

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-274/V1/10052024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de selpercatinib (Retsevmo®) en cáncer medular de tiroides avanzado con mutación del gen *RET*

Fecha de publicación: 10 de mayo de 2024

Índice

Introducción.....	1
Selpercatinib (Retsevmo®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Seguridad.....	15
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	18
Valoración del beneficio clínico.....	18
Discusión.....	19
Conclusión.....	23
Grupo de Expertos.....	24
Anexo.....	25
Referencias.....	28

Introducción

El cáncer 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 el año 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.

El cáncer de tiroides incluye tres histologías principales: el cáncer diferenciado de tiroides (CDT), con las variantes papilar y folicular como más frecuentes, y que supone más del 90% de todos los tumores tiroideos; el carcinoma

medular (CMT), entre un 5-10% de los casos; y el carcinoma anaplásico (CAT) que representa < 5% de los casos (6). 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.

El CMT es un tumor maligno neuroendocrino poco frecuente que procede de las células parafoliculares productoras de calcitonina o células C de la tiroides (7) y se caracteriza por la secreción de calcitonina y, en menor medida, antígeno carcinoembrionario (CEA). Datos de diferentes registros muestran una incidencia de CMT en Europa de 1.500-2.000 nuevos casos anuales y una prevalencia de 0,0 a 2,2 por 100.000 habitantes (8). El CMT presenta una elevada prevalencia de enfermedad avanzada al diagnóstico (9). Al diagnóstico, del 35% al 50% de los pacientes con CMT tienen metástasis regional, mientras que entre el 13% y el 15% tienen metástasis a distancia principalmente pulmón, huesos e hígado (10). La metástasis a distancia es la principal causa de muerte en pacientes con CMT, con una supervivencia a los 5 años del 38% después del diagnóstico.

El 75% de los CMT son esporádicos, el 25% corresponde a tumores hereditarios asociados a neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2) o a cáncer medular familiar (CMF) (7). El NEM2 es un síndrome con herencia autosómica dominante debido a una mutación germinal activadora del oncogén RET (oncogén reorganizado durante la transfección) (7). Las mutaciones oncogénicas de RET ocurren en la mayoría de los CMT (11), en más del 90% de los CMT hereditarios (11,12) y en los casos esporádicos, las mutaciones que afectan al gen RET oscilan entre el 50-70% de los casos, incrementando su incidencia en caso de enfermedad avanzada (6). La presencia de mutaciones en RET (especialmente si se trata de aquellas en el dominio intracelular, como M918T) se asocia a un peor pronóstico. Mientras que en la presentación esporádica la edad del diagnóstico suele estar comprendida alrededor de los 60-70 años, la forma hereditaria se suele presentar en pacientes jóvenes. En pediatría, la etiología se invierte, siendo la mayoría de los casos de carácter familiar y la minoría de los casos esporádicos.

Otra alteración importante en el CMT es el aumento en la expresión del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF), lo que influye en la capacidad de angiogénesis, invasión y metástasis de este tumor. Recientemente se ha descrito una elevada frecuencia (entre un 10 y un 40%) de mutaciones somáticas del gen RAS en CMT esporádicos. Las mutaciones en RET y RAS parecen ser mutuamente excluyentes (12,13,14).

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.

El pilar terapéutico del CMT es la cirugía y su pronóstico se relaciona principalmente con el estadio del tumor y el adecuado tratamiento quirúrgico inicial, por lo que su detección temprana y tratamiento precoz es fundamental. El CMT tiene un peor pronóstico, con 20-30% de recaídas y donde la cirugía es la única opción curativa (6). En pacientes con enfermedad metastásica con múltiples lesiones en progresión, no candidatos a terapia local con cirugía o radioterapia, particularmente con síntomas asociados, debe evaluarse la posibilidad de terapia sistémica paliativa con inhibidores de la tirosina quinasa (ITK). También se puede plantear el uso de ITK en pacientes con CMT localmente avanzado, irreseccable y en progresión significativa y/o sintomática. La quimioterapia citotóxica tiene beneficio clínico limitado, con tasas de respuesta bajas (entre 15-20%) y de corta duración (15,16) y sin beneficio en supervivencia (16).

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 del CMT. En caso de enfermedad avanzada, los inhibidores multiquinasa (IMK) vandetanib y cabozantinib, han sido hasta ahora, el estándar de tratamiento (9). Selpercatinib es un inhibidor del receptor tirosina quinasa de RET autorizado en monoterapia en el tratamiento del CMT avanzado con mutación del gen RET positiva.

En la tabla A1 del anexo se muestran las alternativas similares.

Selpercatinib (Retsevmo®)

Selpercatinib (Retsevmo®) en monoterapia ha recibido una autorización condicional para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años con CMT avanzado con mutación del gen *RET*, en base a los resultados del ensayo fase I/II LIBRETTO-001, con fecha de corte de datos de 15 junio de 2021 (17), posteriormente, estos resultados fueron actualizados con fecha de corte de datos de 13 de enero de 2023 (18). Esta indicación es objeto del informe de posicionamiento.

Selpercatinib (Retsevmo®) también está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años con cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen *RET* que son refractarios al yodo radiactivo (si el yodo radiactivo es apropiado).

Otras indicaciones autorizadas son para el tratamiento de adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para fusión del gen *RET* que no han sido tratados previamente con un inhibidor *RET* (18) y para el tratamiento de adultos con tumores sólidos avanzados positivos para la fusión de *RET*, cuando las opciones de tratamiento que no se dirigen a *RET* proporcionan un beneficio clínico limitado o se han agotado (19).

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 \geq 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). Si se suspende el inhibidor de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de selpercatinib (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizó antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor. El manejo de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción de la dosis y/o la reducción de la dosis. En caso de que se requiera una reducción de dosis por toxicidad las sucesivas dosis recomendadas 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 toxicidad inaceptable.

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, en base a la información de los nuevos datos evaluados (18).

En el CMT con mutación del gen *RET* hay muy pocos datos disponibles sobre niños o adolescentes menores de 18 años. Los pacientes deben recibir una dosis ajustada de acuerdo con el peso corporal. En base a los resultados de un estudio preclínico, en pacientes adolescentes se deben monitorizar las placas de crecimiento abiertas. Se debe considerar la interrupción o suspensión de la dosis en función de la gravedad de cualquier anomalía de la placa de crecimiento y una evaluación de riesgo-beneficio individual (18).

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

Farmacología

Selpercatinib es un inhibidor del receptor tirosina quinasa RET, que 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) (18).

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 (18).

Eficacia (17,18,20,21)

Los datos de eficacia de selpercatinib en la indicación evaluada, provienen del ensayo de fase I/II LIBRETTO-001 (LOXO-RET-17001), de un solo brazo, 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, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal) y CMT 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) (17).

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. En la fase 2 todos los pacientes recibieron la dosis recomendada de selpercatinib 160 mg por vía oral cada 12 horas (peso corporal \geq 50 kg) hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Los pacientes con progresión de la enfermedad podían continuar con selpercatinib si, en opinión del investigador, el paciente obtenía beneficio clínico.

La evaluación de la eficacia de selpercatinib para la indicación autorizada incluyó 143 pacientes con CMT con mutación en RET del estudio LIBRETTO-001 que no habían recibido tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib (cohorte 4, conjunto de análisis de eficacia principal). La cohorte 3 del estudio LIBRETTO-001, pacientes que habían recibido tratamiento previo con inhibidores selectivos de RET (cabozantinib y vandetanib) proporcionó datos de soporte para la evaluación. Para su inclusión en el estudio, los pacientes debían tener un tumor sólido localmente avanzado o metastásico, presentar buen estado general (ECOG 0-2 en \geq 16 años y *Lansky Performance Score* (LPS) \geq 40% en < 16 años), adecuada función orgánica, intervalo QTcF < 470 msec en el electrocardiograma (ECG) y esperanza de vida de al menos 3 meses. Los pacientes debían tener al menos una lesión medible determinada por RECIST v1.1, con evidencia de una alteración del gen *RET* en el tumor. También se incluyeron pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) tratadas o no, asintomáticas o con clínica estable en las dos semanas previas. Los pacientes con metástasis en el SNC fueron elegibles si se encontraban estables, mientras que los pacientes sintomáticos con un tumor primario en el SNC, metástasis, carcinomatosis leptomeningea o compresión de la médula espinal fueron excluidos. También se excluyeron los pacientes con dependencia oncogénica primaria conocida que no fuese RET, enfermedad cardiovascular activa clínicamente significativa, antecedentes de infarto de miocardio, enfermedades intercurrentes graves y crónicas no controladas con tratamiento óptimo y pacientes con alteraciones tiroideas no controladas.

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) o 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.

La variable principal de eficacia fue 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. 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 por evaluación del investigador utilizando RECIST v1.1, el tiempo desde la primera administración del fármaco hasta el inicio de la 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 (TBC) 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.

Las evaluaciones radiológicas del tumor se realizaron al inicio del estudio, cada 8 semanas durante 1 año y, a partir de entonces, cada 12 semanas.

Para el análisis de eficacia, los pacientes debían haber recibido al menos una dosis de selpercatinib y con tiempo de seguimiento de al menos 6 meses desde la primera dosis de selpercatinib (o progresión de la enfermedad o muerte, lo que ocurriese primero).

Cáncer medular de tiroides avanzado con mutación del gen *RET* no tratado previamente con cabozantinib y vandetanib (CMT: -Cab/-Van). Cohorte 4 del ensayo fase II LIBRETTO-001 (17,18)

El conjunto de análisis de eficacia principal en el que se basó la autorización condicional de selpercatinib (pacientes con CMT avanzado con mutación del gen *RET* no tratados previamente con cabozantinib y vandetanib), con fecha de corte de datos de 15-junio-2021, incluyó 142 pacientes (pacientes CMT:-Cab/-Van); de estos, 115 (81%) no habían recibido otro tratamiento sistémico previo (pacientes CMT:TrtNaive); y 27 (19%) habían recibido previamente otro tratamiento sistémico previo diferente de cabozantinib y vandetanib (quimioterapia, inmunoterapia, sorafenib, lenvatinib, yodo radiactivo) (pacientes CMT:TrtOtros).

Las características basales demográficas y de la enfermedad de los 142 pacientes se muestran en la tabla 1.

En la actualización posterior, con fecha de corte de datos de 13 de enero de 2023, se incluyó un paciente más en el análisis (n=143). De los 143 pacientes que no habían recibido tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib, 116 no habían recibido otro tratamiento sistémico previo y 27 habían recibido previamente otro tratamiento sistémico. Entre los pacientes sin tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib, la mediana de edad fue de 57 años (rango de 15 a 87 años), 2 pacientes (1,4%) tenían < 18 años, el 58,0% eran varones, el 86,7% eran de raza blanca, el 5,6% asiáticos y el 1,4% de raza negra. La mayoría de los pacientes (97,9%) tenían enfermedad metastásica en el momento del reclutamiento. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (95,9%) o 2 (4,2%). La mutación más común fue la M918T (60,1%), seguida de las mutaciones de cisteína extracelular (23,8%) (18).

Tabla 1. Características de los pacientes con CMT con mutación del gen RET sin tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib del ensayo LIBRETTO-001 (fecha corte de datos: 15-junio-2021) (17)

CMT RET+ (-Cab/-Van)	(n= 142)
Edad (años)	57 (15 - 87)
< 18 años, n(%)	2 (1,4)
≥ 65 años, n(%)	38 (26,8)
≥ 85 años , n(%)	1 (0,7)
Varón/ Mujer (%)	58,5/41,5
ECOG (%) 0/1/2	49/47/4
Calcitonina, mediana (pg/ml)	5198,5
CEA, mediana (ng/ml)	77,7
Estadio al inicio (%)	
I	0
II	2,1
III	1,7
IV	93,0
Desconocido	2,8
Enfermedad metastásica, n (%)	139 (97,9)
Enfermedad medible (%)	140 (98,6)
Tipo mutación RET, n (%)	
M918T	86 (60,0)
Mutación cisteína extracelular	33 (23,2)
V804 M/L	6 (4,2)
Otros	17 (12,0)
Tipo de análisis molecular, n (%)	
NGS en tumor	107 (75,4)
PCR	19 (13,4)
NGS plasma/sangre	7 (4,9)
Otros	9 (6,3)

Abreviaturas: -Cab/-Van = pacientes sin tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib; CEA = antígeno carcinoembrionario; CMT = cáncer medular de tiroides; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; n = número de pacientes; NGS = *next generation sequencing*; PCR = *polymerase chain reaction*; RET = *REarranged during Transfection*.

En relación al tratamiento previo de los pacientes con CMT con mutación RET que no habían recibido tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib a fecha de corte de datos del 15-junio-2021, de los 142 pacientes 27 (19,0%) pacientes habían recibido tratamiento previo: quimioterapia (3,5%), inmunoterapia (3,5%) y anti-PD1/PD-L1 (2,8%), otros inhibidores multiquinasa (IMK) (7%), yodo radiactivo (1,4%), mTOR (0,7%), terapia hormonal (0,7%) u otros tratamientos (2,2%). La mediana de tratamientos sistémicos previos recibidos fue de 0 (rango, 0-2), el 81% (115 pacientes) no había recibido tratamiento sistémico previo, 15,5% (22 pacientes) había recibido un tratamiento previo y 3,5% (5 pacientes) dos tratamientos previos. El 32,4% de los pacientes había recibido radioterapia previa y el 83,8% cirugía previa relacionada con el cáncer.

A fecha de corte de datos de 15-junio-2021, de los 142 pacientes con CMT con mutación RET+ que no habían recibido tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib, 118 (83,1%) continuaban con el tratamiento y 24 lo discontinuaron, aunque 10 de ellos se mantuvieron en seguimiento, 15 pacientes (10,6%) continuaban con selpercatinib a pesar de presentar progresión de la enfermedad. De los 24 (16,9%) pacientes que habían suspendido el tratamiento con selpercatinib, en 5 (3,5%) fue por progresión de la enfermedad, en 8 (5,6%) por efectos adversos (EA), en 6 (4,2%) por decisión del paciente y 3 (2,2%) pacientes lo habían suspendido por otros motivos, 2 (1,4%) pacientes habían fallecido (17).

Los resultados de eficacia de selpercatinib en pacientes con CMT con mutación del gen *RET* sin tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib a fecha de corte de datos de 15-junio-2021 se muestran en la tabla 2 (17).

Tabla 2: Principales resultados de eficacia de selpercatinib en pacientes con CMT RET+ sin tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib en el ensayo LIBRETTO-001 (fecha de corte de datos: 15 de junio de 2021) (17).

CMT RET+ (-Cab/-Van)	Evaluación por IRC	Evaluación por investigador
Número pacientes	n= 142	n= 142
Variable principal: Tasa Respuesta objetiva (TRO = RC + RP)		
n (%)	115 (81)	110 (77,5)
IC 95%	(73,6, 87,1)	(69,7, 84,0)
RC, n (%)	22 (15,5)	6 (4,2)
RP, n (%)	93 (65,5)	104 (73,2)
EE, n (%)	22 (15,5)	27 (19,0)
PE, n (%)	2 (1,4)	1 (0,7)
TBC=RC+RP+EE (%)	96,5	97,2
La tasa de concordancia general entre las evaluaciones del IRC y del investigador en la TRO fue del 86,6%.		
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Acontecimientos, n (%)	19 (13,4)	17 (12,0)
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)**	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Tasa SLP a los 12 meses (%)	91,0	93,3
Tasa SLP a los 24 meses (%)	81,1	84,1

Tasa SLP a los 36 meses (%)	74,4	79,2
Supervivencia global (SG)		
Acontecimientos (muertes), n (%)	8 (5,6)	-
Mediana de SG (meses) ^{***} (IC 95%)	NE (NE, NE)	-
Tasa SG a los 12 meses (%)	99,3	-
Tasa SG a los 24 meses (%)	95,0	-
Tasa SG a los 36 meses (%)	89,7	-
Duración de la respuesta (DR)*		
Pacientes con respuesta	n=115	N=110
Mediana DR, meses (IC 95%)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Tasa DR a los 12 meses (%)	91,9	95,2
Tasa DR a los 24 meses (%)	83,7	83,7
Tasa DR a los 36 meses (%)	76,7	83,7
Tiempo hasta la respuesta (TTR)		
Mediana TTR (meses)	3,5	3,5
Tiempo hasta la mejor respuesta (TTBR)		
Mediana TTBR (meses)	3,6	3,6
<p>Abreviaturas: -Cab/-Van = sin tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib; CMT = cáncer medular de tiroides; DR = duración de la respuesta; EE = enfermedad estable; IRC = <i>independent review committee</i>; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; PE = progresión de la enfermedad; SG=supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; RET = <i>REarranged during Transfection</i>; TBC = tasa de beneficio clínico; TRO = tasa de respuesta objetiva; TTBR = tiempo hasta la mejor respuesta; TTR = tiempo hasta la respuesta.</p> <p>*Mediana de duración del seguimiento (DR): 20,3 meses en la evaluación del IRC y de 21,2 meses en la evaluación del investigador.</p> <p>** Mediana de duración del seguimiento (SLE): 24,5 meses en la evaluación del IRC y de 24,8 meses en la evaluación del investigador.</p> <p>*** Mediana de duración del seguimiento (SG): 26,3 meses en la evaluación del IRC.</p> <p>Fecha de corte de datos: 15-junio-2021</p>		

Entre las variables exploratorias se incluyeron la determinación de marcadores tumorales séricos, antígeno carcinoembrionario (CEA) y calcitonina (para pacientes con CMT), antes, durante y al final del tratamiento con selpercatinib. La tasa de respuesta bioquímica para la calcitonina fue del 95,1% (IC 95%: 90,1, 98,0) y para el CEA fue del 79,4% (IC 95%: 71,6, 85,9) a fecha de corte de datos de 15 junio de 2021.

A fecha de corte de datos de 13 de enero de 2023, de los 324 pacientes con CMT con mutación del gen RET que participaron en LIBRETTO-001, 143 no habían recibido tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib. De estos, 116 no habían recibido otro tratamiento sistémico previo y 27 habían recibido previamente otro tratamiento sistémico. La

TRO por IRC fue del 82,5% (IC 95%: 75,3; 88,4), en 34 (23,8%) pacientes fueron RC y en 84 (58,7%) RP, la mediana de la DR no fue evaluable (IC 95%: 51,3, NE), la tasa de DR \geq 12 meses fue del 91,4% (IC 95%: 84,6; 95,3), la tasa de DR \geq 24 meses fue del 84,1% (IC 95%: 75,9, 89,7). La mediana de la duración del seguimiento fue de 39,4 meses (percentil 25°, 75°: 32,3; 45,4) (18).

Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos no tuvieron poder estadístico. Su naturaleza es exploratoria y carece de grupo control, que impide inferir causalidad a las posibles diferencias.

Cáncer medular de tiroides avanzado con mutación del gen RET no tratados con un inhibidor de quinasa. Ensayo fase III LIBRETTO-531 (21)

La autorización condicional de selpercatinib en CMT avanzado con mutación RET supuso la obligación específica para el Titular de la autorización de comercialización presentar el informe del estudio clínico del ensayo en fase III J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531), que compara selpercatinib con la elección del médico entre cabozantinib o vandetanib en pacientes con CMT con mutación RET progresivo y avanzado, no tratados con un inhibidor de quinasa, antes del 30 de septiembre de 2025 (18). Por el momento, estos resultados no han sido presentados a la *European Medicines Agency* (EMA) para su evaluación, si bien, se han publicado los resultados de un análisis provisional preespecificado, realizado por un Comité independiente de supervisión de datos (IDMC9) (21).

LIBRETTO-531, es un ensayo de fase III multicéntrico, aleatorizado, abierto, que compara selpercatinib con cabozantinib o vandetanib (grupo control) como tratamiento de primera línea en pacientes con CMT avanzado con mutación RET. Se incluyeron pacientes \geq 12 años con enfermedad documentada irrecesable, localmente avanzada o metastásica dentro de los 14 meses previos a la inscripción y sin antecedentes de tratamiento con IMK, con ECOG de 0 a 2, función orgánica adecuada y niveles de electrolitos dentro de los valores normales, con mutación RET (somática o de línea germinal) determinada por PCR o NGS, con esperanza de vida de al menos 3 meses. Se excluyeron pacientes con dependencia oncogénica primaria conocida que no fuese RET, pacientes sintomáticos con un tumor primario en el SNC, metástasis, carcinomatosis leptomeningea o compresión de la médula espinal, pacientes con infecciones activas, pacientes con enfermedad cardiovascular activa o antecedentes de infarto de miocardio, prolongación del intervalo QTcF $>$ 470 mseg o en tratamiento con medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo QTc, pacientes enfermedades intercurrentes graves y crónicas no controladas, pacientes con hemorragia activa, síndrome de malaabsorción o problemas de deglución, y haber recibido tratamiento sistémico previo con inhibidores de quinasa.

La identificación de una alteración del gen *RET* se determinó prospectivamente en un laboratorio local o central por PCR o NGS.

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 2:1 a recibir selpercatinib (160 mg dos veces al día) o el tratamiento de elección del médico con cabozantinib (140 mg una vez al día) o vandetanib (300 mg una vez al día), todos administrados por vía oral. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento o muerte. Se permitió el cruce de pacientes del grupo control al de selpercatinib a la progresión.

Los pacientes fueron estratificados según la mutación RET (M918T frente a otros) y el grupo de control según el tratamiento previsto (cabozantinib vs. vandetanib). A partir de noviembre de 2021, los pacientes del control sólo recibieron cabozantinib por problemas de disponibilidad de vandetanib.

Las evaluaciones radiológicas del tumor se realizaron al inicio (dentro de los 28 días anteriores al inicio del tratamiento), cada 8 semanas durante las primeras 24 semanas, y cada 12 semanas a partir de entonces, hasta la progresión de la enfermedad.

La variable principal de eficacia fue la SLP por revisión central independiente enmascarada (RCIE) según criterios RECIST v.1.1. La variable secundaria fue la supervivencia libre de fracaso terapéutico (SLFT) evaluada por RCIE, sólo si la SLP era significativa. Otras variables secundarias fueron la SLP y SLFT evaluadas por el investigador, la TRG (RC+RP) evaluada por RCIE y por el investigador según RECIST v1.1, la SG y la seguridad. La TRG y la seguridad se consideran descriptivas al no controlarse por multiplicidad.

Un total de 291 pacientes fueron aleatorizados, 193 al grupo de selpercatinib y 98 al tratamiento de elección del médico (73 pacientes recibieron cabozantinib y 25 vandetanib). Las características demográficas de los pacientes en los dos grupos al inicio estaban en general, equilibradas con excepción del sexo (el porcentaje de hombres fue mayor en el grupo control que en el grupo de selpercatinib (69,4 vs. 59,6%, respectivamente)). La mediana de edad fue de 55 años (rango: 12 a 84), sólo hubo un paciente < 18 años (de 12 años de edad) y el 26% eran ≥ 65 años, 65% hombres, 57% de raza blanca, 60% ECOG 0 y 3 pacientes (3,1%) con ECOG 2 en el grupo de control. La mayoría de las mutaciones de RET se determinaron con NGS (90,4%), sin embargo, pero no fueron identificados como de línea germinal o somática. El 62,5% presentaba mutación RET M918T.

En el momento del corte de datos (22 de mayo de 2023), 175 (90,7%) pacientes en el grupo de selpercatinib y 40 (40,8%) en el grupo de control seguían recibiendo tratamiento. De los 18 (9,3%) pacientes que suspendieron el tratamiento en el grupo de selpercatinib, en 3 fue por progresión de la enfermedad según lo evaluado por el investigador y 5 por EA. De los 57 (58,2%) pacientes que suspendieron el tratamiento en el grupo de control, en 21 fue por progresión de la enfermedad según lo evaluado por el investigador y en 25 por EA. De los 31 pacientes en el grupo de control que eran elegibles para cruzar a el grupo de selpercatinib porque habían confirmado progresión de la enfermedad según lo evaluado por RCIE, 24 (77,4%) recibieron selpercatinib y 19 continuaban recibiendo tratamiento a fecha de corte de datos.

El análisis de eficacia provisional preespecificado se llevó a cabo después de 59 eventos (progresión o muerte) en el corte datos de 22 de mayo de 2023, se muestra en la Tabla 3. Con una mediana de seguimiento de 12 meses, la mediana de SLP según RCIE no se había alcanzado en el grupo de selpercatinib y fue de 16,8 (IC 95%, 12,2 a 25,1) meses en el grupo de control (HR 0,28; IC 95 %, 0,16 a 0,48; p <0,001). Los resultados de SLP evaluados por el investigador fueron similares (medina de SLP no alcanzada en el grupo de selpercatinib vs. 13,9 (IC 95%, 11,1 a 22,1) meses en el grupo de control, HR 0,19; IC 95%, 0,11 a 0,32). La SLP evaluada por el investigador arrojó resultados similares, con un CRI de 0,187 (IC del 95%: 0,109, 0,321; p<0,0001). La SLP evaluada tanto por RCIE y por el investigador fue más prolongada con selpercatinib en todos los subgrupos preestablecidos. Los resultados de SLFT y TRG valuados por el investigador fueron similares a la evaluación por RCIE.

Tabla 3: Principales resultados de eficacia de selpercatinib vs. tratamiento de elección del médico (cabozantinib o vandetanib) en pacientes con CMT RET sin tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib en el ensayo LIBRETTO-531 (fecha de corte de datos: 22 de mayo de 2023) (21).

CMT RET+ (-Cab/-Van)	Selpercatinib	Tratamiento a elección del médico (cabozantinib o vandetanib)
Número pacientes	n= 193	n= 98
Supervivencia libre de progresión (SLP) por RCIE		
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)	NE (NE-NE)	16,8 (12,2–25,1)
Mediana de duración del seguimiento (meses) (IC 95%)	12,5 (11,1–13,8)	11.0 (7,7–16,6)
HR (IC 95%); valor-p	HR 0,28 (0,16-0,48); p <0,001	

Tasa SLP a los 12 meses (%)	86,8 (79,8–91,6)	65,7 (51,9–76,4)
Tasa SLP a los 24 meses (%)	76,4 (66,5–83,8)	37,2 (21,9–52,6)
Supervivencia libre de fracaso terapéutico (SLFT) por RCIE		
Mediana de SLF (meses) (IC 95%)	NE (NE-NE)	13,9 (11,3–25,1)
Mediana de duración del seguimiento (meses) (IC 95%)	12,5 (11,1–13,8)	11,1 (8,1–16,6)
HR (IC 95%); Valor-p	HR 0,25 (0,15 - 0,42); p <0,001	
Tasa SLF a los 12 meses (%)	86,2 (79,1 - 91,0)	62,1 (48,9 - 72,8)
Tasa Respuesta global (TRG = RC + RP) por RCIE		
n (%) IC 95%	69,4 (62,4–75,8)	38,8 (29,1–49,2)
RC, n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
RP, n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
EE, n (%)	39 (20,2)	48 (49,0)
PE, n (%)	4 (2,1)	1 (1,0)
No se pudo evaluar	16 (8,3)	11 (11,2)
<p>Abreviaturas: -Cab/-Van = sin tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib; CMT = cáncer medular de tiroides; EE = enfermedad estable; RCIE = revisión central independiente enmascarada (Blinded Independent Central Review); IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; PE = progresión de la enfermedad; SLF = supervivencia libre de fracaso del tratamiento (TTFS, por sus siglas en inglés); SLP = supervivencia libre de progresión; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; RET = REarranged during Transfection; TRG = tasa de respuesta global.</p> <p>Fecha de corte de datos: 22-mayo-2023</p>		

Cáncer medular de tiroides con mutación del gen RET previamente tratado con cabozantinib y/o vandetanib (CMT: +Cab/+Van). Cohorte 3 del ensayo fase II LIBRETTO-001 (17,18)

A fecha de corte de 15 de junio de 2021, se incluyeron 151 pacientes con CMT avanzado con mutación del gen *RET* tratados previamente con cabozantinib y vandetanib (CMT: +Cab/+Van) en la cohorte 3 del estudio LIBRETTO-001.

Las características basales demográficas y de la enfermedad de estos 151 pacientes se muestran en la tabla 4. En la actualización posterior, se incluyó un paciente más en el análisis (n=152). De los pacientes con CMT con mutación del gen *RET* incluidos en el LIBRETTO-001 a fecha de corte de datos de 13 de enero de 2023, 152 fueron previamente tratados con cabozantinib y/o vandetanib, y considerados elegibles para la evaluación de la eficacia. La mediana de edad fue de 58 años (rango de 17 a 90 años); un paciente (0,7%) tenía < 18 años, el 63,8% eran varones, el 90,1% eran de raza blanca, el 1,3% eran asiáticos, y el 1,3% de raza negra. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (92,7%) o 2 (7,2%). El 98,0% de los pacientes tenían enfermedad metastásica. La mutación más común fue la M918T (65,1%), seguida de las mutaciones de cisteína extracelular (15,8%). El 100% (n = 152) de los pacientes recibieron tratamiento sistémico previo con una mediana de 2 tratamientos sistémicos previos y el 27,6% (n = 42) recibieron 3 o más tratamientos sistémicos previos (18).

Tabla 4. Características basales de los pacientes con CMT avanzado con mutación del gen RET positivo que han recibido tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib del ensayo LIBRETTO-001 a fecha de corte de datos de 15 de junio de 2021 (17)

CMT RET+ (+Cab/+Van)	(n= 151)
Edad (años)	58 (17 - 90)
< 18 años, n (%)	1 (0,7)
≥ 65 años, n (%)	53 (35,1)
≥ 85 años, n (%)	2 (1,3)
Varón/ Mujer (%)	64/36
ECOG (%) 0/1 /2	27/66/7
Calcitonina, mediana (pg/ml)	5758,5
CEA, mediana (ng/ml)	129,5
Estadio al inicio (%)	
I	0,7
II	0,7
III	3,3
IV	93,4
Desconocido	2,0
Enfermedad metastásica, n (%)	148 (98,0)
Enfermedad medible (%)	149 (98,7)
Tipo mutación RET, n (%)	
M918T	99 (65,6)
Mutación cisteína extracelular	24 (15,6)
V804 M/L	8 (5,3)
Otros	20 (13,2)
Tipo de análisis molecular, n (%)	
NGS en tumor	116 (76,8)
PCR	22 (14,6)
NGS plasma/sangre	5 (3,3)
Otros	8 (5,3)

Abreviaturas: +Cab/+Van = pacientes con tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib CEA = antígeno carcinoembrionario; CMT = cáncer medular de tiroides; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; n = número de pacientes; NGS = *next generation sequencing*; PCR = *polymerase chain reaction*; RET = *REarranged during Transfection*;

En relación al tratamiento previo de los pacientes con CMT con mutación RET+ que habían recibido tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib a fecha de corte de datos del 15-junio-2021, el 100% (151 pacientes) había recibido tratamiento previo, todos con un MKI (100%), 55% cabozantinib, 78,8% vandetanib, 65% sorafenib, 9,9% lenvatinib y

14,6% otros IMK, 10,6% quimioterapia, 8,6% inmunoterapia (7,3% anti-PD1/PD-L1) y el 7,9% había recibido otros tratamientos (2,6% mTOR). La mediana de tratamientos sistémicos previos fue de 2 (rango, 1-8), el 47,7% había recibido un tratamiento previo, el 24,5% dos y el 27,8% ≥ 3 . El 55% de los pacientes había recibido radioterapia previa y el 90,1% cirugía previa relacionada con el cáncer.

Los resultados de eficacia de selpercatinib en pacientes con CMT con mutación del gen *RET+* que habían recibido tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib a fecha de corte de datos de 15 de junio de 2021 se muestran en la tabla 5 (17).

En la actualización posterior (corte de datos de 13 de enero de 2023), 152 fueron previamente tratados con cabozantinib y/o vandetanib, y considerados elegibles para la evaluación de la eficacia.

La TRO por IRC fue del 77,6 (IC 95%: 70,2; 84,0), en 19 (12,5%) pacientes fueron RC y en 99 (65,1%) RP, la mediana de la DR fue de 45,3 (IC 95%: 33,6; NE) meses, la tasa de DR ≥ 12 meses fue del 83,0% (IC 95%: 74,6; 88,8), la tasa de DR ≥ 24 meses fue del 66,4% (IC 95%: 56,3; 74,7). La mediana de la duración del seguimiento fue de 38,3 meses (percentil 25°, 75°: 23,0; 46,1), (18).

Tabla 5. Actualización de las principales variables de eficacia del estudio LIBRETTO-001 en pacientes con CMT RET+ que ha recibido tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib (Fecha corte datos de 15 junio de 2021) (17)

CMT RET+ (+Cab/+Van)	Evaluación por IRC	Evaluación por el investigador
Número pacientes	151	151
Variable principal: Tasa Respuesta objetiva (TRO=RC + RP)		
n (%)	111 (73,5)	107 (70,9)
IC 95%	(65,7, 80,4)	(62,9, 78,0)
RC, n (%)	14 (9,3)	7 (4,6)
RP, n (%)	97 (64,2)	100 (66,2)
EE, n (%)	31 (20,5)	33 (21,9)
PE, n(%)	2 (1,3)	5 (3,3)
TBC=RC+RP+EE (%)	91,4%	90,1%
La tasa de concordancia de TRO por IRC e investigador fue del 80,1%.		
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Acontecimientos, n (%)	44 (29,1)	60 (39,7)
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)**	34 (25,7, NE)	33,4 (24,7, NE)
Tasa SLP a los 12 meses (%)	78,7	74,6
Tasa SLP a los 24 meses (%)	64,4	59,0
Tasa SLP a los 36 meses (%)	48,3	47,4
Supervivencia global (SG)		
Acontecimientos (muertes), n (%)	39 (25,8)	-
Mediana de SG (meses)*** (IC 95%)	NE (NE, NE)	-
Tasa SG a los 12 meses (%)	87,7	-
Tasa SG a los 24 meses (%)	77,2	-
Tasa SG a los 36 meses (%)	65,5	-
Duración de la respuesta (DR)*		
Pacientes con respuesta	n=111	n=107
Mediana DR, meses (IC 95%)	NE (27,2, NE)	31,7 (26,1, NE)
Tasa DR a los 12 meses (%)	82,8	80,7
Tasa DR a los 24 meses (%)	64,5	61,9
Tasa DR a los 36 meses (%)	57,9	48,7

Tiempo hasta la respuesta (TTR)		
Mediana TTR (meses)	3,5	3,5
Tiempo hasta la mejor respuesta (TTBR)		
Mediana TTRB (meses)	3,7	3,7

Abreviaturas: +Cab/+Van = tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib; CMT = cáncer medular de tiroides; DR = duración de la respuesta; EE = enfermedad estable; IRC = *independent review committee*; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; PE = progresión de la enfermedad; SG=supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; RET = *REarranged during Transfection*; TBC = tasa de beneficio clínico; TTBR = tiempo hasta la mejor respuesta; TTR = tiempo hasta la respuesta;

*Mediana de duración del seguimiento (DR): 22.9 meses en la evaluación del IRC y de 23,0 meses en la evaluación del investigador.

** Mediana de duración del seguimiento (SLP): 27,6 meses en la evaluación del IRC y de 27,7 meses en la evaluación del investigador.

*** Mediana de duración del seguimiento (SG): 28,8 meses en la evaluación del IRC.

Fecha de corte de datos: 15-junio-2021

El 62,9% de los pacientes respondieron a selpercatinib, pero no a otro tratamiento previo, mientras que un 7,9% de los pacientes respondieron a selpercatinib y otro tratamiento previo y un 2% respondieron a un tratamiento previo, pero no a selpercatinib. Un 27,2% de los pacientes no respondieron a selpercatinib o a un tratamiento previo a fecha de corte de datos de 15-junio-2021 (17).

La tasa de respuesta bioquímica para la calcitonina fue del 91,9% y para el CEA fue del 74,0%, que fueron variables exploratorias.

Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos no tuvieron poder estadístico. Su naturaleza exploratoria y que carece de grupo control, impide inferir causalidad a las posibles diferencias.

Seguridad (17,18,21)

Los datos de seguridad de selpercatinib proceden principalmente de 837 pacientes del estudio LIBRETTO-001 tratados con selpercatinib en monoterapia en dosis que van desde 20 mg una vez al día a 240 mg dos veces al día, con tumores sólidos avanzados, incluidos los tumores sólidos positivos para la fusión de RET, CMT y otros tumores con activación de RET, la mayoría (96%) recibieron al menos una dosis de la dosis recomendada de selpercatinib (160 mg dos veces al día en personas de ≥ 50 kg). Hubo 3 pacientes <18 años (rango: 15 años-17 años) con CMT con mutación del gen RET en LIBRETTO-001 (18). Los EA de cualquier grado más frecuentes fueron: neumonía, hipotiroidismo, disminución del apetito, cefalea, mareo, prolongación del intervalo QT del ECG, hipertensión, hemorragia, diarrea, sequedad de boca, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos, erupción cutánea, edema, fatiga, pirexia, AST y ALT elevadas, creatinina, fosfatasa alcalina, bilirrubina y magnesio en sangre elevados, disminución del recuento de linfocitos, neutrófilos, leucocitos y plaquetas, disminución de la hemoglobina. Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes fueron: hipertensión, elevación de AST y ALT y disminución del recuento de linfocitos (18).

En los 837 pacientes a los que se les realizó un ECG, la revisión de los datos mostró que el 8,1% de los pacientes tenía un valor máximo de QTcF de >500 mseg respecto a la situación inicial, y el 21,6% de los pacientes tenían un aumento máximo de >60 mseg en los intervalos de QTcF respecto a la situación inicial. En el momento de la última medición, se informó de un aumento del valor QTc >60 mseg en el 2,0% de los pacientes respecto a la situación inicial. No se

notificaron casos de *Torsade de pointes*, muerte súbita, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o aleteo ventricular relacionados con selpercatinib. Un paciente (0,1%) interrumpió el tratamiento debido a la prolongación del QT. En los 837 pacientes a los que se les midió la presión arterial, un total de 19,8% desarrollaron hipertensión grado 3 durante el tratamiento y en el 0,1 hipertensión de grado 4. Dos pacientes (0,2%) suspendieron su tratamiento permanentemente debido a la hipertensión (18).

En el estudio LIBRETTO 001, el 24,0% (201/837) de los pacientes tratados con selpercatinib habían recibido previamente inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1. En un total de 5,7% (48/837) de los pacientes que recibieron selpercatinib se produjo hipersensibilidad, incluida hipersensibilidad de grado 3 en 1,9% (16/837) de los pacientes. La hipersensibilidad de grado 3 se produjo en el 3,5% (7/201) de los pacientes tratados previamente con inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1. En el 3,5% de los pacientes tratados con selpercatinib, se produjeron episodios hemorrágicos de grado ≥ 3 , incluidos 4 pacientes (0,5%) con episodios hemorrágicos mortales, dos casos de hemorragia cerebral, un caso de hemorragia en el lugar de la traqueostomía y otro caso de hemoptisis (18).

En relación a los pacientes con CMT con mutación en RET, se evaluó la seguridad de 319 (~ 49%) pacientes que recibieron al menos una dosis de selpercatinib a fecha de corte de datos de 15 de junio de 2021 (17). La mediana del tiempo de tratamiento fue de 24,4 meses, para la población de seguridad con CMT.

Los EA de especial interés (EAEI) en la población con CMT (n=319) fueron el aumento de AST (35,1%) y ALT (32,3%), la mayoría de grado 1-2, la hipertensión (de cualquier grado en el 44,8% y grado ≥ 3 en el 22%), hipersensibilidad (en 3 pacientes (0,9%) de grado 3), prolongación del intervalo QT del ECG (22,9%) siendo la mayoría de grado 1-2 (18,8%). Los pacientes con antecedentes de hipertensión mostraron una mayor incidencia de hipertensión de grado 3 que los pacientes sin ellos (30,9% frente a 15,3%, respectivamente). En cuanto a las anomalías de laboratorio en la población con CMT, fueron principalmente disminución del recuento de linfocitos (48,6%), disminución del recuento de glóbulos blancos (41,8%), disminución del calcio (66,4%) y disminución de la albúmina (53,3%) (17).

El perfil de seguridad de selpercatinib en el periodo postcomercialización es consistente con el previo conocido en las indicaciones actualmente aprobadas. La mayoría de los EA se informaron como no graves. No se han identificado nuevos problemas de seguridad.

Cáncer medular de tiroides avanzado con mutación del gen RET no tratado previamente con cabozantinib y vandetanib (CMT: -Cab/-Van). Cohorte 4 del ensayo fase II LIBRETTO-001 (17) De los 142 pacientes que no habían recibido tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib, 24 (16,9%) había suspendido el tratamiento: 5 (3,5%) por progresión, 8 (5,6%) por EA, 6 (4,2%) por retirada del consentimiento, 2 (1,4%) por fallecimiento y 3 (2,1%) por otras causas. Todos los pacientes (100%) presentaron algún EA, 97,9% de ellos fueron relacionados con selpercatinib. Un 68,3% presentaron EA de grado ≥ 3 (45,1% relacionados con selpercatinib) y en el 35,9% los EA tuvieron la consideración de graves (11,3% EAG relacionados con el tratamiento) y en el 4,2% se suspendió el tratamiento por EA relacionados con selpercatinib. Los EAG más frecuentes fueron neumonía (4,2%), dolor abdominal (2,8%), diarrea (2,1%), hiponatremia y derrame pleural (0,7% cada uno), y fueron EAG relacionados con el tratamiento el derrame pleural, dolor abdominal y diarrea (0,7% cada uno, 1 paciente cada uno). Se comunicaron 3 muertes (2,1%) en los 28 días posteriores a la última dosis de selpercatinib, las 3 por EA y 5 (3,5%) muertes más posteriormente, 2 (1,4%) por progresión de la enfermedad, una (0,7%) por EA con selpercatinib y las otras 2 (1,4%) por otros motivos (17).

Un 5,6% de los pacientes suspendieron el tratamiento, en el 4,2% fue por EA relacionados con selpercatinib. Los EA notificados con mayor frecuencia en la población con CMT sin tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib (MTC: -Cab/-Van) que dieron lugar a la suspensión de alguna dosis fueron: aumento de AST y ALT, diarrea e hipertensión, los EA notificados con mayor frecuencia que dieron lugar a una reducción de la dosis fueron el aumento de ALT y AST. No se informaron EA que llevaran a la interrupción permanente de selpercatinib en más de 1 paciente (17).

Cáncer medular de tiroides avanzado con mutación del gen RET no tratados con un inhibidor de quinasa (ensayo fase III LIBRETTO-531) (21)

Los datos de seguridad del estudio proceden de todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio. Se comunicaron EA de cualquier grado en el 96,4% vs. 99,0% de los pacientes del grupo de selpercatinib y grupo control (cabozantinib o vandetanib), respectivamente, EA relacionados con el tratamiento en el 89,6% vs. 97,9%, EA de grado ≥ 3 en el 52,8% vs. 76,3%, EAG en el 21,8% vs. 26,8%, EAG relacionados con el tratamiento en el 7,5% vs. 17,5%, respectivamente. Las reducciones de dosis por EA se informaron en el 38,9% vs. 79,2% vs. 72,0% con selpercatinib, cabozantinib y vandetanib, respectivamente, suspensiones de dosis en el 56,0% vs. 81,9% vs. 64,0%, respectivamente. En el 4,7% vs. 26,8% de los pacientes del grupo de selpercatinib y control, respectivamente, se suspendió el tratamiento permanentemente por EA, en el 2,1% vs. 22,7%, respectivamente, estuvieron relacionados con el tratamiento y en un (0,5%) paciente del grupo de selpercatinib hubo una muerte relacionada con el tratamiento.

Los EA más frecuentes que ocurrieron durante el tratamiento en el grupo de selpercatinib fueron: hipertensión (42,5%), sequedad de boca (31,6%), diarrea y aumento de ALT (26,4% cada uno) y el grupo de control fueron diarrea (60,8%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (42,3%) e hipertensión (41,2%). Los EA de cualquier grado comunicados con diferencia $\geq 10\%$ en el grupo de selpercatinib respecto al grupo de control fueron sequedad de boca, edema periférico y disfunción eréctil y en el grupo control vs. selpercatinib (diferencia $\geq 10\%$) fueron: diarrea, aumento de AST, náuseas, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, astenia, hipocalcemia, inflamación de las mucosas, pérdida de peso, vómitos, disgeusia, proteinuria, hipopotasemia y estomatitis. Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes en el grupo de selpercatinib fueron hipertensión (18,7%), aumento de ALT (10,4%), aumento de AST (4,7%) y prolongación del intervalo QT del ECG (4,7%), y en el grupo de control fueron: hipertensión (17,5%), inflamación de la mucosa (13,4%) y síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar (9,3%). Los EAG más frecuentes con selpercatinib fueron neumonía y pirexia (1,6% cada uno) y en el grupo control fueron hipertensión (4,1%) y pancreatitis (2,1%),

Un total de 10 muertes ocurrieron durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la interrupción del tratamiento, de estas, 4 se consideraron relacionadas con la enfermedad (2 en cada grupo (1% selpercatinib vs. 2,1% grupo de control)), las otras 6 no relacionadas con la enfermedad, 4 (2,1%) en el grupo de selpercatinib (un evento cada uno de Covid-19, cetoacidosis diabética, disfunción multiorgánica y muerte súbita) y 2 (2,1%) en el grupo control (un evento cada uno de colangitis y hemorragia). El caso de muerte súbita fue la única muerte considerada posiblemente relacionada con el tratamiento con selpercatinib.

Cáncer medular de tiroides con mutación del gen RET previamente tratado con cabozantinib y/o vandetanib (CMT: +Cab/+Van). Cohorte 3 del ensayo fase II LIBRETTO-001 (17)

Los datos de seguridad de selpercatinib en pacientes con CMT: +Cab/+Van con mutación RET, proceden de 156 pacientes que recibieron al menos una dosis de selpercatinib a fecha de corte de datos de 15 de junio de 2021. De estos 156 pacientes, 66 (42,3%) había suspendido el tratamiento: 35 (22,4%) por progresión, 13 (8,3%) por EA, 3 (1,9%) por retirada del consentimiento, 6 (3,8%) por fallecimiento y 9 (5,7%) por otras causas. El 99,4% de los pacientes presentaron algún EA, 92,9% fueron relacionados con el tratamiento. Un 75% presentaron EA de grado ≥ 3 (35,3% relacionados con el tratamiento) y en el 48,1% los EA tuvieron la consideración de graves (7,1% EAG relacionados con el tratamiento). Un 9,0% de los pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento por EA, y en el 4,5% fueron por EA relacionados con el tratamiento. Las reacciones adversas fatales ocurrieron en 10 (6,4%) pacientes, ninguna de las muertes se consideró relacionada con selpercatinib.

El perfil de seguridad está en línea con el previo conocido y no se han identificado nuevos problemas de seguridad.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Las principales limitaciones del ensayo clínico LIBRETTO-001 son la fase temprana de investigación (fase II), que se trata de un ensayo de un solo grupo, no aleatorizado, no cegado y el uso de una variable intermedia como variable principal de eficacia (TRG) y resultados aún inmaduros en términos de SLP y SG (variables secundarias), con una mediana de exposición a selpercatinib limitada y una población muy heterogénea en términos de edad (mínimo 15, máximo 90 años) y tipo de malignidad subyacente. Sólo en tres pacientes menores de 18 años con CMT se evaluó la respuesta de selpercatinib. Estas limitaciones se solventan en parte con el ensayo fase III LIBRETTO-531, que compara selpercatinib con cabozantinib o vandetanib (grupo control), que son opciones de primera línea actualmente aprobadas para pacientes con CMT avanzado o metastásico.

Aunque se han proporcionado datos de eficacia actualizados del ensayo LIBRETTO-001 en pacientes con CMT con mutación del gen *RET*, la mediana de DR, la SG y la SLP no se han alcanzado en determinadas poblaciones.

El ensayo LIBRETTO-531 es un estudio abierto, sujeto a sesgos, si bien, su efecto se minimiza al ser analizados los resultados por revisión central independiente y enmascarada. Otra de las limitaciones del ensayo LIBRETTO-531, se refiere al tratamiento que finalmente recibieron los pacientes del grupo de control. Por problemas de disponibilidad de vandetanib durante el ensayo, se decidió, aproximadamente a mitad del ensayo, que los pacientes sólo iniciaran tratamiento con cabozantinib en el grupo de control, reduciéndose así el número de pacientes expuestos a vandetanib. Los datos de SLP aun inmaduros, tras una mediana de seguimiento de 12 meses, favorecieron al grupo de selpercatinib respecto a cada uno de los tratamientos del grupo de control, si bien con vandetanib no fue significativo. La mediana de la SLP no se había alcanzado en el grupo de selpercatinib y fue de 12,2 meses con cabozantinib, con 15/129 de eventos y 24/71 de eventos, en el grupo de selpercatinib y cabozantinib, respectivamente [HR 0,22; IC 95%: 0,11-0,41]. En la comparación con vandetanib, con 11/64 y 9/27 de eventos en el grupo de selpercatinib y vandetanib, respectivamente, la mediana de la SLP no se había alcanzado en el grupo de selpercatinib y fue de 25,1 meses con vandetanib [HR: 0,48; IC 95%: 0,20-1,16] (21).

Para poner en perspectiva la utilidad en práctica clínica de selpercatinib, cabe mencionar que selpercatinib ha mostrado resultados favorables en las variables clínicas de interés (TRO) en paciente seleccionados molecularmente en el estudio de fase I/II LIBRETTO-001 y en SLP, SLF y TRG en el estudio de fase III LIBRETTO-531. A los 2 años, el 84,1% de las respuestas estaban en curso en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib y el 66,4% en pacientes que habían recibido tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib en el ensayo LIBRETTO-001 a fecha de corte de datos de 13 de enero de 2023 (18). En el estudio LIBRETTO-531, a los 2 años, el 76,4% de las respuestas estaban en curso en el grupo de selpercatinib y el 37,2% en el grupo de control (cabozantinib o vandetanib) a fecha de corte de datos de 22 de mayo de 2023 (21).

Valoración del beneficio clínico

Si se utiliza la Escala de Magnitud de Beneficio Clínico de la ESMO versión 1.1, (ESMO-MCBS, *ESMO Magnitude of Clinical Benefit Grading Scale*) (22), y el Formulario 3, versión 1.1, para estudios de un único brazo, enfermedades huérfanas o enfermedades con necesidades no cubiertas y con TRO o SLP como variables primarias de eficacia, se obtiene se obtiene una valoración de "3" en la cohorte 4 (sin tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib) del ensayo LIBRETTO-001 (SLP >6 meses y una TRO >60%), en una escala entre 1 y 5 (23). En la cohorte 3 (con tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib) también se obtiene se obtiene una valoración de "3" (24). Además, hay que tener en cuenta que la fiabilidad de esta escala para estudios de un solo brazo sin posibilidad de establecer comparaciones es muy limitada, pues el beneficio clínico real se desconoce.

Para el estudio de fase III, LIBRETTO-531, si se aplica la Escala ESMO-MCBS versión 1.1 (22), Formulario 2a, se obtendría una valoración de "3" en una escala entre 1 y 5, en pacientes con CMT con mutación del gen *RET* sin tratamiento previo con IMK, si bien, los datos publicados son aún inmaduros,

Discusión

En este informe de posicionamiento se han presentado los resultados de la cohorte 4 del ensayo fase I/II LIBRETTO-001 (pacientes con CMT avanzado con mutación del gen *RET* sin tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib), de la cohorte 3 del ensayo LIBRETTO-001 (pacientes con CMT avanzado con mutación del gen *RET* con tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib) y los datos publicados del ensayo fase III LIBRETTO-531 en pacientes con CMT avanzado con mutación del gen *RET* que no han recibido tratamiento previo con IMK.

Hasta la autorización de selpercatinib, no había inhibidores específicos de *RET* autorizados para el tratamiento del CMT con mutación del gen *RET* en primera línea. El primer ITK aprobado para el tratamiento del CMT agresivo y sintomático en pacientes con enfermedad no reseccable localmente avanzada o metastásica fue vandetanib (25) en adultos y niños mayores de 5 años, al que le siguió cabozantinib (26) en adultos, independientemente de la presencia o ausencia de una mutación *RET* y del tratamiento previo.

Selpercatinib es la primera terapia dirigida a *RET* aprobada por la EMA para el CMT avanzado con mutación del gen *RET* en adultos y adolescentes a partir de 12 años que requieren terapia sistémica (18). La aprobación condicional se basó en los resultados de la cohorte 4 del ensayo clínico LIBRETTO-001 de un solo brazo, con fecha de corte de datos de 21-junio-2021 (17). Posteriormente, se presentaron los resultados finales del ensayo con fecha de corte de datos de 13 de enero de 2023.

A fecha de corte de datos de 13 de enero de 2023, de los 324 pacientes con CMT con mutación del gen *RET* que participaron en LIBRETTO-001, 143 no habían recibido tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib. De estos, 116 no habían recibido otro tratamiento sistémico previo y 27 habían recibido previamente otro tratamiento sistémico. La mayoría de los pacientes (97,9%) tenían enfermedad metastásica en el momento del reclutamiento. La TRO por IRC (variable principal de eficacia) fue del 82,5% (IC 95%: 75,3; 88,4), en 34 (23,8%) pacientes fueron RC y en 84 (58,7%) RP, la mediana de la DR no fue evaluable (IC 95%: 51,3, NE), la tasa de DR \geq 12 meses fue del 91,4% (IC 95%: 84,6; 95,3), la tasa de DR \geq 24 meses fue del 84,1% (IC 95%: 75,9, 89,7). La mediana de la duración del seguimiento fue de 39,4 meses (percentil 25°, 75°: 32,3; 45,4) (18). Aunque las tasas de respuesta son altas, la interpretación del beneficio en supervivencia es incierta en un entorno no controlado. La SLP, la SG y la DR se evaluaron como criterios de valoración secundarios. Si bien, debemos resaltar la discordancia entre la valoración del investigador y del IRC en variables como la RC (6 RC vs. 22 RC respectivamente) teniendo en cuenta que se trata de un estudio abierto.

La mediana de SLP según el IRC no se alcanzó con una mediana de seguimiento de 24,5 meses en el corte de datos de 21-junio-2021 (17). La tasa de SLP a los 12 meses fue del 91,0% y del 81,1% a los 24 meses. La mediana de la SG no fue estimable. Los resultados de SG no se consideran maduros.

Los resultados de eficacia de los 27 pacientes que no habían recibido tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib pero que habían sido tratados previamente con otra terapia sistémica (MTC: TrtOtro) fueron en general consistentes con los de aquellos que no habían recibido ninguna terapia sistémica (MTC: TrtNaive) (17).

En cuanto al perfil de seguridad de la cohorte 4 de LIBRETTO-001, con fecha de corte de datos de 21-junio-2021 (17), en el 97,9% se comunicaron EA que fueron relacionados con selpercatinib, 45,1% EA de grado \geq 3 relacionados con selpercatinib, 11,3% EAG relacionados con el tratamiento y en el 4,2% se suspendió el tratamiento por EA relacionados con selpercatinib. Los EAG relacionados con selpercatinib fueron derrame pleural, dolor abdominal y diarrea (0,7% cada uno). Se comunicaron 3 muertes (2,1%) por EA en los 28 días posteriores a la última dosis de selpercatinib y 5 (3,5%) muertes más posteriormente, una (0,7%) por EA con selpercatinib (17). En el 4,2% de los pacientes se suspendió

el tratamiento por EA relacionados con selpercatinib. Los EA notificados con mayor frecuencia que dieron lugar a la suspensión de alguna dosis fueron: aumento de AST y ALT, diarrea e hipertensión (17).

La población del ensayo LIBRETTO-001 con CMT es relativamente joven y podría considerarse representativa de la enfermedad ya que en la mayoría de los casos se trata de una enfermedad hereditaria de aparición temprana.

En cuanto a la evaluación de datos de eficacia en pacientes pediátricos, selpercatinib también puede ser utilizado en pacientes adolescentes (≥ 12 años) con CMT con mutación del gen *RET* (18). En el estudio LIBRETTO-001, se incluyeron tres pacientes adolescentes (15, 16 y 17 años, respectivamente). Dado que según el Plan de Investigación Pediátrica (PIP) (P/0369/2019) al menos 2 sujetos evaluables deben ser incluidos para el análisis primario, esta medida se consideró conforme con el PIP. De los 3 pacientes pediátricos incluidos en el estudio, 2 pacientes lograron una respuesta parcial y uno tenía una enfermedad estable con duración de más de 16 semanas. Los 3 pacientes continuaban en tratamiento a fecha de corte de datos (17).

En cuanto a los parámetros que pueden indicar qué subpoblaciones podrían obtener un mejor balance del beneficio-riesgo, no se han proporcionado datos de subgrupos de pacientes de acuerdo con el tamaño del tumor y sintomatología en pacientes con cáncer de tiroides del estudio LIBRETTO-001, aunque con este tipo de diseño no se podría hacer una valoración fiable.

Asimismo, hay que tener en cuenta que los datos de eficacia de la autorización condicional, proceden de una fase temprana de la investigación, debiendo confirmarse en estudios más avanzados de fase III. En este sentido, los resultados del ensayo LIBRETTO-531 de fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto, en pacientes con CMT avanzado/metastásico con mutación del gen *RET* no tratados previamente que compara selpercatinib con cabozantinib y vandetanib serán presentados para su evaluación por la EMA, como parte del compromiso adquirido por el Titular de la autorización de comercialización en el momento de la autorización condicional de selpercatinib.

Los datos publicados del estudio LIBRETTO-531 (21) en pacientes con CMT avanzado con mutación del gen *RET* no tratados con IMK, muestran que selpercatinib obtiene mejores resultados en las variables de eficacia: SLP por RCIE (variable principal), SLFT por RCIE (variable secundaria) [HR 0,25; IC 95%: 0,15, 0,42; $p < 0,001$] y en TRO por RCIE (69,4% vs. 38,8% control) frente al tratamiento de elección hasta ahora utilizado en estos pacientes (cabozantinib y vandetanib), si bien se debe considerar que estos resultados son aún inmaduros. Se trata del primer ensayo aleatorizado que compara la seguridad y eficacia de un ITK RET (selpercatinib), frente a los IMK utilizados en práctica clínica. En el análisis intermedio, el estudio había cumplido los criterios de SLP y SLFT. Tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 12 meses, la mediana de la SLP evaluada por RCIE no se había alcanzado en el brazo de selpercatinib y fue de 16,8 meses (IC 95%: 12,2, 25,1) en grupo control (HR 0,28; IC 95%: 0,16, 0,48; $p < 0,0001$). Los resultados de SG eran muy inmaduros en el momento del corte de datos con el 10% de eventos (HR: 0,37; IC 95%: 0,15-0,95). La incidencia de EA de cualquier grado, incluidos EA de grado ≥ 3 , fue mayor con cabozantinib o vandetanib que con selpercatinib, con menos EA que llevaron a una reducción, interrupción o discontinuación de la dosis en el grupo de selpercatinib que en el grupo control (21). El perfil de seguridad observado con selpercatinib fue en general coherente con los identificados en el programa de desarrollo clínico de selpercatinib (LIBRETTO-001, LIBRETTO-121, LIBRETTO-321) (21,27,28,29).

Los resultados preliminares del ensayo LIBRETTO-531 apoyan el uso de selpercatinib como primera línea de tratamiento en pacientes con CMT avanzado con mutación en el gen *RET* frente a los IMK cabozantinib y vandetanib. Los resultados de este ensayo también resaltan la importancia de implementar pruebas de biomarcadores para detectar mutaciones de RET para seleccionar el tratamiento de primera línea. En pacientes con CMT avanzado.

Los resultados del brazo control (cabozantinib y vandetanib) del estudio LIBRETTO-531 (21), están en línea con los de sus ensayos clínicos pivotaes.

Cabozantinib y vandetanib hasta ahora eran las opciones de primera línea aprobadas para pacientes con CMT avanzado o metastásico con mutación RET no tratados previamente con ITK, al mejorar la SLP frente a placebo en ensayos clínicos fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (mejoras de 7,2 y 11,2 meses, respectivamente) con mayor eficacia en pacientes con mutación RET en comparación con la población total de pacientes con CMT, con tasas de respuesta tumoral del 28% y 45%, respectivamente, pero sin beneficio significativo en SG (25,26,30,31).

Vandetanib (Caprelsa®) inhibidor del RET fue autorizado de forma condicional para el tratamiento del CMT agresivo y sintomático en pacientes con enfermedad no reseccable localmente avanzada o metastásica en adultos, adolescentes y niños ≥ 5 años independientemente del genotipo del tumor, en base a los resultados del Estudio 58 (ZETA) de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (25,31). Los pacientes aleatorizados a vandetanib (n=231) mostraron una mejora estadísticamente significativa en la mediana de SLP (variable principal) en comparación el grupo placebo (n=100), la mediana de SLP no se había alcanzado en el momento del corte de datos en los pacientes que recibieron vandetanib y fue de 19,3 meses con placebo (HR 0,46; IC 95%: 0,31-0,69; p=0,0001). No se pudo calcular la mediana de SLP, ya que se había producido un número insuficiente de eventos en el momento del análisis. Se realizó una estimación de la SLP de vandetanib mediante un modelo de Weibull. La mediana de SLP de vandetanib fue de 30,5 meses vs. 19,3 meses del grupo placebo (HR: 0,46; IC95%: 0,31-0,69, p <0,0001) (32). A los 12 meses, la proporción de pacientes vivos y libres de progresión fue del 83% vs. 63% en el grupo de vandetanib y placebo, respectivamente. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de SG (mediana de SG de 81,6 vs. 80,4 meses en el brazo con vandetanib y placebo, respectivamente, HR 0,99; IC 95,002%: 0,72; 1,38; p = 0,9750) (31,33), principalmente debido al bajo número de eventos registrado así como por la alta tasa de cruce de pacientes del brazo de placebo al de vandetanib a la progresión (79,0%). La TRO (variable secundaria) fue del 45% (todas RP) vs. 13% en el brazo de vandetanib y placebo, respectivamente (p<0,0001), la tasa de control de la enfermedad (TCE) fue del 87% vs. 71%, respectivamente (p=0,001) (25). La larga mediana de tiempo hasta la progresión registrada en el brazo placebo hace pensar que se reclutó, al menos en parte, una población con enfermedad indolente y sin inminente progresión. En cuanto a los resultados del Estudio 58 según el estado mutacional del RET, la tasa de respuesta fue menor en los pacientes con estado del RET desconocido comparado con el estado mutacional del RET positivo: 51,8% vs. 35,9% respectivamente. En la comparación ciega de vandetanib vs. placebo, sólo 2 pacientes eran RET negativo, ninguno mostró respuesta.

En relación a la seguridad de vandetanib, en el estudio ZETA, el 12,1% vs. 3,0% de los pacientes del brazo de vandetanib y placebo, respectivamente, interrumpieron el tratamiento debido a EA. Los EA que llevaron a reducciones de dosis o suspensión del tratamiento en el brazo de vandetanib ocurrieron en el 35% y 12%, respectivamente. La astenia (1,7%) y el exantema (1,3%) fueron los EA más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento con vandetanib. La prolongación del intervalo QTc estuvo presente en el 8% de los pacientes que recibieron vandetanib (31).

La eficacia de vandetanib en pacientes pediátricos se evaluó en un estudio de Fase I/II, abierto, unicéntrico, de brazo único (Estudio IRUSZACT0098) en 16 pacientes con CMT hereditario no reseccable localmente avanzado o metastásico, con media de edad de 14,2 años (intervalo 9-17 años), la mayoría (81,3%) habían sido sometidos a tiroidectomía total o parcial antes de la entrada en el estudio (32). La TRO (variable principal) fue del 43,8% (todas RP). El 31,3% de los pacientes tuvieron EE durante al menos 8 semanas. La TCE (mejor respuesta o enfermedad estable > 24 semanas) fue de 75,0%. No hubo pacientes de 5-8 años de edad en este estudio.

Cabozantinib (Cometriq®) fue autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con CMT progresivo, irreseccable, localmente avanzado o metastásico, independientemente del genotipo del tumor (26), si bien, actualmente no se encuentra comercializado en España (26,34). La aprobación por la EMA se basó en el ensayo clínico pivotal EXAM (XL184-301) (30,35), de fase III, multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo, en el que se observó una mejora estadísticamente significativa en la mediana de SLP (variable principal) con cabozantinib en

comparación con placebo (mediana de SLP de 11,2 frente a 4,0 meses; HR estratificado = 0,28; IC 95%: 0,19, 0,40; $p < 0,0001$). La TRO (variable secundaria) fue del 27,9% (todas RP) con cabozantinib y del 0% en el brazo placebo ($p < 0,0001$), un 47,3% vs. 7,2% de los pacientes en el grupo de cabozantinib y placebo, respectivamente, estaban vivos y sin progresión de la enfermedad al año. El beneficio en la mediana de SG con cabozantinib no fue estadísticamente significativo (mediana de SG de 26,6 vs. 21,1 con cabozantinib y placebo, respectivamente; HR = 0,85; IC 95%: 0,64; 1,12; $p = 0,2409$). A los pacientes que recibieron placebo no se les permitió cambiar a cabozantinib en el momento de la progresión. En cuanto a los resultados por estado mutacional del RET del estudio EXAM, hubo un incremento de SLP en el brazo de cabozantinib, en comparación con el brazo de placebo (HR de 0,23, 0,53 y 0,30, para los grupos de mutación del RET positiva, negativa y desconocida, respectivamente). Los subgrupos de mutación del RET positiva, negativa y desconocida presentaron tasas de respuesta tumoral del 32%, 22% y 25%, respectivamente (35).

En lo que respecta al perfil de seguridad, con cabozantinib hubo alta frecuencia de EA, reducciones e interrupciones de dosis y discontinuaciones del tratamiento (79%, 65% y 16%, respectivamente), aunque no se apreció una prolongación del intervalo QTc clínicamente relevante >500 ms, como sucedió con vandetanib (30,36).

En general, los efectos adversos más frecuentes con cabozantinib y vandetanib fueron diarrea, estomatitis, erupción cutánea, eritrodisestesia palmar-plantar, disminución del peso y del apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, hipertensión y cefalea. Las anomalías de laboratorio potenciales consistieron en pruebas de función hepática elevadas, trastornos electrolíticos (hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hiponatremia), alteraciones en el hemograma (linfopenia, neutropenia, trombocitopenia), proteinuria y TSH elevada (37).

Selpercatinib ya había sido autorizado en pacientes con CMT avanzado con mutación del gen RET en pacientes ≥ 12 años que precisan tratamiento sistémico tras haber recibido cabozantinib y/o vandetanib (CMT: +Cab/+Van), en base a los resultados de 55 pacientes del estudio LIBRETTO-001 (38). Una actualización posterior de la cohorte 3 con fecha de corte de datos de 13 de enero de 2023, 152 pacientes habían recibido cabozantinib y/o vandetanib previo, y fueron elegibles para la evaluación de la eficacia. La TRO por IRC (variable principal) fue del 77,6% (12,5% RC y 65,1% RP), la mediana de la DR fue de 45,3 (IC 95%: 33,6; NE) meses, la tasa de DR ≥ 12 y 24 meses fue del 83,0% y 66,4%, respectivamente. La mediana de la duración del seguimiento fue de 38,3 meses (18). El perfil de seguridad de selpercatinib fue consistente con los informados anteriormente. No se han identificado nuevas reacciones adversas o EAEI desde la autorización inicial.

Los datos disponibles en pacientes ≥ 75 años son muy limitados para ser concluyentes.

A la espera que los resultados del ensayo LIBRETTO-531 sean presentados a la EMA para su evaluación, selpercatinib podría considerarse el tratamiento sistémico de elección en primera línea en pacientes con CMT avanzado o metastásico que presentan mutaciones en el oncogén RET que confieren resistencia a los IMK aprobados (cabozantinib y vandetanib), si está clínicamente indicado y no hay contraindicación, debiéndose determinar la mutación del gen RET antes de iniciar el tratamiento. Selpercatinib, también puede ser una opción de tratamiento en pacientes con progresión a los IMK actualmente aprobados.

El perfil de seguridad de selpercatinib en el periodo postcomercialización es consistente con el previo conocido en las indicaciones actualmente aprobadas. La mayoría de los EA se informaron como no graves. No se han identificado nuevos problemas de seguridad.

La implementación de estrategias de detección molecular efectivas para pacientes con mutación RET de línea germinal o somática en CMT no familiar será esencial para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de la inhibición de RET.

Conclusión

Selpercatinib ha recibido una autorización condicional basándose en los datos de eficacia y seguridad de un único ensayo fase I/II (LIBRETTO-001), multicéntrico, abierto, no controlado, multicohorte. La evaluación de la eficacia la realizó un comité independiente. La aprobación definitiva está sujeta a la verificación y descripción de los beneficios clínicos y seguridad en estudios confirmatorios que deberán ser evaluados por la EMA cuando sean presentados.

En pacientes ≥ 12 años con CMT avanzado con mutación de RET que requieren un tratamiento sistémico y presentan buen estado funcional, sin metástasis activas o carcinomatosis leptomenígea, selpercatinib ha mostrado actividad antitumoral (reducción del tumor), con altas tasas de respuesta y duraderas. Datos preliminares muestran que selpercatinib mejora la SLP, SLFT y TRO frente al tratamiento actual (cabozantinib y vandetanib) en el ensayo de fase III LIBRETTO-531. Por el momento no se dispone de datos de maduros de SG.

El perfil de seguridad de selpercatinib es coherente con el observado para otros ITK, toxicidad gastrointestinal, hipertensión, aumento de transaminasas y prolongación del intervalo QT, hemorragias (incluido accidente cerebrovascular, hemorragia del SNC) y toxicidad cardíaca. Los efectos secundarios 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 el intervalo QT y al aumento en el riesgo de hemorragias y neumonía. Los resultados actualizados proporcionados muestran que el perfil de seguridad de selpercatinib es consistente con el informado anteriormente, incluso con una duración más prolongada del tratamiento. Selpercatinib tiene un perfil de seguridad diferencial en comparación con las terapias existentes, con una tasa más baja de EA que llevan a la suspensión del tratamiento.

Con los datos disponibles hasta el momento, y a la espera que los resultados del ensayo LIBRETTO-531 sean presentados a la EMA, selpercatinib podría considerarse el tratamiento sistémico de elección en primera línea en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años con CMT avanzado o metastásico que presentan mutaciones en el oncogén RET que confieren resistencia a los IMK aprobados (cabozantinib y vandetanib), si está clínicamente indicado y no hay contraindicación, tras la evaluación individual del beneficio/riesgo en pacientes sin otra opción terapéutica. Selpercatinib, también puede ser una opción de tratamiento en pacientes con progresión a los IMK actualmente aprobados. Selpercatinib puede ser administrado hasta progresión o toxicidad inaceptable.

En aquellos pacientes con elevado riesgo cardiovascular, en los que los IMK con efecto antiangiogénico importante están contraindicados, selpercatinib debe considerarse como una opción principal en los pacientes con tumores portadores de alteración en RET.

La presencia de una mutación 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.

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 Oncología Médica (SEOM), la Asociación Española de cáncer de tiroides (AECAT), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Retsevmo® (selpercatinib) (18)	Calpresa® (vandetanib) (31)	Cometriq® (cabozantinib) (32)
Presentación	Retsevmo® se presenta en capsulas duras de 40 mg y 80 mg	Calpresa® se presenta en comprimidos recubiertos con película de 100 mg y 300 mg	No comercializado a fecha de 31-enero-2024
Posología	<p>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 \geq 50 kg es de 160 mg dos veces al día.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>La dosis recomendada es 300 mg una vez al día.</p> <p>La administración en pacientes pediátricos se debe basar en el área de superficie corporal (ASC) en mg/m². No se han utilizado dosis de vandetanib superiores a 150 mg/m² en estudios clínicos en pacientes pediátricos</p> <p>Vandetanib se puede administrar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que los beneficios de la continuación del tratamiento no compensen los riesgos, o toxicidad.</p>	<p>La dosis recomendada de cabozantinib es 140 mg una vez al día (una cápsula de 80 mg y tres cápsulas de 20 mg). Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 100 mg diarios, administrados en forma de una cápsula de 80 mg y una cápsula de 20 mg, y posteriormente a 60 mg diarios, en forma de tres cápsulas de 20 mg.</p> <p>El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente de la terapia o toxicidad inaceptables.</p>

Nombre	Retsevmo® (selpercatinib) (18)	Calpresa® (vandetanib) (31)	Cometriq® (cabozantinib) (32)
Indicación aprobada en FT	<p>Retsevmo® (selpercatinib) en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer medular de tiroides (CMT) avanzado con mutación del gen <i>RET</i>. - Cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen <i>RET</i> positiva que son refractarios al yodo radiactivo (si el yodo radiactivo es apropiado) <p>Retsevmo en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, con fusión del gen <i>RET</i> positiva no tratados previamente con un inhibidor <i>RET</i> 	<p>Calpresa® (vandetanib) está indicado para el tratamiento del cáncer medular de tiroides (CMT) oncogén Reorganizado durante la Transfección (<i>RET</i>) mutante, agresivo y sintomático en pacientes con enfermedad no resecable localmente avanzada o metastásica</p> <p>Caprelsa® está indicado en adultos, adolescentes y niños ≥ 5 años.</p>	<p>Cometriq® (cabozantinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CMT progresivo, irreseccable, localmente avanzado o metastásico.</p> <p>Antes de adoptar una decisión de tratamiento individual, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que los beneficios sean menores para los pacientes cuyo estado de mutación de <i>RET</i> (oncogén reorganizado durante la transfección) sea desconocido o negativo.</p>
Efectos adversos	<p>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</p>	<p>Diarrea, estomatitis, erupción cutánea, eritrodisestesia palmar-plantar (EPP), disminución del peso y del apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, hipertensión y cefalea, pruebas de función hepática elevadas, trastornos electrolíticos (hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hiponatremia), alteraciones en el hemograma completo (linfopenia, neutropenia, trombocitopenia), proteinuria y TSH elevada</p>	<p>Diarrea, estomatitis, erupción cutánea, eritrodisestesia palmar-plantar (EPP), disminución del peso y del apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, hipertensión y cefalea, pruebas de función hepática elevadas, trastornos electrolíticos (hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hiponatremia), alteraciones en el hemograma completo (linfopenia, neutropenia, trombocitopenia), proteinuria y TSH elevada</p>
Utilización de recursos*	<p>Dispensación en Farmacia Hospitalaria.</p>	<p>Dispensación en Farmacia Hospitalaria.</p>	<p>Dispensación en Farmacia Hospitalaria.</p>

Nombre	Retsevmo® (selpercatinib) (18)	Calpresa® (vandetanib) (31)	Cometriq® (cabozantinib) (32)
Conveniencia*	<p>Administración oral</p> <p>Puede tomarse con o sin comida.</p>	<p>Administración oral</p> <p>Puede tomarse con o sin comida.</p>	<p>Administración oral</p> <p>No se debe ingerir ningún alimento durante al menos dos horas antes de y una hora después.</p>
Otras características diferenciales	<p>Autorización condicional</p>	<p>Autorización condicional</p> <p>No hay experiencia en pacientes pediátricos con CMT hereditario menores de 9 años</p> <p>Para pacientes que presenten problemas para tragar, los comprimidos de vandetanib se pueden dispersar en medio vaso de agua no carbonatada. No deben usarse otros líquidos. El líquido también puede ser administrado a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía.</p> <p>Contraindicaciones: síndrome del QTc largo congénito, pacientes con un intervalo QTc por encima de 480 ms, uso concomitante con medicamentos que se sabe que prolongan también el intervalo QTc y/o inducen "Torsades de pointes", lactancia, hipersensibilidad</p> <p>Semivida de 19 días</p>	<p>COMETRIQ (cabozantinib) cápsulas y CABOMETRYX (cabozantinib) comprimidos no son bioequivalentes y no se deben intercambiar</p> <p>La seguridad y la eficacia de cabozantinib en pacientes menores de 18 años no se han establecido aún.</p> <p>Las cápsulas se deben tragar enteras y sin abrir.</p>
<p>* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs. tratamiento oral o subcutáneo, etc.</p> <p>** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.</p>			

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. *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>.
- ³ Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2024. Disponible en: https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf. (Acceso: marzo 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?sectionSE=L=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 Informe SEOM de evaluación de Selpercatinib (Retsevmo®) indicado como monoterapia para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con cáncer de tiroides avanzado con alteración molecular en el gen RET (fusión o mutación) y tras progresión a inhibidores multiquinasa. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_Selpercatinib_tiroides_avanzado_RET.pdf
- ⁷ Herrero-Ruiz A, Sánchez-Marcos AI, Martín-Almendra MA, García-Duque M, Beaulieu-Oriol LM, & Mories-Álvarez MT. Diagnóstico del carcinoma medular de tiroides. *Revista ORL* 2022;13(2), 181-192. <https://dx.doi.org/10.14201/orl.27141>
- ⁸ Grande E, Santamaría S, Capdevila J, et al. Consensus on management of advanced medullary thyroid carcinoma on behalf of the Working Group of Thyroid Cancer of the Spanish Society of Endocrinology (SEEN) and the Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors (GETHI). *Clin Transl Oncol* (2016) 18:769–775 <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1465-x>
- ⁹ Morales Martín G, Rodríguez Padilla AR, Escobresca Suárez I. Carcinoma medular de tiroides: consenso sobre diagnóstico, manejo y tratamiento. *Cir Andal*. 2020;31(3):236-41. DOI: 10.37351/2020313.4
- ¹⁰ Priya SR, Dravid CS, Digumarti R, Dandekar M. Targeted Therapy for Medullary Thyroid Cancer: A Review. *Front Oncol*. 2017 Oct 6;7:238. doi: 10.3389/fonc.2017.00238. PMID: 29057215; PMCID: PMC5635342.
- ¹¹ Ji JH, Oh YL, Hong M, Yun JW, Lee HW, Kim D, et al. Identification of Driving ALK Fusion Genes and Genomic Landscape of Medullary Thyroid Cancer. *PLoS Genet*. 2015; 11(8): e1005467.
- ¹² 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.
- ¹³ Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Domingues R, Santos JR, Cid MO, et al. Correlation of RET somatic mutations with clinicopathological features in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Br J Cancer*. 2009 Jun 2;100(11):1777-83. doi: 10.1038/sj.bjc.6605056.
- ¹⁴ Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, Cosci B, Romei C, Barollo S, et al. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid*. 2013 Jan;23(1):50-7.
- ¹⁵ Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Elsevier Ltd; 2017;31:335–47.
- ¹⁶ Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortora G, Vecchio G, et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res*. 2002;62:7284–90.
- ¹⁷ European Public Assessment Report (EPAR) de Retsevmo® (selpercatinib). Procedimiento n° EMEA/H/C/005375/II/0014/G. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/retsevmo-h-c-005375-ii-0014-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

- 18 Ficha técnica de Retsevmo® (selpercatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_es.pdf (Acceso marzo 2024).
- 19 EMA. Retsevmo - opinion on variation to marketing authorisation. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/retsevmo> (21 de marzo de 2024).
- 20 Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in *RET*-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 2020; 383(9):825-835. DOI: 10.1056/NEJMoa2005651.
- 21 Hadoux J, Elisei R, Brose MS, et al. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced *RET*-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(20):1851-1861. doi:10.1056/NEJMoa2309719
- 22 Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2340-66
- 23 ESMO-MCBS scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-227-1>
- 24 ESMO-MCBS scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-226-1>
- 25 Ficha técnica de Caprelsa® (vandetanib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information_es.pdf. (Acceso octubre 2022).
- 26 Ficha técnica de Cometriq® (cabozantinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cometriq-epar-product-information_es.pdf. (Acceso octubre 2022).
- 27 Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, et al. Selpercatinib in patients with *RET* fusión positive non-small-cell lung cancer: updated safety and efficacy from the registrational LIBRETTO-001 phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2023;41: 385-94.
- 28 Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3639-46.
- 29 Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30: 134-141.
- 30 Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3639-46.
- 31 Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30: 134-141.
- 32 Informe de Posicionamiento Terapéutico de Vandetanib (Caprelsa®) en el cáncer medular de tiroides PT/V1/15112013.1. Fecha de publicación: 22 de noviembre de 2013. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-vandetanib-caprelsa.pdf>.
- 33 Solomon B, Rischin D. Progress in molecular targeted therapy for thyroid cancer: vandetanib in medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 10. 30(2):119-21.
- 34 BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de ABRIL - 2024. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=705898>
- 35 Assessment Report for Cometriq® (cabozantinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002640/WC500163705.pdf.
- 36 Miles DR, Lacy SA, Wada DR, et al. Assessment of cabozantinib treatment on QT interval in a phase 3 study in medullary thyroid cancer: evaluation of indirect QT effects mediated through treatment-induced changes in serum electrolytes. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;80: 295-306.
- 37 Vodopivec DM, Hu MI. *RET* kinase inhibitors for *RET*-altered thyroid cancers. *Ther Adv Med Oncol*. 2022 Jun 21;14:17588359221101691. doi: 10.1177/17588359221101691.
- 38 European Public Assessment Report (EPAR) de Retsevmo® (selpercatinib). Procedimiento nº EMEA/H/C/005375/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf