 (23,1)	13 (25,1)
Tasa de beneficio clínico, n (%), (IC95%)	26 (63,4) (46,9-77,9)	26 (63,4) (46,9-77,9)	35 (67,3) (52,9-79,7)	36 (69,2) (54,9-81,3)
Mediana de duración de la respuesta (meses) (IC95%)	24,54 (92,2- NE)	18,43 (9,2- NE)	37,19 (13,3-NE)	18,6 (9,8- NE)
Mediana de tiempo hasta mejor respuesta (meses) (mínimo, máximo)	1,87 (1,6-7,4)	1,87 (1,6-7,3)	1,97 (1,6-13,8)	1,9 (1,6-16,4)
Mediana de supervivencia libre de progresión (meses) (IC95%)	13,24 (7,4-26,2)	11,07 (5,6-19,1)	13,24 (5,6-26,2)	11,0 (5,4-19,1)
Mediana de supervivencia global	18,04 (10,7-NE)		18,0 (10,7-39,2)	

(meses)		
(IC95%)		

^a TRO se define como la proporción de pacientes con respuesta completa y respuesta parcial

^b Enfermedad estable con una duración de 16 semanas o más, tras el inicio de selpercatinib.

Tabla 4. Eventos adversos en la población de pacientes con tumores agnósticos positivos para la fusión del gen RET y la población total.

	Población de pacientes con tumores agnósticos (n=45) N (%)	Población total (n=796) N (%)
Eventos adversos	45 (100)	795 (99,9)
Relacionados con selpercatinib	40 (88,9)	756 (95,0)
Grado ≥3	29 (64,4)	572 (71,9)
Relacionados con selpercatinib	17 (37,8)	307 (38,6)
Eventos adversos graves	18 (40,0)	353 (44,3)
Relacionados con selpercatinib	3 (6,7)	87 (10,9)
Eventos adversos mortales	3 (6,7)	45 (5,7)
Relacionados con selpercatinib	0	1 (0,1)
Discontinuación del tratamiento por eventos adversos	4 (8,90)	64 (8,0)
Relacionados con selpercatinib	1 (2,2)	25 (3,1)

Tabla 5. Eventos adversos en $\geq 15\%$ de los pacientes en la población de pacientes con tumores agnósticos y la población total.

Eventos adversos	Tumores agnósticos (n=45)		Población total (n=796)	
	Cualquier grado n (%)	Grado ≥ 3 n (%)	Cualquier grado n (%)	Grado ≥ 3 n (%)
Elevación de ALT	19 (42,2)	7 (15,6)	284 (35,7)	91 (11,4)
Elevación de AST	17 (37,8)	6 (13,3)	292 (36,7)	70 (8,8)
Xerostomía	15 (33,3)	0	344 (43,2)	0
Dolor abdominal	15 (33,3)	4 (8,9)	268 (33,7)	20 (2,5)
Hipertensión	14 (31,1)	10 (22,2)	326 (41,0)	157 (19,7)
Fatiga	13 (28,9)	3 (6,7)	365 (45,9)	25 (3,1)
Diarrea	13 (28,9)	1 (2,2)	374 (47,0)	40 (5,0)
Edemas	11 (24,4)	0	386 (48,5)	6 (0,8)
Erupción cutánea	11 (24,4)	0	261 (32,8)	5 (0,6)
Nauseas	10 (22,2)	2 (4,4)	248 (31,2)	9 (1,1)
Estreñimiento	10 (22,2)	0	261 (32,8)	6 (0,8)
Elevación de fosfatasa alcalina	8 (17,8)	5 (11,1)	116 (14,6)	17 (2,1)
Pirexia	8 (17,8)	0	135 (17,0)	1 (0,1)
Insomnio	8 (17,8)	0	115 (14,4)	0
Vómitos	7 (15,6)	2 (4,4)	178 (22,4)	14 (1,8)
Prolongación del intervalo QT	7 (15,6)	1 (2,2)	168 (21,1)	38 (4,8)
Disnea	8 (17,8)	1 (2,2)	179 (22,5)	25 (3,1)
Elevación creatinina sérica	7 (15,6)	1 (2,2)	227 (28,5)	15 (1,9)
Dolor de cabeza	7 (15,6)	0	220 (27,6)	11 (1,4)
Dolor de espalda	7 (15,6)	0	153 (19,2)	12 (1,5)
Disminución del apetito	7 (15,6)	0	150 (18,8)	3 (0,4)
Trombocitopenia	7 (15,6)	0	123 (15,5)	24 (3,0)

Tabla 6. Resumen de las características moleculares de la población de pacientes del análisis de eficacia (13 enero 2023) con tumores agnósticos positivos para la fusión del gen RET.

Características moleculares en la población de tumores sólidos con fusión de RET (no CPNM ni tiroides) N=52	
Método	N (%)
NGS	50 (96,2)
FISH	1 (1,9)
No conocido	1 (1,9)
Gen de fusión	N (%)
NCOA4	18 (34,6)
CCDC6	9 (17,3)
TRIM24	2 (3,8)
CGNL1	1 (1,9)
ERC1	1 (1,9)
GPHN	1 (1,9)
PRKAR1A	1 (1,9)
SATB1	1 (1,9)
SPECC1L	1 (1,9)
TFG	1 (1,9)
ETV6	2 (3,8)
GOLGA5	1 (1,9)
KANK1	1 (1,9)
KIAA1217	1 (1,9)
KIF5B	6 (11,5)
RAP1GAP2	1 (1,9)
RASAL2	1 (1,9)
TAF3	1 (1,9)
TRIM33	1 (1,9)
No conocido	1 (1,9)

Referencias

1. Belli C, Anand S, Gainor JF, Penault-Llorca F, Subbiah V, Drilon A, et al. Progresses toward precision medicine in RET-altered solid tumors. Vol. 26, Clinical Cancer Research. American Association for Cancer Research Inc.; 2020. p. 6102–11.
2. Desilets A, Repetto M, Yang SR, Sherman EJ, Drilon A. RET-Altered Cancers—A Tumor-Agnostic Review of Biology, Diagnosis and Targeted Therapy Activity. Vol. 15, Cancers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
3. Zhou L, Li J, Zhang X, Xu Z, Yan Y, Hu K. An integrative pan cancer analysis of RET aberrations and their potential clinical implications. Sci Reports J. 123AD;12:13913.
4. Takahashi M. RET receptor signaling: Function in development, metabolic disease, and cancer. Proc Japan Acad Ser B Phys Biol Sci. 2022;98(3):112–25.
5. Farago AF, Azzoli CG. Beyond ALK and ROS1: RET, NTRK, EGFR and BRAF gene rearrangements in non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2017;6(5):550–9.
6. Informe público de evaluación de RETSEVMO. Disponible en: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/retsevmo
7. Duke ES, Bradford D, Marcovitz M, Amatya AK, Mishra-Kalyani PS, Nguyen E, et al. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Advanced RET Fusion-Positive Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2023 Sep 15;29(18):3573–8.
8. Adashek JJ, Kato S, Sicklick JK, Lippman SM, Kurzrock R. If it's a target, it's a pan-cancer target: Tissue is not the issue. Vol. 125, Cancer Treatment Reviews. W.B. Saunders Ltd; 2024.
9. Retsevmo : EPAR - Product information. Disponible en: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/retsevmo
10. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de evaluación de Selpercatinib (Retsevmo®) en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con fusión del gen RET positiva que requieren terapia sistémica tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino. Disponible en: www.seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_selpercatinib_CPNM_avanzado_fusion_RET.pdf
11. Informe de Posicionamiento Terapéutico de selpercatinib (Retsevmo®) en cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen RET. Disponible en: www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-146-Retsevmo-selpercatinib.pdf
12. Raez LE, Massey AC, Barker SS, Peterson PM, Liming K, Pennell NA. Long-term safety of selpercatinib for Rearranged during transfection (RET)-activated advanced solid tumors in LIBRETTO-001: differing patterns of adverse events over time. Oncologist. 2024 Dec 6;29(12):1068–1078.
13. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). Target γ -secretase. 2018;29:1895–902.
14. Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. Lancet Oncol. 2022 Oct 1;23(10):1261–73.
15. 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 Apr 15;23(8):1988–1997.
16. Raez LE, Kang H, Ohe Y, Khanal M, Han Y, Szymczak S, et al. Patient-reported outcomes with selpercatinib treatment in patients with RET-driven cancers in the phase I/II LIBRETTO-001 trial. ESMO Open. 2024 May 1;9(5).