

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT-93-2023/V1/12012023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pralsetinib (Gavreto®) en carcinoma no microcítico de pulmón avanzado con fusión del gen RET positiva

Fecha de publicación: 12/01/2023

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los tipos de cáncer más frecuente en los países desarrollados (1,2). En España las cifras estimadas para 2022 son de 30.948 nuevos casos de CP (de ellos, 22.316 en varones y 8.632 en mujeres) (1). En 2019 los fallecimientos por CP en España superaron los 22.000 (3). Más de la mitad de los casos de CP presentan metástasis al diagnóstico y una baja tasa de supervivencia a los 5 años (4).

Desde el punto de vista histológico la mayor parte de los casos (85%) son carcinomas no microcíticos (CPNM), de los que el adenocarcinoma es el más frecuente seguido del carcinoma escamoso (5, 6). Aproximadamente el 75% de los adenocarcinomas de pulmón albergan alteraciones genéticas que promueven la vía de señalización RTK/RAS/RAF, incluidos controladores como KRAS, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, NTRK y RET, entre otros (7, 8).

En el CPNM avanzado la decisión terapéutica se basa, entre otros aspectos, en la histología del tumor y el estudio de marcadores moleculares (EGFR, ALK, Ros1, MET, NTRK y BRAF) o PD-L1 como biomarcador predictivo de respuesta a la inmunoterapia (8). En los casos en que no existen dichas alteraciones moleculares y PD-L1 <50%, el tratamiento estándar es quimioterapia en combinación con inmunoterapia (10).

Entre los mencionados, existen otras alteraciones genéticas que funcionan como activadores oncogénicos. Uno de ellos es el gen RET (REarranged during Transfection), implicado en el desarrollo embrionario normal, habiéndose descrito varias alteraciones en diferentes tumores. En el CPNM se han descrito fusiones (reordenamientos) activadoras de este gen en el 1-2% de los casos (11). Estos reordenamientos se pueden producir con varios genes acompañantes (en el CPNM el más frecuente es KIF5B) e implican su activación, sintetizando una proteína de fusión con actividad tirosina-quinasa que mantiene activado de forma constitutiva el receptor codificado por RET (12). Los reordenamientos de RET son mutuamente excluyentes con el resto de mutaciones oncogénicas antes mencionadas.

Desde el punto de vista clínico estos tumores con activación de RET tienden a aparecer en personas más jóvenes, no fumadoras y a ser menos diferenciados (13) aunque estas características no deben limitar la realización de pruebas de detección. Estos tumores, igual que sucede con los CPNM en general, suelen diagnosticarse en estadios avanzados, presentan metástasis cerebrales con frecuencia (20-50% de

los casos) y su pronóstico es malo (14). En España se puede estimar su incidencia entre 250 y 500 casos al año.

El objetivo del tratamiento en estos casos es conseguir una mayor supervivencia y mejorar la calidad de vida del paciente.

El tratamiento de primera línea en el CPNM, incluyendo los tumores que albergan mutaciones genéticas, ha sido la quimioterapia a la que recientemente se ha añadido la inmunoterapia (inhibidores del eje PD1/PDL1). Tras esta primera línea, pemetrexed sólo en histología no escamosa y docetaxel, si no se han usado antes, pueden considerarse estándares de tratamiento. En ausencia de alteraciones moleculares tratables se podría utilizar inmunoterapia (si no se ha usado en la primera línea) o una segunda línea de quimioterapia en caso contrario. Cuando fueron descritos los reordenamientos de RET en el CPNM, se comenzaron a utilizar inhibidores multiquinasa (IMK) aunque sin indicación autorizada (cabozantinib, vandetanib) que presentaban cierta actividad frente a RET, aunque esa falta de especificidad se asociaba a una eficacia escasa y una mayor toxicidad (15).

Los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) de RET, han sido recientemente autorizados, selpercatinib tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino (16) y pralsetinib en primera línea y sucesivas, si no han recibido tratamiento previo con un inhibidor de RET (17). En la tabla I del anexo se muestran las posibles alternativas similares comparadas.

PRALSETINIB (GAVRETO®)

Pralsetinib (Gavreto®), es un inhibidor selectivo y potente de la tirosina-quinasa de RET, que ha recibido una autorización condicional, en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, con fusión RET positiva y no han sido tratados previamente con un inhibidor de RET. El tratamiento puede continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (17).

La presencia de la fusión del gen RET debe ser confirmada mediante un método validado antes de iniciar el tratamiento con pralsetinib.

La dosis inicial recomendada es de 400 mg de pralsetinib por vía oral una vez al día. Se puede considerar la interrupción del tratamiento con o sin reducción de la dosis para controlar las reacciones adversas según la gravedad y la manifestación

clínica. Se puede ajustar la dosis en reducciones de 100 mg hasta una dosis mínima de 100 mg una vez al día. Pralsetinib debe suspenderse permanentemente en pacientes que no pueden tolerar 100 mg por vía oral una vez al día.

La forma farmacéutica autorizada es cápsulas duras de 100 mg que se administran por vía oral con el estómago vacío.

Farmacología

Pralsetinib pertenece al grupo de agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, es un inhibidor del receptor de la tirosina quinasa (ITK) de RET.

Pralsetinib es un inhibidor potente de la proteína quinasa que se dirige selectivamente a las fusiones RET oncogénicas (KIF5B-RET y CCDC6-RET). En CPNM, las fusiones RET son uno de los principales impulsores oncogénicos. *In vitro*, pralsetinib inhibió varias fusiones de RET oncogénicas de manera más potente que las quinasas a concentraciones clínicamente relevantes (p. ej., selectividad de 81 veces sobre VEGFR2) (17).

Eficacia (17, 18, 19)

Los resultados de eficacia de pralsetinib provienen del ensayo clínico de fase I/II BLU-667-1101 (ARROW), multicéntrico, no aleatorizado, abierto, no controlado, multicohorte, en pacientes con tumores sólidos irreseccables con fusión RET positiva. Este ensayo consta de 2 partes, una fase de escalada de dosis (fase I) y una fase de expansión (fase II). La fase I de escalada de dosis se llevó a cabo para determinar la dosis máxima tolerada (DMT) y la dosis recomendada de pralsetinib para la fase II (RP2D). La Fase II de expansión de dosis evalúa la eficacia clínica de pralsetinib en 9 cohortes, en diferentes tumores con actividad de RET, fundamentalmente CPNM y carcinomas de tiroides. El ensayo está actualmente en curso.

El estudio ARROW reclutó, en cohortes separadas, pacientes con CPNM avanzado con fusión RET positiva que habían recibido quimioterapia previa basada en platino (cohorte 1) y pacientes que habían progresado a una terapia previa diferente a la terapia basada en platino o que no habían recibido tratamiento sistémico previo (cohorte 2). Se permitió la quimioterapia previa con platino en el entorno neoadyuvante y adyuvante si la última dosis de platino fue en los 4 meses previos a la primera dosis de pralsetinib.

En las cohortes con CPNM se incluyeron pacientes con tumor localmente avanzado o metastásico no resecable, con enfermedad medible según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1 y con reordenamientos en el gen RET determinados mediante pruebas locales de hibridación *in situ* (FISH) o secuenciación de próxima generación (NGS), con buen estado general, estado funcional ECOG de 0-1, sin alteraciones funcionales y QTc<470msec en el electrocardiograma (ECG). Se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas y pacientes en

tratamiento con corticoides en las 2 semanas previas. Se excluyeron del estudio los pacientes con una mutación conductora conocida distinta de las fusiones RET, pacientes con antecedentes de síndrome de QT prolongado o *Torsades de pointes* o antecedentes familiares de síndrome de QT prolongado, neumonitis clínicamente sintomática y cualquier condición médica previa o en curso clínicamente significativa. También se excluyeron del estudio los pacientes con metástasis cerebrales activas o que requirieran dosis crecientes de corticoides para controlar la enfermedad en el SNC, así como pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) clínicamente sintomática o neumonitis intersticial, incluida la neumonitis por radiación y pacientes en tratamiento previo con un inhibidor selectivo de RET.

En la fase I del ensayo ARROW, los pacientes recibieron pralsetinib por vía oral dosis de 30-600, mg una vez al día o bien dosis de 100 mg dos veces al día o de 200 mg por la mañana y 100 mg por la noche. En la fase II, todos los pacientes recibieron la dosis recomendada de pralsetinib de 400 mg una vez al día.

En la fase II se permitieron modificaciones de la dosis de pralsetinib, reducciones de 100 mg en caso de efectos adversos (EA) de grado ≥ 3 , hasta una dosis mínima de 100 mg/día o suspensión temporal de pralsetinib por EA que podía ser de hasta 4 semanas. El tratamiento debía suspenderse en aquellos pacientes que no tolerasen la dosis mínima de pralsetinib de 100 mg/día.

El tratamiento se administró de forma continuada, en ciclos de 28 días y se mantuvo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes con progresión documentada de la enfermedad podían continuar en tratamiento con pralsetinib, si, en opinión del investigador, el paciente continuaba beneficiándose del tratamiento.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población con intención de tratar (ITT).

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 según lo evaluado por un comité central de revisión independiente enmascarado (CRIE). Las principales variables secundarias de eficacia evaluadas por el CRIE fueron la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP) o tiempo hasta la progresión, la tasa de beneficio clínico (TBC), la supervivencia global (SG) y tasa de control de la enfermedad (TCE) y parámetros de seguridad. Como variables exploratorias, identificar nuevos biomarcadores sanguíneos y de tejido tumoral y calidad de vida (CdV).

La TBC se definió como la tasa de RC o RP o enfermedad estable (EE) al menos 16 semanas desde la fecha de la primera dosis. La TCE como la proporción de pacientes con RC/RP o EE confirmada, según criterios RECIST v1.1.

A fecha de corte de datos de 06 de noviembre de 2020, continuaban en el estudio el 53,2% de los pacientes que habían recibido tratamiento sistémico previo, el 51,5% de los pacientes que habían recibido un tratamiento previo basado en platino y el 62,7% de los pacientes que no

habían recibido tratamiento previo. Suspendieron el tratamiento del estudio el 54,4%, el 55,9% y el 49,3%, respectivamente, siendo la razón principal para suspender el tratamiento la progresión de la enfermedad (32,3% vs. 31,6% vs. 30,7%, respectivamente), y el 16,5%, 17,6% y 10,7%, respectivamente lo suspendieron por efectos adversos relacionados con el tratamiento (EART). El fallecimiento del paciente fue la razón principal para la retirada del estudio en todos los grupos de tratamiento, 27,2%, 27,9% y 16,0% de los pacientes que habían recibido tratamiento sistémico previo, terapia basada en platino y que no habían recibido tratamiento previo, respectivamente.

Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales cada 8 semanas.

Los resultados de eficacia proceden de 233 pacientes con CPNM con reordenamiento en RET de la fase I (aumento de la dosis) y fase II (cohortes 1 y 2) que recibieron pralsetinib 400 mg/día. De estos, 158 (67,8%) habían recibido tratamiento previo (136 (58,4%) quimioterapia con platino y 22 (9,4%) tratamiento sistémico sin platino), mientras que 75 (32,2%) no habían recibido tratamiento previo. A fecha de corte de datos de 6 de noviembre de 2020, la mediana de seguimiento fue de 17,1 meses y el 75,5% censuras.

Cuarenta y un pacientes con CPNM evaluados para la eficacia, tenían al menos una desviación importante del protocolo, de los cuales 20 (48,8%) pacientes eran de la cohorte 1, si bien, la mayoría de las desviaciones fueron de procedimiento, por lo que es probable que no hayan tenido un impacto significativo en los resultados de eficacia.

Las características basales de los pacientes incluidos en las cohortes de interés se muestran en la tabla 1.

Los resultados de las variables principales de eficacia del estudio ARROW en pacientes con CPNM con reordenamiento en RET se muestran en la tabla II del anexo. A continuación, se muestran los resultados de eficacia en pacientes que no recibieron tratamiento sistémico previo primero y de los pacientes que recibieron tratamiento en otro apartado.

Tabla 1: Datos demográficos de los pacientes con CPNM con reordenamiento en RET tratados con 400 mg una vez al día (población de eficacia)

Datos	Población global cohortes 1 y 2 N=233 (100%)	Pacientes con TTO sistémico previo N=158 (67,8%)	Pacientes con TTO basado en platino previo N=136 (58,4%)	Pacientes sin TTO sistémico previo N=75 (32,2%)
Edad (años) mediana (mín, máx)	60 (26, 87)	59,5 (26, 85)	59 (26, 85)	63 (30, 87)
≥65 años (%)	37,8	34,2	33,8	45,3
Mujer/Hombre	52,4/47,6	54,4/45,6	52,2/47,8	48/52
No fumador/Exfumador (%)	62,2/33,5	65,8/31,6	63,2/34,6	54,7/37,3
ECOG 0/1 (%)	33,5/63,9	29,7/67,1	27,2/69,1	41,3/57,3
Raza asiática (%)	39,5	47,5	51,5	22,7
Metástasis SNC previas (%)	37,3	39,2	39,7	33,3
Histología adenocarcinoma (%)	96,1	94,9	96,3	98,7
TNM Estadio IV (%)	97,4	97,5	97,1	97,3
Gen de fusión (%)				
KIF5B-RET	70,4	72,2	72,1	66,7
CCDC6-RET	17,6	17,7	17,6	17,3

Abreviaturas: CPNM= cáncer de pulmón no microcítico; RET= rearranged during transfection; SNC= sistema nervioso central; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; TNM= sistema de estadificación del tumor; TTO= tratamiento; max= máximo; min= mínimo.

Fecha corte datos: 06 Noviembre 2020.

Pacientes con CPNM con reordenamientos en RET que no habían recibido tratamiento previo (primera línea)

En el estudio ARROW se incluyeron 75 (32,2%) pacientes con CPNM con reordenamientos en RET que no habían recibido tratamiento sistémico previo y que recibieron pralsetinib 400 mg/día, el 21,3% de los pacientes recibieron radioterapia previa. Las características basales de estos pacientes se muestran en la tabla 1 y los resultados de las principales variables de eficacia a fecha de corte de datos de 6 de noviembre de 2020 se muestran en la tabla 2. La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 1,81 meses, correspondiente a la primera evaluación radiológica.

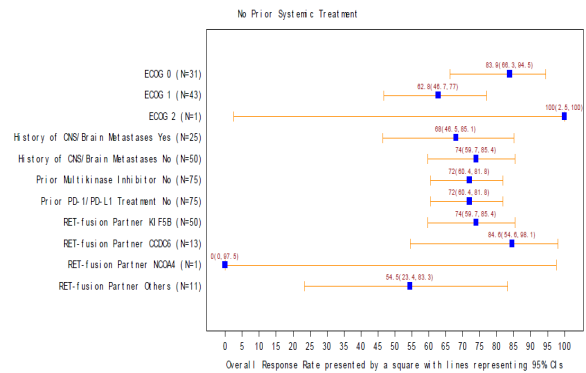
Tabla 2. Datos de eficacia del estudio ARROW en pacientes con CPNM con reordenamiento en RET que no han recibido tratamiento previo, tratados con prasetinib 400mg/día (fecha corte de datos 6 noviembre 2020)

Variable evaluada en el estudio ARROW	Pacientes sin tratamiento sistémico previo (N=75)	Total pacientes con CPNM con fusión RET (N=233) ^(a)
Tasa de respuesta global (TRG) evaluada por CRIE n, (%) (IC 95%)	54 (72,0) (60,4, 81,8)	150 (64,4) (57,9, 70,5)
RC, n (%)	4 (5,3)	11 (4,7)
RP, n (%)	50 (66,7)	139 (59,7)
PE, n (%)	5 (6,7)	13 (5,6)
EE, n (%)	14 (18,7)	61 (26,2)
No evaluable, n (%)	2 (2,7)	9 (3,9)
Tasa de beneficio clínico (TBC) n (%) (IC 95%)	60 (80,0) (69,2-88,4)	178 (76,4) (70,4-81,7)
Tasa control de la enfermedad (TCE) n (%) (IC 95%)	68 (90,7) (81,7-96,2)	211 (90,6) (86,1-94,0)
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	13,0 (9,1; -)	16,4 (11,0-24,1)
Tasa de SLP a 12 meses, KM (IC 95%)	52,6 (37,7-67,5)	56,0 (48,9-63,1)
Mediana de SG, meses (IC 95%)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Tasa de SG a 12 meses, KM, (IC95%)	82,3 (71,9-92,8)	76,0 (69,9-82,0)
Pacientes con respuesta	N=54	N=150
Mediana de DR en meses (IC 95%)	NA (9,0, NA)	22,3 (14,7-NA)

Abreviaturas: CRIE= revisión central independiente enmascarada, CPNM= cáncer de pulmón no microcítico; IC= intervalo de confianza; TRG= tasa de respuesta global; RC= respuesta completa; RP= respuesta parcial; PE= progresión de la enfermedad; EE= enfermedad estable; TBC= tasa de beneficio clínico; DR= duración de la respuesta; SLP= supervivencia libre de progresión; SG= supervivencia global; NA= no alcanzada; KM= Kaplan-Meier.

Los análisis de subgrupos no tuvieron poder estadístico y deben interpretarse con cautela dada su naturaleza exploratoria. El Forest-Plot del análisis de subgrupos de la TRG en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo se muestra en la figura 1.

Figura 1. Forest Plot del análisis de subgrupos para la variable principal tasa de respuesta global (TRG) en los pacientes con CPNM con reordenamiento en RET que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad y recibieron pralsetinib 400 mg/día (población de eficacia)



Abreviaturas: CPNM= cáncer de pulmón no microcítico; TRG= tasa de respuesta global; CNS= central nervous system; ECOG= eastern cooperative oncology group; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = overall response rate; QD = once daily; RET= rearranged during transfection.
Fecha corte datos: 06 Noviembre 2020.

Pacientes con CPNM con reordenamientos en RET que habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad (segunda línea)

En el ensayo ARROW se incluyeron 158 (67,8%) pacientes con CPNM con reordenamientos en RET que habían recibido tratamiento sistémico previo y recibieron pralsetinib 400 mg/día, 136 (58,4%) pacientes habían recibido tratamiento previo con platinos. Los pacientes que habían recibido tratamiento sistémico previo (N = 158), recibieron una mediana de 2 líneas previas (rango: 1-8), además de la quimioterapia a base de platino (86,1%), el 43,7% recibió inhibidores de PD-1/PD-L1, el 27,8% inhibidores multiquinasa (IMK) y el 46,8% recibió radioterapia previa.

Tabla 3. Datos de eficacia del estudio ARROW en pacientes con CPNM con reordenamiento en RET que han recibido tratamiento previo, tratados con praseltinib 400 mg/día (fecha corte de datos 6 noviembre 2020)

Variable evaluada en el estudio ARROW	Pacientes con CPNM RET+ con TTO sistémico previo (N=158)	Pacientes con CPNM RET+ con tratamiento previo basado en quimioterapia basada en platinos (N=136)	Pacientes con CPNM RET+ con tratamiento sistémico previo SIN platinos (N=22)
TRG por CRIE n, (%)(IC 95%)	96 (60,8) (52,7-68,4)	80 (58,8) (50,1-67,2)	16 (72,7) 49,8-89,3)
RC n (%)	7 (4,4)	7 (5,1)	0
RP, n (%)	89 (56,3)	73 (53,7)	16 (72,7)
PE, n (%)	8 (5,1)	6 (4,4)	2 (9,1)
EE, n (%)	47 (29,7)	43 (31,6)	4 (18,2)
No evaluable	7 (4,4)	7 (5,1)	0
TBC, n (%) (IC 95%)	118 (74,7) (67,2-81,3)	101 (74,3) (66,1-81,4)	17 (77,3) (54,6-92,2)
TCE, n (%) (IC 95%)	143 (90,5) (84,8-94,6)	123 (90,4) (84,2-94,8)	20 (90,9) (70,8-98,9)
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	16,4 (10,7-24,1)	16,5 (10,5; 24,1)	12,8 (9,1, NA)
Tasa de SLP a los 12 meses, KM (IC95%)	56,3 (48,0-64,5)	56,7 (47,9-65,6)	52,1 (28,5-75,7)
Mediana de SG, meses (IC 95%)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
Tasa de SG a los 12 meses, KM (IC95%)	72,5 (64,9-80,0)	72,4 (64,3-80,5)	73,1 (52,6-93,5)
Pacientes con respuesta	N=96	N=80	N=16
Mediana de DR, meses (IC 95%)	22,3 (15,1; NA)	22,3 (15,1, NA)	NA (9,2, NA)

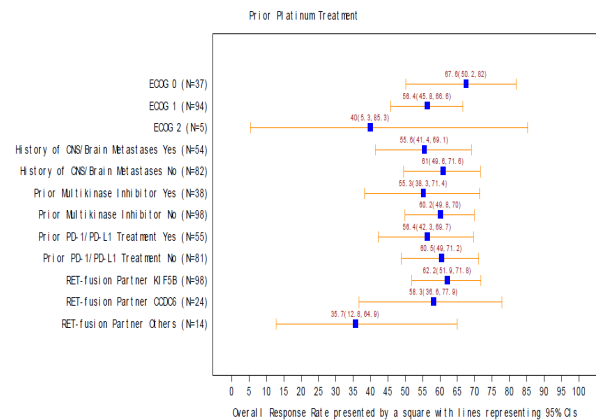
Abreviaturas: CPNM= cáncer de pulmón no microcítico; CRIE= comité central de revisión independiente; SNC= sistema nervioso central; ECOG= eastern cooperative oncology group; TRG = tasa de respuesta global; SLP= supervivencia libre de progresión; SG= supervivencia global; RET= rearranged during transfection; RC= respuesta completa; RP= respuesta parcial; PE=progresión de la enfermedad; EE= enfermedad estable; TBC= tasa de beneficio clínico; TCE= tasa de control de la enfermedad; DR= duración de la respuesta; NA= no alcanzada; IC= intervalo de confianza.
Fecha corte datos: 06 Noviembre 2020.

En la fecha de corte de datos no se había alcanzado la mediana de la SG, en los pacientes que habían recibido tratamiento sistémico previo, con un 28,5% de eventos.

Los análisis de subgrupos no tuvieron poder estadístico y deben interpretarse con cautela dada su naturaleza exploratoria y no comparativa. El Forest-Plot del análisis de subgrupos de la TRG en los pacientes que habían

recibido tratamiento previo con quimioterapia basada en platinos se muestra en la figura 2.

Figura 2. Forest Plot del análisis de subgrupos para la variable principal tasa de respuesta global (TRG) en los pacientes con CPNM con reordenamiento en RET que recibieron quimioterapia basada en platino previa y praseltinib 400 mg/día (población de eficacia)



Abbreviations: CNS= central nervous system; ECOG= eastern cooperative oncology group; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = overall response rate; QD = once daily; RET= rearranged during transfection. **Data cut-off date:** 06 November 2020. **Enrolment cut-off date:** 22 May 2020.

Para los 55 pacientes que recibieron una terapia anti-PD-1 o anti-PD-L1, de forma secuencial o concurrente con quimioterapia basada en platino, la TRG de un análisis de subgrupos exploratorio fue del 56,4% (IC del 95%: 42,3, 69,7) y no se alcanzó la mediana de DR (IC del 95%: 11,3, NE).

En cuanto a las tasas de respuesta según el gen acompañante en la fusión, no se observaron diferencias relevantes en eficacia en pacientes con un gen de fusión KIF5B o CCDC6. Las tasas de respuesta por CRIE fueron del 67,7% (IC del 95%: 59,9, 74,8) en 164 pacientes con gen de fusión KIF5B y del 68,3% (IC del 95%: 51,9, 81,9) en 41 pacientes con un gen de fusión CCDC6. Estas respuestas fueron independientes de haber recibido previamente inhibidores PD1/PDL1 o IMK. Sin embargo, la TRG en pacientes cuyos tumores tenían genes de fusión de RET diferentes a KIF5B o CCDC6 (25 pacientes de 211 que habían recibido tratamiento previo con platino) fue muy inferior (12%) (18).

Metástasis cerebrales

En los pacientes con metástasis cerebrales, la TRO intracraneal evaluada por CRIE fue del 70,0% (IC del 95%: 34,8; 93,3) en 10 pacientes evaluables para la respuesta con metástasis cerebrales al inicio del estudio, incluidos 3 (30%) pacientes con una RC. Ninguno de estos 10 sufrió progresión de la enfermedad. En la tabla 4 se muestran los

resultados de las principales variables de eficacia para los pacientes con metástasis cerebrales.

Tabla 4. Resultados de la variable tasa de mejor respuesta del SNC, por revisión radiológica centralizada según criterios RECIST v1.1 (Población evaluable de respuesta - con CPNM con reordenamientos en RET y metástasis cerebrales que recibieron pralsetinib 400 mg (fecha de corte de datos: 06 noviembre 2020)

Variable evaluada en el estudio ARROW	Pacientes sin TTO previo (N=1)	Pacientes con TTO sistémico previo (N=10)	Pacientes con TTO previo con platinos (N=9)
MRG por CRIE			
RC, n (%)	1 (100%)	3 (30)	2 (22,2)
RP, n (%)	0	4 (40)	4 (44,4)
EE, n (%)	0	3 (30)	3 (33,3)
PE, n (%)	0	0	0
No evaluable	0	0	0
TRG porCRIEn, (%)			
TRG, n (%)	1 (100)	7 (70)	6 (66,7)
(IC 95%)	(2,5-100)	(34,8-93,3)	(29,9-92,5)
TBC, n (%)			
TBC, n (%)	1 (100)	8 (80)	7 (77,8)
(IC 95%)	(2,5-100)	(44,4-97,5)	(40,0-97,2)
TCE, n (%)			
TCE, n (%)	1 (100)	10 (100)	9 (100)
(IC 95%)	(2,5-100)	(69,2-100)	(66,4-100)

Abreviaturas: TTO= tratamiento; CPNM= cáncer de pulmón no microcítico; CRIE= comité central de revisión independiente enmascarado; SNC= sistema nervioso central; TRO = tasa de respuesta objetiva; RET= rearranged during transfection; TRG= tasa de respuesta global; RC= respuesta completa; RP= respuesta parcial; PE= progresión de la enfermedad; EE= enfermedad estable; TBC= tasa de beneficio clínico; TCE= tasa de control de la enfermedad; MRG= mejor respuesta global; TBC= tasa de beneficio clínico; TCE= tasa de control de la enfermedad.
Fecha corte datos: 06 Noviembre 2020.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Las principales limitaciones relacionadas con la eficacia de pralsetinib se deben al carácter no controlado del ensayo que impide conocer el beneficio que aporta frente a las opciones actuales, especialmente en las variables con mayor relevancia clínica (SLP, SG). Además es inherente a los ensayos de un solo brazo que la selección de los pacientes podría afectar a la magnitud de la TRO y la SLP.

Por otra parte, la inmadurez de los datos para algunos resultados relevantes crea incertidumbres sobre el beneficio real del tratamiento, especialmente en variables clínicamente relevantes, como la SLP y SG, variables secundarias en este estudio. La elección de una variable intermedia (TRO) como variable principal también supone una limitación.

Aunque la elegibilidad del estudio requería una enfermedad medible al inicio por la evaluación por el investigador, esto no se confirmó en la revisión de CRIE en todos los casos, por lo que los pacientes no evaluados con una enfermedad medible no fueron elegibles para una evaluación de RP por criterios RECIST 1.1.

Los datos de eficacia de pralsetinib en la indicación evaluada, proceden de un número reducido de pacientes (233 pacientes con CPNM con reordenamiento en RET),

con escaso seguimiento y no permite un análisis de subgrupos sólido. No se dispone de datos de seguridad a largo plazo y los que disponemos provienen de un número reducido de pacientes, y la falta de comparador dificulta caracterizar el perfil de seguridad de pralsetinib. Si bien, las tasas de respuesta y duración de la respuesta obtenidas hasta ahora con pralsetinib sugieren un beneficio frente a sus alternativas (inmunoterapia +/- quimioterapia).

Están pendientes datos adicionales del estudio ARROW que podrán aportar mayor información de la eficacia y del perfil de seguridad de pralsetinib en pacientes con CPNM con reordenamiento en RET. También está previsto que se presenten los resultados de un estudio de fase III, multicéntrico, controlado, aleatorizado y abierto en pacientes con CPNM metastásico y reordenamiento en RET que no han recibido tratamiento sistémico previo (AcceleRET - BLU-667-2303), en el que se evalúa la eficacia de pralsetinib en comparación con un régimen de quimioterapia basado en platino a elección del investigador.

Evaluaciones por otros organismos

La FDA aprobó en septiembre de 2020 pralsetinib en esta indicación bajo aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta tumoral y la durabilidad de la respuesta también con un ensayo Fase I/II (20).

Para pralsetinib en la indicación evaluada, el NICE ha iniciado un informe [ID3875] que se encuentra en elaboración [GID-TA10770] (21).

El informe de evaluación del IQWiG considera que pralsetinib no ha probado un beneficio clínico añadido en las indicaciones evaluadas: pacientes adultos con CPNM fusión RET positiva en primera línea (expresión PD-L1 < y ≥50%) y tras una primera línea (bien con un anticuerpo anti PD-1/PD-L1 en monoterapia, bien con quimioterapia citotóxica o bien con un anticuerpo anti PD-1/PD-L1 en combinación con quimioterapia basada en platino o en terapia secuencial con ésta) (22).

Seguridad

Los datos de seguridad de pralsetinib 400 mg administrado una vez al día proceden del estudio BLU-667-1101 (ARROW) actualizados a fecha de corte de datos de 6 de noviembre de 2020 (528 pacientes con cualquier tipo tumor y 281 pacientes con CPNM).

En los 281 pacientes con CPNM y reordenamientos en RET, la mediana de exposición al tratamiento con pralsetinib fue de 7,89 meses (rango: 0,3-28,4), con una mediana de intensidad de dosis relativa del 92,1%. El 99,3% de los pacientes presentaron algún EA y en el 94,0% estuvieron relacionados con el tratamiento (EART). El 75,4% de los pacientes presentaron EA de grado ≥ 3, un 55,2% EA grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento y en el 59,1% fueron EA graves (EAG), 24,6% EAG relacionados con el tratamiento. Se informaron 35 muertes (12,5%) por EA y en 2 pacientes (<1%) se relacionaron con pralsetinib. Un 67,6% de los pacientes tuvieron que interrumpir el

tratamiento por EA, en un 44,8% se redujo la dosis por EA, en el 19,6% se suspendió el tratamiento por EA y en el 3,6% lo suspendió por progresión de la enfermedad.

Los EA más frecuentes con pralsetinib (> 20%) fueron anemia (45,9%), elevación de las transaminasas (44,8% aspartato aminotransferasa (AST) y 32,7% alanina aminotransferasa (ALT)), estreñimiento (42%), hipertensión (34,2%), descenso del recuento de neutrófilos (28,8%), pirexia (25,6%), leucopenia (25,6%), diarrea (24,9%), fatiga (23,8%), tos (23,1%), elevación de creatinina sérica (22,1%) y neutropenia (21,7%).

Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes (>5%) fueron: anemia (16,4%), hipertensión (16%), disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia (12,8% y 10,7%, respectivamente), neumonía (9,6%), hipofosfatemia (7,1%), linfopenia, disminución del recuento de linfocitos y leucocitos (6%, 5% y 5,3%, respectivamente), elevación de la creatinina fosfoquinasa (CPK) sérica (6,8%) y elevación de las transaminasas (5,3% AST y 3,2% ALT).

Los EAG que se produjeron con mayor frecuencia fueron neumonía (11,7%), neumonitis (4,6%), anemia (3,2%), sepsis y pirexia (2,8% cada uno), disnea, infección del tracto urinario y efusión pleural (2,1% cada uno).

Los EA de especial interés (EAEI) fueron neumonitis, hipertensión y hepatotoxicidad, que junto a la elevación de las transaminasas son riesgos importantes identificados con pralsetinib. Las infecciones son un riesgo potencial importante con pralsetinib, así como la prolongación del intervalo QT. En los pacientes con CPNM y reordenamiento en RET (n=281) un 12,8% de los pacientes presentó neumonitis (5,3% graves), un 34,5% hipertensión (1,4% graves), un 49,1% elevación de las transaminasas, aunque fueron graves en $\leq 1,1\%$ de los pacientes, un 19,6% hemorragias (principalmente epistaxis en el 5% de los pacientes, graves <1%) y un 5,3% de los pacientes presentaron prolongación del intervalo QT del ECG (graves en <1% de los pacientes). Los EAEI que llevaron a suspender el tratamiento con pralsetinib fueron neumonitis (2,5%), hipertensión (<1%) y hemorragias (<1%).

A pesar de la incidencia y gravedad de la hepatotoxicidad, no se comunicaron casos que cumplieran criterios de la ley de Hy.

Se comunicaron 35 muertes (12,5%) por EA con pralsetinib en la población con CPNM y fusión RET positiva y 14 (5%) por progresión de la enfermedad. En la población global de pacientes incluida en el estudio (n=528) se comunicaron 66 muertes (12,5%) por EA y en 32 (6,1%) fue por progresión de la enfermedad. Hubo 6 pacientes (1,1%) que fallecieron por EA relacionados con el tratamiento según lo comunicado por el investigador (rabdomiólisis, neumonía, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonitis, y en un paciente la causa de la muerte fue desconocida y en otro paciente la causa fue multifactorial). La principal causa de muerte por EA en los pacientes con CPNM con reordenamiento en RET fue la neumonía (1,4%, 4 pacientes).

En general, en los pacientes de edad avanzada con CPNM y reordenamiento en RET se informaron más reacciones adversas de grado ≥ 3 en comparación con los pacientes más jóvenes, (87,1% en ≥ 65 años vs. 72,3% en <65 años), así como suspensión del tratamiento por EA (25,8% vs. 13,4%, respectivamente). Se comunicaron mayor número de EA en pacientes ≥ 75 años (n=22/233), aunque numéricamente son pocos para extraer conclusiones.

Los datos de seguridad de pralsetinib en la población con cualquier tipo de tumor (n=528 pacientes) fueron similares a los de la población con CPNM RET+ (n=281).

En relación a los cambios en el ECG en los 528 pacientes que recibieron pralsetinib 400 mg/día se identificaron un total de 45 eventos en 41 pacientes (7,8%), fueron EAG en 5 pacientes (<1%), EA de grado 3 en 11 pacientes (2,1%) y no se informaron EA de grado 4 o 5. Seis pacientes (1,1%) interrumpieron temporalmente el tratamiento, ninguno provocó la suspensión permanente del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con pralsetinib, el intervalo QTc debe ser ≤ 470 ms y los electrolitos séricos deben encontrarse dentro del rango de la normalidad. La hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deben corregirse tanto antes como durante el tratamiento con pralsetinib.

Interacciones: Debe evitarse el uso concomitante de pralsetinib con inhibidores potentes de CYP3A o con inhibidores de Pgp e inhibidores potentes de CYP3A4 combinados. Si no puede evitarse el uso concomitante de un inhibidor de CYP3A moderado, la dosis inicial del pralsetinib debe reducirse. También debe evitarse el uso concomitante de pralsetinib con inductores potentes de CYP3A ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de pralsetinib. Si no puede evitarse el uso concomitante de un inductor de CYP3A, habrá que aumentar la dosis de pralsetinib (17).

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (23) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, para pralsetinib con el tratamiento estándar, se aplicaría el formulario 3 versión 1.1 (estudios de un solo brazo, enfermedades con necesidades no cubiertas y con TRO o SLP como variables primarias de eficacia). Hay que tener en cuenta que la valoración sistemática del beneficio clínico en ensayos de un solo brazo es muy poco fiable, ya que no puede valorar realmente el beneficio sobre el tratamiento habitual. En la escala de beneficio clínico ESMO-MCBS se obtiene una puntuación de "3" (24, 25) en las dos indicaciones autorizadas (en pacientes sin tratamiento previo y en pacientes que han recibido un tratamiento previo). Los niveles 4 y 5 de esta escala de 5 puntos corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico, en tanto que los niveles 1-3 beneficio clínico de no relevante a moderada.

Pralsetinib ha mostrado unas tasas de respuesta elevadas, no alcanzadas con las alternativas basadas en quimioterapia

y/o inmunoterapia. No existen comparaciones directas ni es posible realizar comparaciones indirectas ajustadas debido al diseño del estudio. Los estudios con quimioterapia y/o inmunoterapia en esta indicación muestran resultados de SLP y SG inferiores, pero no es posible saber si las poblaciones son comparables. Por tanto, la ausencia de un grupo comparador y la inmadurez de los datos no permite extraer conclusiones sobre el beneficio que podría aportar en términos de SLP o SG frente a estas alternativas, ni frente a selpercatinib, ni en primera ni en posteriores líneas de tratamiento.

Actualmente está autorizado selpercatinib para la indicación de segunda o posteriores líneas en el grupo de pacientes con CPNM y reordenamientos de RET. No existen ensayos comparativos frente a selpercatinib. Se desconoce si es mejor tratar en primera línea con pralsetinib o esperar a una segunda línea tras inmunoterapia y/o quimioterapia con selpercatinib o pralsetinib. No se dispone de ensayos comparativos de pralsetinib frente a selpercatinib. Los ensayos de ambos fármacos presentan limitaciones similares y no es posible considerar superioridad de un fármaco sobre otro en pacientes pretratados.

DISCUSIÓN

Hasta ahora, los pacientes con CPNM con reordenamiento en RET recibían el estándar de tratamiento de pacientes con CPNM que no tienen una mutación conductora (14). El tratamiento sistémico estándar de primera línea para pacientes con CPNM avanzado no reseca que carece de una mutación conductora es la quimioterapia citotóxica basada en platino y/o inmunoterapia con inhibidor del punto de control PD1/PD-L1, aunque con un beneficio limitado en pacientes con reordenamiento RET (15, 26). En pacientes con CPNM avanzado o metastásico que no son susceptibles de recibir terapia dirigida, la primera línea de tratamiento puede ser pembrolizumab si la expresión de PDL1 es superior al 50% o bien quimioterapia más inmunoterapia cuando PDL1 sea inferior al 50%. Como segunda línea, quimioterapia basada en platino en el primer caso o docetaxel (en monoterapia o junto con nintedanib) en el segundo (10). En el caso de que no se hubiera utilizado inmunoterapia en primera línea, cada vez menos probable, el uso de un inhibidor PD1/PDL1 sería la opción más recomendable en segunda línea. El beneficio de una segunda línea de quimioterapia tras una primera línea con quimioterapia basada en platino e inmunoterapia es escaso. No existen ensayos que demuestran el beneficio de la quimioterapia en esta situación. Docetaxel, asociado o no a nintedanib es la opción recomendada en CPNM no escamoso. Existe muy escasa evidencia para cuantificar la eficacia de estos tratamientos, específicamente en pacientes con reordenamientos en RET (27).

Recientemente ha sido autorizado, aunque todavía no está comercializado, selpercatinib (ITK de RET) en monoterapia para pacientes con CPNM avanzado, que presentan reordenamientos de RET y requieran tratamiento sistémico tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o

quimioterapia basada en platino (16). Si bien, en la actualidad, no existe un tratamiento estándar de segunda línea para el CPNM avanzado con reordenamiento de RET. Las alternativas empleadas tienen un beneficio limitado, con tasas de respuestas entre el 5-25% y no está claro si el tratamiento previo, con quimioterapia o con inmunoterapia, puede condicionar la respuesta en segunda línea.

Pralsetinib ha recibido una autorización de comercialización condicional en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con fusión del gen RET positiva no tratados previamente con un inhibidor RET que requieren terapia sistémica después de un tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia a base de platino o en aquellos que no han recibido tratamiento previo. Los datos clínicos que respaldan la autorización provienen de un ensayo clínico de fase I/II (ARROW) de un solo brazo, abierto, que incluyó pacientes con diferentes tumores (18). La TRG evaluada por un CRIE (variable primaria) fue del 72% (5,3% RC) en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo y del 58,8% (5,1% RC), en aquellos que habían recibido quimioterapia basada en platino previa y la mediana de DR (variable secundaria) no se había alcanzado en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo y fue de 22,3 meses, en los que habían recibido quimioterapia basada en platinos. Estas respuestas fueron independientes de haber recibido previamente inhibidores PD1/PDL1 o IMK, también fueron independientes del gen acompañante en la fusión (KIF5B o CCDC6) (18).

La mediana de la SLP (variable secundaria) fue de 13 y 16,5 meses, para los pacientes que no habían recibido tratamiento previo y para los que habían recibido quimioterapia basada en platino, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la primera respuesta fue similar, en torno a los 1,8 meses. La mediana de SG no se había alcanzado en el momento del corte de datos, tras una mediana de seguimiento de 17,1 meses, en ninguna de las poblaciones de pacientes estudiadas, con tasas de supervivencia a los 12 meses estimadas por KM del 82,3% y 72,4%, en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que habían recibido quimioterapia basada en platino, respectivamente.

De los 87 pacientes con metástasis cerebrales, la TRO intracraneal evaluada por CRIE fue del 70,0% (IC del 95%: 34,8; 93,3) en 10 pacientes evaluables para la respuesta con metástasis cerebrales al inicio del estudio, incluidos 3 (30%) pacientes con una RC.

Por el momento, no se dispone de datos de los cuestionarios de calidad de vida (variable exploratoria) en los pacientes del estudio.

Las variables del estudio ARROW (primarias y secundarias), se consideran apropiadas para determinar la eficacia y seguridad de pralsetinib. La TRG y la DR, evaluadas por un CRIE, son medidas aceptables de actividad antitumoral para un ITK en un ensayo de fase I/II. Si bien, la ausencia de comparador y el uso de una variable subrogada como variable principal de eficacia (TRG) son limitaciones para conocer el beneficio clínico. Asimismo, hay que tener en cuenta que los datos de eficacia proceden

de un estudio de fase I/II que deberían confirmarse en estudios de fase III. Aunque el número de pacientes incluidos en el ensayo ARROW es reducido, se podría considerar adecuado dada la rareza de la enfermedad (1% de los CPNM no escamosos). Las características de los pacientes analizados son representativas de lo que es esperable en pacientes con CPNM avanzado con este tipo de reordenamiento.

En cuanto al perfil de seguridad de pralsetinib, para la población global de seguridad con diferentes tipos de tumores (N = 528) a fecha de corte de datos del 6 de noviembre de 2020, las tasas de reducción de dosis y suspensión del tratamiento debido a EA relacionados con el tratamiento fueron bajas, sin embargo, los EA relacionados con el tratamiento fueron altos, así como los EA EI. Casi todos los pacientes presentaron algún tipo de EA. Casi tres cuartas partes de los pacientes presentaban EA de grado ≥ 3 (55,2% EA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento) y el 54,5% EAG (24,6% EAG relacionados con el tratamiento). La proporción de pacientes que experimentaron EA de grado ≥ 3 son similares a los de otros estudios recientes en CPNM avanzado (28, 29). El 68,8% de los pacientes precisaron interrupciones de la dosis, el 45,3% reducciones de la dosis y el 17,2% interrumpió el tratamiento de forma permanente, lo que parece indicar una baja tolerancia al fármaco. Los EA más frecuentes que llevaron a interrupciones permanentes del tratamiento fueron neumonitis, neumonía y sepsis. Las interrupciones y/o reducciones de dosis se debieron con mayor frecuencia a neutropenia/disminución del recuento de neutrófilos, anemia y neumonitis (18).

Los EA EI fueron la neumonitis, hipertensión y hepatotoxicidad. Se han notificado casos graves, potencialmente mortales o mortales de neumonitis/EPI en pacientes que recibieron pralsetinib en los ensayos clínicos. También se debe prestar especial atención a la posibilidad de hemorragias ya que pueden producirse acontecimientos hemorrágicos graves (19,6% en pacientes con CPNM y reordenamiento en RET), incluso mortales con pralsetinib, a la prolongación del intervalo QT ($< 1\%$ fueron graves) especialmente si existen factores de riesgo asociados. Los EAG relacionados con pralsetinib más frecuentes fueron las infecciones (neumonía, sepsis, infección del tracto urinario), neumonitis, anemia y pirexia.

La mayoría de los EA EI de pralsetinib también se han observado con otros ITK utilizados en el cáncer de pulmón, aunque la frecuencia y gravedad parecen ser algo mayores con pralsetinib. Si bien, se puede interrumpir y/o reducir la dosis de pralsetinib para manejar los EA en la práctica clínica. También se debe tener en cuenta que la caracterización del perfil de seguridad de pralsetinib se basa en los resultados de un estudio abierto, de un solo brazo, con exposición y seguimiento limitados.

El perfil de seguridad de pralsetinib en pacientes con CPNM (N = 281) fue comparable al descrito para la población global de seguridad global (N = 528) con cualquier tipo de tumor.

Con pralsetinib se han obtenido respuestas antitumorales elevadas y actividad cerebral, sin embargo, el diseño del estudio y la corta duración del seguimiento crea alguna incertidumbre en variables clínicamente relevantes (SG, SLP, calidad de vida) y con datos limitados del perfil de toxicidad. Estos resultados necesitarán confirmarse en ensayos de fase III.

Se han estudiado otros ITK no selectivos que bloquean la tirosina quinasa (TK) de RET como cabozantinib, vandetanib o sunitinib. Se han publicado series retrospectivas y pequeños ensayos Fase II. En la publicación más amplia de un registro multinacional (15) se muestra lo limitado de su beneficio: tasas de respuesta entre 18 y 37%, mediana de tiempo hasta la progresión de 2,5 meses y de supervivencia de 6,8 meses. La menor afinidad por la TK de RET y los efectos sobre otras quinasas explican que la toxicidad de estos fármacos fuera muy significativa, con frecuentes reducciones de dosis o interrupciones. Selpercatinib fue el primer fármaco autorizado en Europa específicamente para la indicación de segunda o posteriores líneas en el grupo de pacientes con CPNM avanzado cuyos tumores son portadores de reagrupamientos (fusiones) del gen RET que habían recibido tratamiento previo con quimioterapia basada en platino (16). Los datos proceden de un estudio fase I/II (Libretto-001) que incluyó pacientes con diferentes tumores (30, 31). La evaluación de la eficacia y seguridad en CPNM se basa en el análisis de los datos de la cohorte de pacientes con CPNM y fusiones de RET (253 pacientes, de los que 184 habían recibido tratamiento previo con platino). La tasa de respuesta objetiva (TRO) revisada por un comité independiente (variable principal) fue del 64% con una mediana de duración de las mismas de 17,5 meses y la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,8 meses, correspondiente a la primera evaluación radiológica. Los resultados tanto en la TRO alcanzada y la DR fueron relevantes en la población objeto de tratamiento. Estas respuestas fueron independientes de haber recibido previamente inhibidores PD1/PDL1 (66 y 62% respectivamente) o IMK (64% en ambos casos), también fueron independientes del gen acompañante en la fusión. Asimismo, selpercatinib ha mostrado duración del efecto, tanto en SLP como en la DR (medianas de 16,5 y 17,5 meses, respectivamente). La SG no se había alcanzado tras una mediana de seguimiento de 15 meses, si bien esta variable no fue un objetivo del estudio (30, 31). Al igual que en el ensayo ARROW, la ausencia de comparador en el ensayo Libretto-001 con selpercatinib y el uso de una variable subrogada como variable principal de eficacia son limitaciones que dificultan la interpretación de los resultados obtenidos y conocer el beneficio clínico. Asimismo, hay que tener en cuenta que los datos de eficacia proceden de una fase temprana de la investigación por lo que también necesitarán confirmarse en estudios más avanzados de fase III.

Respecto a la eficacia en pacientes con metástasis cerebrales, con selpercatinib se ha observado que el fármaco tiene actividad a nivel del SNC. Entre los pacientes incluidos un 36% tenía metástasis cerebrales, sin embargo, el número de pacientes finalmente evaluados, con

enfermedad medible, es muy reducido (n=11) para obtener conclusiones. De los 38 pacientes con enfermedad metastásica en SNC un 11% tenían enfermedad medible y en ellos la tasa de respuestas fue del 91% con una duración mediana de 10,1 meses (27). Con pralsetinib, en pacientes con metástasis cerebrales, la TRO intracraneal evaluada por CRIE fue del 70,0% (IC del 95%: 34,8; 93,3) en 10 pacientes evaluables para la respuesta con metástasis cerebrales al inicio del estudio ARROW, incluidos 3 pacientes con una respuesta completa (18). Se desconoce en ambos fármacos la evolución de los pacientes con metástasis en SNC no medibles.

Respecto a la seguridad de selpercatinib, los efectos adversos más frecuentes observados en el estudio Libretto-0 fueron: xerostomía, diarrea, hipertensión, elevación de transaminasas, astenia, edemas, cefalea y náuseas. Entre los EA de grado 3-4 destacan la hipertensión y la elevación de transaminasas que se pudieron manejar con el tratamiento adecuado (en el primer caso) o con reducciones de dosis en el resto, que fueron requeridas por el 30% de los pacientes (30, 31). Otros efectos secundarios recogidos a los que hay que prestar especial atención es el posible riesgo de hemorragias, la prolongación de QTc (apareció en el 17,8% de los pacientes cuando se consideran las relacionadas con el fármaco, si bien sólo el 2,8% alcanzaron grado 3-4) especialmente si existen factores de riesgo asociados y las reacciones de hipersensibilidad. Un 11,3% de los pacientes presentaron efectos secundarios graves y un 3,8% fallecieron durante el tratamiento, pero no se consideró que ninguna de estas muertes estuviera relacionada con el fármaco. El tratamiento se suspendió en el 7,2% de los pacientes (en el 2,1% por efectos adversos relacionados con el tratamiento) (30, 31).

Pralsetinib se diferencia de los tratamientos empleados actualmente en la vía de administración oral, un perfil de seguridad diferencial y un mecanismo de acción diferente. Además, presenta una actividad que parece al menos similar a las opciones de quimioterapia, inmunoterapia o inmunoterapia disponibles en primera línea en pacientes con CPNM y reordenamiento en RET y similar a selpercatinib (otro ITK de RET autorizado) en pacientes que previamente han recibido tratamiento con platino, en base a la tasa de respuesta observada y la duración de la respuesta, pero con un perfil de seguridad aparentemente menos favorable, si bien, estos resultados están pendientes del informe final del ensayo ARROW que se espera para final de 2022 y de la finalización del estudio de fase III (AcceleRET Lung), multicéntrico, aleatorizado, abierto de pralsetinib frente a un régimen de quimioterapia basado en platino en pacientes con CPNM y reordenamiento en RET en primera línea para final de 2026. En la guía de NCCN pralsetinib aparece como opción recomendada tanto en primera como en segunda línea del tratamiento del CPNM con fusiones de RET (32). A pesar de las limitaciones en el diseño del ensayo, los resultados preliminares obtenidos para pralsetinib sugieren que podría constituir una aportación para la práctica clínica, aunque no es posible estimar con los datos actuales su magnitud. Un seguimiento más prolongado del estudio ARROW permitirá una mejor caracterización de la eficacia y de la seguridad a largo

plazo, y el estudio aleatorizado de fase III AcceleRET permitirá una contextualización de los datos de eficacia y seguridad en comparación con el brazo de control.

CONCLUSIÓN

Pralsetinib ha recibido una autorización condicional en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado, con fusión del gen RET positiva no tratados previamente con un inhibidor de RET, en base a los resultados de eficacia y seguridad de un estudio fase I/II, abierto, no aleatorizado, no controlado, multicohorte. Los resultados de la variable principal de eficacia, TRG evaluada por un comité independiente fueron del 72% (RC 5,3%) en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo y del 60,8% (RC 4,4%), en aquellos que habían recibido tratamiento sistémico previo, la mediana de DR no se había alcanzado y fue de 22,3 meses, respectivamente, y mediana de SLP de 13 y 16,4 meses, respectivamente. Las respuestas fueron independientes de haber recibido previamente inhibidores PD1/PDL1 o IMK, e independientes del gen acompañante en la fusión (KIF5B o CCDC6).

La mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los grupos de tratamiento en el momento del corte de datos, con muy pocos eventos. Las tasas estimadas de supervivencia por KM a los 12 meses fueron del 82,3% y 72,5%, en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y en pacientes que habían recibido tratamiento previo, respectivamente.

Pralsetinib parece tener actividad frente a las metástasis en el SNC (tasa de respuesta del 70%), aunque el número de pacientes evaluados es reducido (10 pacientes).

La eficacia de pralsetinib ha sido evaluada en pacientes pre-tratados con quimioterapia basada en platino con o sin inmunoterapia. Se desconoce su beneficio en pacientes tratados solo con inmunoterapia.

La ausencia de comparador y el empleo de una variable subrogada como variable principal de eficacia limita la interpretación de los resultados provisionales obtenidos, e impide conocer el beneficio añadido sobre las alternativas disponibles en variables clínicas robustas como la SLP o SG. Sin embargo, la magnitud de los resultados de pralsetinib en la tasa de respuesta y duración de la misma, muestran que podría constituir una alternativa a las opciones actuales utilizadas en práctica clínica.

Por lo que se refiere a la seguridad, para su evaluación se ha tenido en cuenta un grupo más amplio de pacientes que incluía otras dosis y otros tumores. Los EA más frecuentes (> 30%) fueron anemia, elevación de las transaminasas (AST y ALT), estreñimiento e hipertensión. Los EA de especial interés son la neumonitis, hipertensión y hepatotoxicidad. Los EA observados en el tratamiento con pralsetinib pueden manejarse interrumpiendo y/o reduciendo la dosis para mejorar la tolerabilidad. La toxicidad no parece diferir sustancialmente entre los pacientes sin tratamiento y los pretratados. Se debe prestar

especial atención a los acontecimientos hemorrágicos y posible prolongación del intervalo QT. Hubo 6 pacientes (1,1%) que fallecieron por EA relacionados con el tratamiento. El hecho de no disponer de brazo control dificulta la valoración del perfil de seguridad y no se dispone de datos a largo plazo en pacientes con CPNM.

No existen ensayos comparativos frente a selpercatinib. Se desconoce si es mejor tratar en primera línea con pralsetinib o en una segunda línea con selpercatinib o pralsetinib tras inmunoterapia y/o quimioterapia. No se dispone de datos de tratamiento secuencial de selpercatinib tras primera línea con pralsetinib. Los ensayos de ambos fármacos presentan limitaciones similares y no es posible considerar superioridad de un fármaco sobre otro en pacientes pretratados.

A pesar de las limitaciones descritas, los fármacos específicos anti-RET podrían ser una alternativa de tratamiento para este tipo de CPNM. Habrá que esperar a la finalización de los ensayos de fase III para ver si se confirman los beneficios observados en los ensayos en fase I/II. Pralsetinib podría ser una opción de tratamiento en pacientes adultos con CPNM avanzado con reordenamiento RET, confirmado mediante una prueba validada, que hayan recibido o no tratamiento previo con platinos (con o sin inmunoterapia), con buen estado funcional, con o sin metástasis en SNC.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación en monoterapia para el medicamento GAVRETO® (pralsetinib) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con fusión del gen RET positiva no tratados previamente con un inhibidor RET.

REFERENCIAS

1. Informe Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM): Las cifras del cáncer en España 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf. (Acceso marzo 2022).
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(1):7-33.
3. Instituto Nacional de Estadística: Defunciones según la causa de muerte: Año 2018. [Internet]. [citado 26 de marzo de 2021]. Disponible en: https://ine.es/prensa/edcm_2018.pdf
4. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2015;33(30):3488-3515.
5. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). Clin Transl Oncol, 2015; 17(12):1020-9.
6. Travis WD, Brambilla E, Nicholson A, Yatabe Y, Austin J, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. Journal of Thoracic Oncology 2018, Volume 10, Issue 9, 1243-1260. DOI: <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
7. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. Front Oncol. 2017 Aug 28;7:193. doi: 10.3389/fonc.2017.00193. PMID: 28894699; PMCID: PMC5581350.
8. Rosell R, Karachaliou N. Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer. Lancet. 2016 Apr 2;387(10026):1354-1356. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01125-3. Epub 2016 Jan 15. PMID: 26777918.
9. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leigh NB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018;36(9):911-919.
10. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). ClinTranslOncol. 2019;21(1):3-17.
11. Choudhury NJ, Drilon A. Decade in review: a new era for RET-rearranged lung cancers. Transl Lung Cancer Res. 2020;9(6):2571-2580.
12. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. Nat Med. 2012;18(3):375-377.
13. Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A, Cravero P, Delmonte A, Crinò L. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. Lung Cancer (Auckl). 2019;10:27-36.
14. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. AnnOncol. 2018;29:iv192-237. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee. Disponible en: ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf.
15. Gautschi O, Milia J, Filleron T, Wolf J, Carbone DP, Owen D, et al. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global,

- Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1403-1410.
16. Ficha técnica de Retsevmo® (selpercatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_es.pdf (Acceso octubre 2021).
 17. Ficha técnica de Gavreto® (pralsetinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_es.pdf.
 18. EPAR. CHMP Gavreto® (pralsetinib). Procedimiento: N° EMEA/H/C/0054130000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 19. Gainor JF, Curigliano G, Kim D-W, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 959–69. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00392-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00392-2). Correction to *Lancet Oncol* 2021; 22: 959–69. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1470-2045%2821%2900392-2>.
 20. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information: GavRETo® (Pralsetinib). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213721s000lbl.pdf
 21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pralsetinib for treating RET-positive advanced non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy [ID3875]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10770> (Acceso octubre 2020)
 22. IQWiG. Pralsetinib (RET fusion-positive NSCLC) – Benefit assessment according to 35ª Social Code Book V. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-168.html>
 23. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(11):2901-2905.
 24. European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=agent&mcbs_score_cards_form%5Btested-agent%5D=Dostarlimab. (Acceso octubre 2021).
 25. ESMO Scorecards. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=agent&mcbs_score_cards_form%5Btested-agent%5D=Pralsetinib. (Acceso octubre 2021).
 26. Offin M, Guo R, Wu SL, Sabari J, Land JD, Ni A, et al. Immunophenotype and Response to Immunotherapy of RET-Rearranged Lung Cancers. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:PO.18.00386. doi: 10.1200/PO.18.00386. Epub 2019 May 16. PMID: 31192313; PMCID: PMC6561651.
 27. Bhandari NR, Hess LM, Han Y, Zhu YE, Sireci AN. Efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *Immunotherapy* 2021; doi: 10.2217/imt-2021-0035.
 28. Gadgeel et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 May 10;38(14):1505-1517.
 29. Paz-Ares et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020 Oct;15(10):1657-1669
 30. European Public Assessment Report (EPAR) de Retsevmo® (selpercatinib). Assessment Report Procedure No. EMEA/H/C/005375/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 31. Drlon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383:813-824.
 32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 7.2021. October 29, 2021. (Acceso octubre 2021).

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de oncología. Subnodo de pulmón.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón, la Asociación Española de Afectados por Cáncer de Pulmón, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares		
Nombre	Pralsetinib Gavreto®	Selpercatinib Retsevmo®
Presentación	100 mg cápsulas duras	40 mg y 80 mg cápsulas duras
Posología	Dosis recomendada: 400 mg una vez al día.	Dosis recomendada según el peso corporal: - Menos de 50 kg: 120 mg dos veces al día. - 50 kg o más: 160 mg dos veces al día
Indicación aprobada en FT o no	En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con fusión del gen RET positiva y en pacientes que no han recibido tratamiento previo con un inhibidor de RET.	En monoterapia para el tratamiento de adultos con CPNM avanzado, con fusión del gen RET positiva, que requieren un tratamiento sistémico tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino
Efectos adversos	Neumonía, neumonitis, tos, disnea, infección tracto urinario, anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, hipertensión, hemorragias, dolor de cabeza, aumento de aminotransferasas (ALT y AST), hiperbilirrubinemia, fatiga, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, náuseas, vómitos, estomatitis, dolor abdominal, dolor musculo esquelético, hipocalcemia, hipo e hiperfosfatemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, alteración del gusto, fatiga, edema, pirexia, prolongación del intervalo QT del ECG, aumento de creatinina y fosfatasa alcalina séricas.	Hipertensión, aumento de enzimas aminotransferasas (AST y ALT), hipersensibilidad, trombocitopenia, disminución del apetito, mareo, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, sequedad de boca, erupción, pirexia, fatiga, edema, prolongación del intervalo QT del ECG, disminución del recuento de linfocitos, disminución de magnesio, aumento de creatinina sérica, hemorragias.
Utilización de recursos	La presencia de una fusión del gen RET se debe confirmar mediante una prueba validada antes de iniciar el tratamiento.	La presencia de una fusión del gen RET se debe confirmar mediante una prueba validada antes de iniciar el tratamiento.
Conveniencia	Administración oral	Administración oral
Otras características diferenciales	Las cápsulas se deben tomar con el estómago vacío, sin alimentos. No se debe comer durante al menos dos horas antes y al menos una hora después de tomar pralsetinib. A los pacientes se les puede reducir la dosis en reducciones de 100 mg hasta una dosis mínima de 100 mg una vez al día. Debe suspenderse permanentemente en pacientes que no pueden tolerar 100 mg por vía oral una vez al día. Debe evitarse el uso concomitante de pralsetinib con inhibidores potentes de CYP3A4 conocidos o con inhibidores de la P gp combinados e inhibidores potentes de CYP3A4. Debe evitarse el uso concomitante de pralsetinib con inductores potentes de CYP3A4. Si no se puede evitar el uso concomitante con un inductor potente del CYP3A4, la dosis de pralsetinib debe aumentarse al doble de la dosis actual de pralsetinib a partir del día 7 de la coadministración de pralsetinib con el inductor potente del CYP3A4. Después de que se haya discontinuado el inductor potente de CYP3A4 durante al menos 14 días, se debe reanudar la dosis de pralsetinib que se tomó antes del uso del inductor.	Las cápsulas se pueden tomar con o sin alimentos. Debe ir acompañado de una comida si se utiliza de forma concomitante con un inhibidor de la bomba de protones. Se debe administrar 2 horas antes o 10 horas después que los antagonistas de los receptores H2 Se debe reducir la dosis en un 50% si se administra junto con un inhibidor potente de CYP3A. 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.

Abreviaturas: CPNM=cáncer de pulmón no microcítico; ECG= electrocardiograma; ALT= alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa.

Tabla 2. Resultados de eficacia de la población con CPNM avanzado con fusión de RET positivo tratados con 400 mg una vez al día del ensayo ARROW (población de eficacia). Fecha corte de datos 06-noviembre-2020

Efficacy results for RET fusion-positive advanced NSCLC(ARROW) (efficacy population)				
Variable evaluada en el estudio	Población con CPNM RET+ (N =233)	Pacientes tratados previamente CON quimioterapia con platino (N=136)	Pacientes tratados previamente SIN quimioterapia con platino (N=22)	Pacientes sin tratamiento previo (N=75)
Tasa de respuesta global (TRG) por CRIE n, (%) (IC 95%)	150 (64.4%) (57.9%, 70.5%)	80 (58.8%) (50.1%, 67.2%)	16 (72.7%) (49.8%, 89.3%)	54 (72.0%) (60.4%, 81.8%)
Respuesta completa (RC), n (%)	11 (4.7)	7 (5.1)	0	4 (5.3)
Respuesta parcial (RP), n (%)	139 (59.7)	73 (53.7)	16 (72.7)	50 (66.7)
Progresión de la enfermedad (PE), n (%)	13 (5,6)	6 (4,4)	2 (9,1)	5 (6,7)
Enfermedad estable (EE), n (%)	61 (26,2)	43 (31,6)	4 (18,2)	14 (18,7)
No evaluable	9 (3,9)	7 (5,1)	0	2 (2,7)
Tasa de beneficio clínico (TBC) ^b (IC 95%)	178 (76,4) (70,4-81,7)	101 (74,3) (66,1-81,4)	17 (77,3) (54,6-92,2)	60 (80,0) (69,2-88,4)
Tasa control de la enfermedad (TCE) ^c (IC 95%)	211 (90,6) (86,1-94,0)	123 (90,4) (84,2-94,8)	20 (90,9) (70,8-98,9)	68 (90,7) (81,7-96,2)
Duración de la respuesta (DR)	N=150	N=80	N=16	N=54
Mediana de DR en meses (IC 95%)	22.3 (14.7, NA)	22.3 (15.1, NA)	NA (9.2, NA)	NA (9.0, NA)
Tiempo a la primera respuesta (meses) Mediana	1,84 (0,9-11,4)	1,84 (1,3-11,4)	1,81 (1,6-5,5)	1,81 (0,9-6,1)
Abreviaturas: IC= intervalo de confianza; RET= rearranged during transfection; NA= no alcanzada; RCIE= revisión central independiente enmascarada.				