



**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 134-2023/V1/02062023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de selpercatinib (Retsevmo®) en carcinoma no microcítico de pulmón avanzado con fusión del gen RET no tratado previamente con un inhibidor de RET

Fecha de publicación: 02/06/2023

INTRODUCCIÓN

En los países desarrollados, el cáncer de pulmón (CP) es uno de los tipos de cáncer más frecuente (1, 2) y la primera causa de muerte por cáncer (2, 3). En España, representa el 12% de todas las neoplasias malignas y el 20% de la mortalidad, siendo el tabaco la causa principal (2, 4). Las cifras estimadas de CP para 2022 en nuestro país son de 30.948 nuevos casos (22.316 en varones y 8.632 en mujeres) (1) y la mortalidad más reciente publicada, correspondiente a 2020, se notificaron 21.918 muertes (16.615 en varones y 5.303 en mujeres) (1). Más de la mitad de los casos de CP presentan metástasis al diagnóstico y una baja tasa de supervivencia a los 5 años (5).

Desde el punto de vista histológico, el 80-85% de los casos son carcinomas no microcíticos (CPNM), siendo el adenocarcinoma (40%) el subtipo más frecuente de CPNM seguido del carcinoma escamoso (25-30%) y el carcinoma de células grandes (5-10%) (6, 7). 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 (8, 9). La frecuencia de las fusiones RET oncogénicas (reordenamiento durante la transfección, por sus siglas en inglés, *REarranged during Transfection*) es del 1-2% de los pacientes con CPNM, sobre todo en la histología no escamosa (10, 11, 12), aunque ocasionalmente también en el carcinoma de células escamosas (13, 14).

RET es un receptor de tirosina-quinasa que normalmente requiere la unión de ligandos y correceptores para su activación. La activación aberrante de RET es un impulsor crítico del crecimiento y proliferación tumoral en varios tumores sólidos. La activación oncogénica de RET puede ocurrir a través de dos mecanismos: reordenamientos cromosómicos y mutaciones puntuales. Ambos mecanismos de activación oncogénica dan como resultado una actividad de quinasa RET independiente del ligando constitutivamente activa (15). Estos reordenamientos se pueden producir con varios genes acompañantes (en el CPNM el más frecuente es KIF5B) (16). Los reordenamientos de RET suelen ser mutuamente excluyentes con otras mutaciones oncogénicas (por ejemplo, EGFR, ROS1, KRAS) (6, 17, 18, 19).

Desde el punto de vista clínico los tumores con activación de RET suelen aparecer en personas más jóvenes que otras mutaciones como EGFR, no fumadoras y tienden a ser tumores menos diferenciados (20) y suelen diagnosticarse en estadios avanzados (80% de los casos). Presentan metástasis cerebrales con alta frecuencia (20-50% de los casos) y un

mal pronóstico (6, 21), con una tasa de supervivencia a 5 años del 8% para los pacientes con enfermedad a distancia (22).

En el CPNM avanzado la decisión terapéutica se basa, entre otros aspectos, en la histología del tumor y el estudio de marcadores moleculares y/o PD-L1 (6, 9, 23, 24). El objetivo del tratamiento en estos casos es conseguir una mayor supervivencia y mejorar la calidad de vida del paciente.

Los pacientes con CPNM con activación de RET generalmente reciben el mismo tratamiento estándar que los pacientes sin mutaciones conductoras, es decir, quimioterapia basada en doblete de platino y/o inmunoterapia con inhibidor de punto de control. Las terapias posteriores consisten normalmente en monoterapia con inhibidores del punto de control inmunario o quimioterapia de agente único o docetaxel (15).

Los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) de RET, selpercatinib (25) y pralsetinib (26) han recibido una autorización condicional en la Unión Europea (UE) para el tratamiento del CPNM avanzado con fusión del gen RET en primera línea y sucesivas, si no se ha recibido tratamiento previo con un inhibidor de RET, si bien, pralsetinib no está actualmente comercializado en España y selpercatinib se evalúa en este informe. En la tabla I del anexo se muestran ambas alternativas comparadas.

SELPERCATINIB (RETSEVMO®)

Selpercatinib (Retsevmo®) es un inhibidor selectivo y potente de la tirosina quinasa de RET (ITK-RET), tanto en la forma natural de este receptor como en presencia de diversas mutaciones y reordenamientos de este gen. Inicialmente selpercatinib fue autorizado de forma condicional en base a los resultados del ensayo fase I/II LIBRETTO-001 en pacientes con CPNM con fusión del gen RET que precisaban tratamiento sistémico tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino. Posteriormente, selpercatinib ha recibido una autorización condicional en pacientes no tratados previamente con un inhibidor de RET en base a los resultados de un subgrupo de pacientes del estudio LIBRETTO-001. Esta última indicación es la evaluada en este informe, en el que además se actualizan los datos de eficacia en pacientes con CPNM avanzado con fusión de RET previamente tratado según un corte de datos del 15 de junio de 2021.

La presencia del reordenamiento de RET debe ser confirmada mediante un método validado antes de iniciar el tratamiento con selpercatinib.

Retsevmo® (selpercatinib) se administra por vía oral y se presenta en forma de cápsulas duras de 40 y 80 mg. La dosis recomendada de selpercatinib es de 160 mg dos veces al día (aproximadamente a la misma hora), excepto en personas de menos de 50 kg en las que la dosis de selpercatinib es de 120 mg dos veces al día. El tratamiento se administra de forma continuada, en ciclos de 28 días, y se mantiene hasta la progresión del tumor o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. En caso de que se requiera una reducción de dosis por toxicidad los sucesivos niveles recomendados son 120, 80 y 40 mg dos veces al día.

Selpercatinib se puede tomar con o sin alimentos. En el caso de hacerlo de forma concomitante junto con 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 que el paciente reciba simultáneamente un inhibidor potente de CYP3A4. No se requieren reducciones de dosis específicas por edad, insuficiencia renal ni insuficiencia hepática Child-Pugh A o B. No hay datos de su uso en pacientes con insuficiencia renal terminal o diálisis. En caso de insuficiencia hepática Child-Pugh C, selpercatinib debe iniciarse a la dosis de 80 mg dos veces al día.

Selpercatinib presenta toxicidad reproductiva en animales, por lo que deberá evitarse la posibilidad de embarazo durante el tratamiento y hasta al menos una semana después de la última dosis (25).

Farmacología

Selpercatinib es un inhibidor selectivo del receptor tirosina quinasa RET (ITK-RET) que inhibe la forma nativa de RET y múltiples isoformas del gen RET mutadas, así como al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular VEGFR1 y a VEGFR3. En otros ensayos enzimáticos, selpercatinib también inhibió al receptor del factor de crecimiento fibroblástico, FGFR 1, 2 y 3. También se ha observado con selpercatinib una actividad de unión antagonista significativa (>50%) para el transportador 5-HT (serotonina) (70,2% antagonista) y el adrenergico receptor α 2C (51,7% de antagonista) (25).

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

implantados intracranalmente con xenoinjertos de pacientes con tumor con fusión del gen RET positiva (25).

Eficacia (25, 27, 28)

CPNM con fusión del gen RET positiva – sin tratamiento previo

Los datos de eficacia de selpercatinib en pacientes adultos con CPNM avanzado con fusión del gen RET no tratado previamente con un inhibidor de RET provienen del ensayo de fase I-II LIBRETTO-001 (LOXO-RET-17001), multicéntrico, abierto, multicohorte, de un solo brazo, con una primera fase de escalada de dosis (fase I) y posteriormente cohortes de expansión (6 cohortes) en diferentes tumores con actividad de RET, fundamentalmente CPNM y carcinoma de tiroides. El estudio se cerró para la inclusión de pacientes con CPNM con fusión RET positiva en mayo de 2020.

El objetivo primario de la fase I fue establecer la dosis máxima tolerada y la dosis recomendada para la fase II. En la fase II todos los pacientes recibieron la dosis recomendada de 160 mg dos veces al día. Los pacientes continuaron con la dosificación de selpercatinib en ciclos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable u otra razón para la interrupción del tratamiento. Los pacientes con progresión de la enfermedad podían continuar con selpercatinib si, en opinión del investigador, el paciente obtenía beneficio clínico.

Por lo que se refiere al CPNM, se incluyeron pacientes \geq 12 años de edad (excepto en Canadá y Alemania que solo se incluyeron pacientes adultos) con tumores avanzados o metastásico con reordenamientos en el gen RET determinados localmente mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o técnicas de secuenciación múltiple (NGS), no precisando confirmación central de ello, con buen estado general (ECOG 0-2), adecuada función orgánica, adecuada función renal con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) \geq 30 ml/minuto, aunque se permitió TFGe \geq 15 y $<$ 30 ml/minuto y con intervalo QTc $<$ 470 msec en el electrocardiograma (ECG). Se podían incluir pacientes independientemente del número de tratamientos previos recibidos (incluidos otros inhibidores de RET) o que no hubieran recibido tratamiento previo, pacientes con metástasis en SNC tratadas o no, asintomáticos o con clínica estable en las dos semanas previas. En la fase II se requería enfermedad medible. Se excluyeron pacientes con enfermedad grave o enfermedades crónicas no controladas, como hipertensión o diabetes no controladas a pesar del tratamiento óptimo y pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquier componente del fármaco en investigación. El tratamiento anticonceptivo altamente eficaz, debía mantenerse durante el tratamiento y hasta 3 meses después de finalizarlo.

Para el análisis de eficacia, los pacientes con CPNM con fusión RET positiva 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).

El objetivo primario de la fase II fue la tasa de respuestas radiológicas basada en criterios RECIST v1.1. evaluada por revisión central independiente (RCI). Fueron objetivos secundarios la tasa de respuesta objetiva evaluada por el investigador (TRO-INV), duración de la respuesta (DR), supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y la tasa de respuestas y duración de la respuesta en SNC (TRO-SNC y DR-SNC).

El reclutamiento comenzó el 9 de mayo de 2017 y el corte de la base de datos para el análisis se corresponde con el del 15 junio de 2021. De los 356 pacientes con CPNM con fusión de RET positiva, 69 no habían recibido tratamiento previo, y 247 fueron tratados previamente con quimioterapia basada en platino. Ambas poblaciones son objeto de la indicación evaluada en este informe.

Las características basales demográficas y de la enfermedad de los 69 pacientes con CPNM avanzado con fusión de RET positiva no tratados previamente se muestran en la tabla 1. La mayoría de los pacientes (98,6%) tenían enfermedad metastásica y el 23,2% presentaba metástasis cerebrales al inicio según la evaluación del investigador. El 23,3% de los pacientes recibieron radioterapia previa y el 24,6% una cirugía previa relacionada con el cáncer.

Tabla 1. Características de los pacientes con CPNM RET positivo sin tratamiento previo a fecha de corte de 15 de junio de 2021

	CPNM RET+ Sin tratamiento previo (n= 69)
Edad (años)	63 (23 - 92)
≥ 65 años (%)	44,9%
≥ 85 años (%)	4,3%
Varón/ Mujer (%)	38/62
No fumador/ exfumador (%)	70/28
ECOG (%) 0/1/2	35/58/7
Mediana de tiempo al diagnóstico (meses)	2 (rango 0,5-21,9)
Adenocarcinoma/ NOS (%)	87/13
Enfermedad metastásica, n (%)	68 (98,6%)
Metástasis SNC (%)	16 (23,2%)
Enfermedad medible (%)	100
Gen de fusión, n (%)	
KIF5B-RET	48 (69,6)
CCDC6-RET	10 (14,5%)
NCOA4	1 (1,4%)
Otros	10
No determinado	8 (11,6%)
Tipo de análisis molecular, n (%)	
NGS	42 (60,9%)
PCR	1 (1,4)
NGS plasma/sangre	21 (30,4%)
FISH	5 (7,2%)
Otros	0

Abreviaturas: CPNM = cáncer de pulmón no microcítico; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; n = número de pacientes; NGS = next generation sequencing; PCR = polymerase chain reaction; FISH = Fluorescence in situ hybridization; SNC = sistema nervioso central; RET = REarranged during Transfection; NOS = no especificado de otra manera.

A fecha de corte de datos de 15-junio-2021, de los 69 pacientes con CPNM y fusión de RET que no habían recibido tratamiento previo, 32 (46,4%) pacientes continuaban con el tratamiento y 5 (7,2%) continuaban con selpercatinib a pesar de presentar progresión de la enfermedad. De los 37 (53,6%) pacientes que habían suspendido el tratamiento con selpercatinib, 26 (37,7%) fue por progresión de la enfermedad, en 6 (8,7%) por efectos adversos, 2 (2,9%) pacientes habían fallecido y en 3 (4,3%) se suspendió por decisión del paciente.

Los resultados de las principales variables de eficacia del estudio a fecha de corte de datos de 15 de junio de 2021 se recogen en la tabla 2. Cabe destacar una tasa de respuestas objetiva revisada por un comité independiente del 84,1% con una mediana de duración de las mismas de 20,2 meses. La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 1,81 meses, correspondiente a la primera evaluación radiológica. Estas respuestas fueron independientes del gen acompañante en la fusión. La mediana de SG en el momento del cierre de la base de datos no se había alcanzado.

Tabla 2. Datos de eficacia del estudio LIBRETTO-001 en pacientes con CPNM con fusión de RET positiva que no han recibido tratamiento previo

Variable evaluada en el estudio LIBRETTO-001	Evaluación RCI N= 69	Evaluación investigador N= 69
Tasa respuesta objetiva (TRO) n, (%) (IC 95%)	Variable principal TRO-RCI 58 (84,1%) (73,3-91,8)	Variable secundaria TRO-INV 59 (85,5%) (75-92,8%)
RC n (%)	4 (5,8%)	1 (1,4%)
RP, n (%)	54 (78,3%)	58 (84,1%)
EE, n (%)	6 (8,7%)	5 (7,2%)
PE, n (%)	3 (4,3%)	3 (4,3%)
No evaluable	2 (2,9%)	2 (2,9%)
TBC, n (%) (IC 95%)	64 (92,8%) (83,9-97,6)	63 (91,3%) (82-96,7)
DR Eventos (%)	44,8%	47,7%
Mediana (meses) (IC 95%)	20,21 (13,0-NA)	20,27 (14,8-NA)
Tasa DR (%)		
≥ 12 meses	66,1%	66,3%
≥ 36 meses	41,6%	41,8%
SLP Eventos (%)	46,4%	52,2%
Mediana (meses) (IC 95%)	21,95 (13,8-NA)	20,73 (13,6-NA)
Tasa de SLP (%)		
≥ 12 meses	70,6%	66,4%
≥ 36 meses	38,4%	36,0%
SG Eventos, n (%)		29%
Mediana (meses) (IC 95%)		NA (27,9-NA)
Tasa SG (%)		

≥ 12 meses	92,7%
≥ 24 meses	69,3%
≥ 36 meses	57,1%

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

Fecha corte datos: 15 junio 2021

Mediana de duración del seguimiento por RCI de 21,91 meses

Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos no tuvieron poder estadístico y deben interpretarse con cautela dada su naturaleza exploratoria y sobre todo, la carencia de grupo control, que impide inferir causalidad a las posibles diferencias.

Metástasis cerebrales

En los pacientes con metástasis cerebrales, la TRO intracraneal evaluada por RCI fue del 80% (IC 95%: 28,4-99,5) en 5 pacientes evaluables para la respuesta con metástasis cerebrales sin tratamiento al inicio del estudio. En la tabla 3 se muestran los resultados de las principales variables de eficacia para los pacientes con metástasis cerebrales.

Tabla 3. Resultados la tasa respuesta objetiva en el SNC por revisión radiológica centralizada en pacientes con CPNM y fusión del gen RET positiva y con enfermedad medible en el SNC

Variable evaluada en el estudio LIBRETTO-001	Pacientes con CPNM RET+ y metástasis cerebrales medibles (N=26)	Pacientes con CPNM RET+ y metástasis cerebrales medibles sin tratamiento previo (N=5)
TRO-SNC (RC+RP) por RCI, n (%) (IC 95%)	22 84,6% 65,1-95,6	4 80% 28,4-99,5
RC, n (%)	7 (27%)	1 (20%)
RP, n (%)	15 (58%)	3 (60%)
EE, n (%)	4 (15%)	1 (20%)
PE, n (%)	0	0
No evaluable	0	0
TBC-SNC por RCI (RC+RP+EE), n (%) (IC 95%)	24 (92,3) (28,4-99,5)	4 (80%) (28,4-99,5)
DR-SNC		
Mediana (meses) (IC 95%)	9,4 (7,4-15,3)	9,0 (5,1-15,3)
DR-SNC ≥ 6 meses	81,8%	75%
DR-SNC ≥ 12 meses	36,1%	37,5%
DR-SNC ≥ 24 meses	20,6%	NE
DR-SNC ≥ 3.6 meses	NE	NE
Mediana de seguimiento de DR-SNC (meses)	25,8	No informada

Abreviaturas: CPNM = cáncer de pulmón no microcítico; DR = duración de la respuesta; DR-SNC = duración de la respuesta en el SNC; EE= enfermedad estable; MRG= mejor respuesta global; RC= respuesta completa; PE= progresión de la enfermedad; RCI= comité de revisión independiente; RET= REarranged during Transfection; RP= respuesta parcial; SNC = sistema nervioso central; TBC= tasa de beneficio clínico; TCE= tasa de control de la enfermedad; TRO = tasa de respuesta objetiva; TTO = tratamiento.

En pacientes con metástasis cerebrales no medibles al inicio del estudio, la TRO en 11 pacientes con fusión positiva de RET sin tratamiento previo fue del 27,3% (IC 95 %: 6,0-61,0) según la evaluación RCI. La mediana de DR-SNC no se había alcanzado en el momento del corte de datos (IC 95%: NA-NA) tras una mediana de tiempo de seguimiento de 21,0 meses. La mediana de duración de la SLP observada en pacientes con CPNM con fusión RET positiva sin tratamiento previo y metástasis craneales con enfermedad no medible (N = 11) no fue estimable (IC 95%: 3,7-NA) tras una mediana de duración del seguimiento de 21,9 meses.

CPNM con fusión del gen RET positiva - previamente tratado

Se proporcionaron datos actualizados de los pacientes con CPNM con fusión de RET que había recibido tratamiento previo en el estudio LIBRETTO-001 con fecha de corte de 15 de junio de 2021. Un total de 247 pacientes habían recibido quimioterapia previa basada en platino. La mediana de edad fue de 61 años (rango 23 años a 81 años). El 56,7% de los pacientes eran mujeres, 43,7% de raza blanca, 47,8% asiáticos, 4,9% de raza negra y el 66,8% de los pacientes nunca habían fumado. La mayoría de los pacientes (97,2%) tenían enfermedad metastásica en el momento de la inscripción y el 31,2% metástasis en el SNC al inicio, según la evaluación del investigador. El estado funcional ECOG fue de 0 o 1 en el 97,2% y de 2 en el 2,8%. El gen más frecuente acompañante en la fusión fue KIF5B (61,9%), seguido de CCDC6 (21,5%) y NCOA4 (2,0%). La mediana del número de terapias sistémicas previas fue de 2 (rango 1-15) y el 43,3% (n = 107/247) recibió 3 o más regímenes sistémicos previos; los tratamientos previos incluyeron terapia anti PD-1/PD-L1 (58,3%), inhibidor múltiquinasa (MKI) (34,4%) y taxanos (34,8%); mientras que el 39,3% había recibido otro tratamiento sistémico.

La evaluación de la eficacia fue llevada a cabo por un comité independiente. De acuerdo al corte de datos del 15 de junio del 2021, selpercatinib alcanzó una tasa de respuesta objetiva evaluada por RCI del 61,1% (IC 95%: 54,7 - 67,2), 18 (7,3%) pacientes con RC y 133 (53,8%) con RP, mediana de duración de la respuesta de 28,58 meses (IC 95%: 20,4-NA), con el 73,1% (IC 95%: 64,9-79,7) de los pacientes con duración de la respuesta ≥ 12 meses y una mediana de SLP de 24,94 (IC 95%: 19,3-NA) meses (datos inmaduros) y tasa de SG a los 36 meses del 58,5% (IC 95%: 49,7-66,3).

En relación a los pacientes incluidos con metástasis en el SNC, en 26 pacientes con lesiones en el SNC medibles según la evaluación del RCI, la TRO-SNC fue del 84,6% (22/26; IC 95%: 65,1-95,6). Se observó RC en 7 (26,9%) pacientes y RP en 15 (57,7%) pacientes. La mediana de DR-SNC fue de 9,36 meses (IC 95 %: 7,4-15,3).

Los resultados actualizados del perfil de seguridad del análisis de datos del 15 de junio de 2021, fueron consistente con los informados previamente, con una duración más prolongada del tratamiento y sin nuevas señales o alertas de seguridad.

Seguridad (25, 27, 28)

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

Todos los pacientes con CPNM RET positivo y sin tratamiento previo (n= 69) presentaron algún EA; en el 97,1% (67 pacientes) fueron EA relacionados con el tratamiento (EART), el 72,5% (50 pacientes) presentaron EA grado ≥ 3 y en el 36,2% (25 pacientes) se consideraron relacionados con selpercatinib. En el 37,7% (26 pacientes) los EA tuvieron la consideración de graves (EAG), estando relacionados con el tratamiento en el 11,6% (8 pacientes). Se comunicaron 4 (5,8%) fallecimientos por EA, ninguna relacionada con selpercatinib. En 7 pacientes (10,1%) se suspendió el tratamiento por EA y en 3 pacientes (4,3%) fueron por EART. Los EAG fueron por hipersensibilidad a selpercatinib o a alguno de sus componentes, aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aumento de aspartato aminotransferasa (AST), derrame pleural, estreñimiento, náuseas, alteración del intervalo QT del ECG y hematoma retroperitoneal. Se informaron 5 (7,2%) muertes ocurridas hasta 28 días de la última dosis y en 3 (4,3%) fueron por EA, aunque no se consideraron relacionados con selpercatinib. Hubo 15 (21,7%) pacientes que fallecieron más allá de 28 días posteriores a la última dosis de selpercatinib y en un paciente (1,4%) fue por EA aunque no relacionado con selpercatinib. Los 4 pacientes que fallecieron por EA se debieron a insuficiencia respiratoria, parada cardiorrespiratoria, disnea y EA relacionado con somnolencia.

Los datos de seguridad de selpercatinib en la población agrupada con CPNM del estudio LIBRETTO-001 fueron consistentes con los de la población objeto de la indicación (CPNM RET positivo no tratado previamente). Los EA de cualquier grado más frecuentes en la población agrupada de seguridad con CPNM fueron: edema, diarrea, fatiga, sequedad de boca, hipertensión, aumento de ALT y AST, náuseas y erupción cutánea. Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes fueron hipertensión seguida de aumento de ALT y AST. Los EAG más frecuentes fueron neumonía, derrame pleural, dolor abdominal, disnea e hiponatremia.

Los EA de especial interés (EA EI) en la población agrupada de seguridad con CPNM fueron aumento de AST y ALT en el 41,9% y el 41,3% de los pacientes, respectivamente, la mayoría de grado 1 o 2. Los pacientes con antecedentes de hipertensión mostraron una mayor incidencia de hipertensión de grado 3 respecto a aquellos sin antecedentes, y en el 21,1% se comunicó prolongación del intervalo QT del ECG.

Los EA notificados con mayor frecuencia que dieron lugar a la suspensión de las dosis en el 5% o más de los pacientes tanto en la población de seguridad general como en los pacientes sin tratamiento previo fueron aumento de ALT y AST, diarrea e hipertensión y los EA notificados con mayor frecuencia que dieron lugar a una reducción de la dosis en un 5% o más fueron aumento de ALT y AST. Los principales EA que dieron lugar a la interrupción permanente de selpercatinib en la población de seguridad general fueron aumento de ALT y AST, fatiga y sepsis.

No se ha identificado nueva información de seguridad significativa procedente de fuentes posteriores a la comercialización. La mayoría de los EA se informaron como no graves y las reacciones adversas notificadas en general estuvieron en línea con el perfil de toxicidad conocido de selpercatinib. No se han generado nuevas alertas de seguridad ni nueva información en este sentido. Entre los riesgos potenciales importantes para selpercatinib se encuentran: daño hepático, arritmia cardíaca por prolongación del intervalo QT, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, así como anomalías en el crecimiento en pacientes pediátricos, y no se dispone de información en pacientes con insuficiencia hepática grave e insuficiencia cardíaca. Algunos EA se consideran de especial interés como la elevación de transaminasas, hipertensión, prolongación de QTc y hemorragias.

No hubo diferencias significativas en la incidencia de EA entre los subgrupos de edad, sexo y raza en las poblaciones de seguridad general y con CPNM.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Las principales limitaciones e incertidumbres relacionadas con la eficacia de selpercatinib en CPNM con fusión del gen RET positiva, se deben al carácter no controlado del ensayo que dificulta conocer la magnitud del beneficio que aporta frente a las opciones actuales, especialmente en las variables con mayor relevancia clínica (SLP, SG y en calidad de vida). 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, aunque se han proporcionado datos de eficacia actualizados en pacientes con CPNM, independientemente de la línea de tratamiento, la mediana de la SG no se ha alcanzado, y la inmadurez de los datos plantea incertidumbres sobre la magnitud del 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. Los datos de eficacia de selpercatinib en primera línea proceden de un número reducido de pacientes (69 pacientes con CPNM con reordenamiento en RET que no han recibido tratamiento previo), con un seguimiento de 20 meses y hasta la fecha no permite un análisis de subgrupos sólido. No se dispone de datos de seguridad a largo plazo y los publicados provienen de un número reducido de pacientes. Asimismo, la falta de comparador dificulta caracterizar el perfil de seguridad de selpercatinib. Por otro lado, no se han generado nuevas alertas de seguridad y el perfil de toxicidad de selpercatinib es consistente con el previo. Están pendientes datos adicionales del estudio LIBRETTO-001 que podrán aportar mayor información de la eficacia y del perfil de seguridad de selpercatinib en pacientes con CPNM con reordenamiento en RET que no han recibido tratamiento previo con un inhibidor de RET. También está previsto que se presenten los resultados de un estudio de fase III, multicéntrico, controlado, aleatorizado y abierto en pacientes con CPNM no escamoso localmente avanzado o metastásico y reordenamiento en RET que no han recibido tratamiento sistémico previo (LIBRETTO-431), en el que se evalúa la

eficacia de selpercatinib en comparación con un régimen de quimioterapia basado en platino y pemetrexed con o sin pembrolizumab en primera línea. Actualmente, este estudio ya ha completado el reclutamiento de pacientes y se espera la presentación del informe final del estudio en diciembre de 2024.

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (29) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. Utilizando el formulario 3 versión 1.1 de la escala, para estudios de un solo brazo, enfermedades con necesidades no cubiertas y con TRO o SLP como variables primarias de eficacia, selpercatinib con los resultados del estudio LIBRETTO-001, en pacientes con CPNM con fusión del gen RET que no han recibido tratamiento previo con inhibidores de RET, se obtendría una puntuación de “3” (beneficio moderado) en una escala de 1 a 5 (30). 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 moderado. 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.

Selpercatinib ha mostrado tasas de respuesta elevadas, no alcanzadas con las alternativas basadas en quimioterapia y/o inmunoterapia y en línea a las obtenidas con pralsetinib, si bien, no existen comparaciones directas ni es posible realizar comparaciones indirectas ajustadas debido al diseño del estudio. Ante la falta de estudios específicos, no hay información suficiente para realizar comparaciones fiables entre los resultados de selpercatinib y pralsetinib y los esperables para estos pacientes con la quimioterapia estándar. No existen ensayos comparativos frente a pralsetinib. Los ensayos de ambos fármacos presentan limitaciones similares y no es posible considerar superioridad de un fármaco sobre otro en pacientes pretratados y en pacientes sin tratamiento previo. Por tanto, la ausencia de un grupo comparador y la inmadurez de los datos no permiten extraer conclusiones sobre el beneficio que podría aportar en términos de SLP o SG frente a estas alternativas, ni en primera ni en posteriores líneas de tratamiento. Por otra parte, se desconoce si es mejor tratar en primera línea con selpercatinib o pralsetinib o esperar a una segunda línea tras inmunoterapia y/o quimioterapia, si bien, las guías recomiendan tratar en primera línea con terapia dirigida (5, 6, 23, 24).

Hasta el momento, ambos ITK-RET, selpercatinib y pralsetinib, son tratamientos específicamente aprobados en primera línea y segunda línea en pacientes con CPNM avanzado con fusión del gen RET positivo. A pesar de las limitaciones comentadas, puede considerarse como una opción de tratamiento junto con las alternativas disponibles que también están asociadas con importantes incertidumbres en esta población, teniendo en cuenta que las fusiones RET

oncogénicas son raras y se identifican en solo el 1-2% de los pacientes con CPNM.

Evaluaciones por otros organismos

La valoración por parte del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) se encuentra en evaluación (31). La *Canada's Drugs and Health Technology Agency* (CADTH) en julio de 2022 ha emitido un comunicado preliminar de reembolso/financiación de selpercatinib en monoterapia en pacientes adultos con CPNM con fusión del gen RET en primera línea y en pacientes con metástasis que han recibido tratamiento sistémico previo con determinados criterios y/o condiciones clínicas (32). Si bien, los criterios de reembolso de CADTH se documentarán en la recomendación final, si corresponde.

El instituto alemán IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) ha evaluado selpercatinib en la indicación de CPNM avanzado con fusión de RET positiva en primera línea, en pacientes que no han recibido tratamiento previo con un inhibidor de RET, concluyendo que no hay un beneficio adicional probado teniendo en cuenta los resultados del estudio LIBRETTO-001, no controlado (33). Además, los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización de selpercatinib no fueron adecuados para evaluar el beneficio de selpercatinib frente a la terapia de comparación propuesta (33). Respecto a la evaluación del IQWiG para la indicación de selpercatinib en pacientes adultos con CPNM avanzado con fusión RET positiva que requieren tratamiento sistémico después de tratamiento previo basado en platino, concluye que no se ha demostrado un beneficio adicional después de la terapia de primera línea con un anticuerpo PD-1/PD-L1 como monoterapia, tampoco después de la terapia de primera línea con quimioterapia citotóxica ni después de la terapia de primera línea con un anticuerpo PD-1/PD-L1 en combinación con quimioterapia que contiene platino o después de la terapia secuencial con un anticuerpo PD-1/PD-L1 y quimioterapia que contiene platino (34).

DISCUSIÓN

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) y/o PD-L1 como biomarcador predictivo de respuesta a la inmunoterapia (9, 35). La ESMO ha publicado recomendaciones para la determinación de RET (36, 37). Hasta ahora, los pacientes con CPNM con reordenamiento en RET recibían el estándar de tratamiento de pacientes que no tienen una mutación conductora (6). El tratamiento sistémico estándar de primera línea para pacientes con CPNM avanzado no resecable que carece de una mutación conductora es la quimioterapia citotóxica basada en platino y/o inmunoterapia con inhibidor del punto de control PD-1/PD-L1, aunque su beneficio clínico es limitado en pacientes con reordenamiento RET (38, 39). En pacientes con CPNM avanzado o metastásico que no son susceptibles de recibir terapia dirigida, pembrolizumab, atezolizumab y

cemiplimab (si estadio metastásico) son alternativas con indicación autorizada como primera línea de tratamiento si la expresión de PD-L1 $\geq 50\%$; o bien quimioterapia en combinación con atezolizumab y bevacizumab, con pembrolizumab o con nivolumab + ipilimumab cuando PD-L1 $< 50\%$. Como segunda línea, quimioterapia basada en platino en el primer caso o docetaxel (en monoterapia o junto con nintedanib) en el segundo (23). En el caso de que no se hubiera utilizado inmunoterapia en primera línea, el uso de un inhibidor PD-1/PD-L1 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. Existe muy escasa evidencia para cuantificar la eficacia de estos tratamientos, específicamente en pacientes con reordenamientos en RET (40).

Actualmente están autorizados, selpercatinib y pralsetinib (ITK de RET) en monoterapia en pacientes adultos con CPNM avanzado con fusión del gen RET positiva no tratados previamente con un inhibidor de RET (25, 26).

Los datos clínicos que respaldan la extensión de la autorización condicional de selpercatinib en primera línea en el CPNM avanzado con fusión del gen RET provienen del ensayo clínico de fase I/II (LIBRETTO-001) de un solo brazo, abierto, con fecha de corte de datos de 15 de junio de 2021 (27). La TRO evaluada por RCI (variable primaria) en los 69 pacientes con CPNM que no habían recibido tratamiento previo fue del 84,1% (5,8% RC y 78,3% RP) y del 85,5% (1,4% RC y 84,1% RP) según la evaluación del investigador, con una mediana de duración las respuestas de 20,2 meses. La concordancia de la evaluación de la RCI y del investigador en TRO fue del 89,9% (IC 95%: 80,2-95,8). La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 1,81 meses, correspondiente a la primera evaluación radiológica. Estas respuestas fueron independientes del gen acompañante en la fusión (KIF5B o CCDC6) (27, 41).

La mediana de la SLP evaluada por RCI (variable secundaria) fue de 21,95 meses (IC 95%: 13,8 a no alcanzada) para los pacientes que no habían recibido tratamiento previo, con tasas de SLP a los 12 y 24 meses estimadas por Kaplan-Meier del 70,6% y 41,6%, respectivamente. La mediana de la SG no se había alcanzado en el momento del análisis, tras una mediana de seguimiento de 25,2 meses, con tasas de SG a los 12, 24 y 36 meses estimadas por Kaplan-Meier del 92,7%, 69,3% y 57,1%, respectivamente, si bien esta variable fue un objetivo secundario del estudio (27). Los resultados de SLP y de SG aún son inmaduros.

Selpercatinib también ha mostrado actividad en pacientes con CPNM avanzado cuyos tumores son portadores de fusiones del gen RET que habían recibido tratamiento previo con quimioterapia basada en platino (25, 41). La eficacia de selpercatinib 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. Los resultados de eficacia actualizados del estudio LIBRETTO-001 (fecha de corte de datos de 15 de junio de 2021) fueron consistentes con los proporcionados

para la autorización condicional en la indicación en segunda línea (27, 41). Selpercatinib alcanzó una TRO del 61,1% (7,3% RC y 53,8% RP), mediana de duración de la respuesta de 28,58 meses y mediana de SLP de 24,94 meses (IC 95%: 19,3 a no alcanzada), resultados aún inmaduros y tasa de SG a los 36 meses del 58,5% (27).

Respecto a la eficacia en pacientes con metástasis cerebrales, aunque el número de pacientes evaluados es, hasta el momento reducido (26 pacientes), selpercatinib parece tener actividad frente a las metástasis en el SNC (tasa de respuesta del 84,6% (26,9% RC y 57,7% RP) y mediana de DR-SNC de 9,36 meses) (41). Cinco pacientes con CPNM avanzado con fusión del gen RET sin tratamiento previo presentaban metástasis cerebrales al inicio, en estos pacientes la TRO intracraneal evaluada por RCI fue del 80% (20% RC y 60% RP) (27). Los datos de 106 pacientes con metástasis cerebrales basales mostraron respuestas intracraneales clínicamente significativas con selpercatinib en todas las líneas de tratamiento, lo que representa una ventaja significativa sobre los enfoques de quimioterapia estándar (42). Aunque los resultados se muestran favorables, el limitado número de pacientes con metástasis cerebrales no permite concluir al respecto.

El beneficio en TRO de selpercatinib en el ensayo LIBRETTO-001 en pacientes con CPNM con genes de fusión RET se observó independientemente de la línea de tratamiento. Se observó una TRO más alta en la población sin tratamiento previo, aunque las estimaciones de Kaplan-Meier para SLP y DR fueron menores en comparación con la población de pacientes que había recibido previamente quimioterapia con platino. Si bien, estos resultados pueden deberse al azar ya que se comparan poblaciones en diferentes escenarios y resultados aún inmaduros de supervivencia.

El análisis por subgrupos en la población de pacientes sin tratamiento previo no reveló ninguna diferencia notable con respecto al análisis principal. En general, las TRO estuvieron en su mayoría en línea con los del análisis principal.

Las variables del estudio LIBRETTO-001 (primarias y secundarias) se consideran apropiadas para determinar la eficacia y seguridad de selpercatinib en esta fase temprana de investigación. La TRO y la DR evaluadas por RCI 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 (TRO) son limitaciones que dificultan conocer la magnitud del beneficio que aporta frente a las opciones actuales, especialmente en las variables con mayor relevancia clínica (SLP, SG y en calidad de vida). Asimismo, hay que tener en cuenta que los datos de eficacia proceden de un estudio de fase I/II que pendientes de confirmarse con el estudio de fase III de primera línea LIBRETTO-431. El número de pacientes sin tratamiento previo (n=69) podría considerarse limitado, aún teniendo en cuenta la rareza de la enfermedad (1% de los CPNM no escamosos), si bien, los resultados están en línea con los 247 pacientes que habían recibido tratamiento previo con quimioterapia basada en platino. En general, los criterios de inclusión y exclusión se consideran aceptables. En cuanto a las desviaciones del protocolo, el 25,8% de los pacientes con

CPNM tuvieron al menos una desviación importante del protocolo (9,3% con el fármaco del estudio, 5,9% con el procedimiento del estudio, 5,3% relacionadas con las restricciones de medicación concomitante en el estudio, 5,1% en el reporte de EA, 3,4% en los criterios de inclusión, 2% con los criterios de retirada, 0,8% con los criterios de exclusión y un 0,6% con el consentimiento informado), aunque no parece haber influido en los resultados del estudio. Las características de los pacientes analizados son representativas de lo que es esperable en pacientes con CPNM avanzado con este tipo de reordenamiento.

Los resultados actualizados del perfil de seguridad de selpercatinib (27) en la última actualización presentada (15 de junio de 2021), fueron consistentes con los informados previamente, con una duración más prolongada del tratamiento y sin nuevas señales o alertas de seguridad. Los datos de seguridad proceden de 796 pacientes que habían recibido al menos una dosis de selpercatinib, de los que 356 pacientes tenían CPNM y 69 no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. En términos de exposición, la mediana del tiempo de tratamiento fue de 21,29 y 19,09 meses para la población global evaluada para la seguridad y para la población con CPNM, respectivamente. En la población sin tratamiento previo (n=69), la mediana de la duración del tratamiento fue de 18,5 meses (rango: 0,4 a 41,2 meses) y el 70% de los pacientes estuvieron en tratamiento durante al menos 12 meses. La mediana de la intensidad relativa de la dosis fue similar para la población de seguridad general (94,1%) y la población con CPNM (92,7%). La modificación de la dosis más notificada fue la suspensión (72,9% en la población de seguridad general y 77,5% en la población con CPNM) principalmente atribuida a EA (64,1% y 68,8%, respectivamente). El tipo y frecuencia de EA que llevaron a la suspensión de dosis, reducciones de dosis e interrupción del tratamiento fueron consistentes entre la población de seguridad general y los pacientes con CPNM con fusión del gen RET sin tratamiento previo.

Teniendo en cuenta tanto a la población de seguridad general como a los pacientes sin tratamiento previo, los EA más frecuentes ($\geq 30\%$ pacientes) con selpercatinib fueron edema, diarrea, fatiga, sequedad de boca, hipertensión, aumento de AST, aumento de ALT, estreñimiento, erupción cutánea, dolor abdominal y náuseas. Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes ($\geq 5\%$ pacientes) fueron hipertensión, seguida de aumento de ALT y aumento de AST e hiponatremia. Los EAG más frecuentes ($\geq 2\%$ pacientes), fueron derrame pleural, disnea e hiponatremia.

Los EAEI fueron consistentes con los informados previamente y en concordancia con otros ITK de RET y otros ITK utilizados en el cáncer de pulmón. Se debe prestar especial atención al posible riesgo de hemorragias, prolongación de QTc especialmente si existen factores de riesgo asociados y a las reacciones de hipersensibilidad.

En la actualización de datos del estudio LIBRETTO-001 se comunicaron un total de 45 EA fatales en comparación con los 21 del primer informe de seguridad (27, 41). En pacientes sin tratamiento previo, 4 (6%) experimentaron un EA fatal (grado 5), incluido un paciente que falleció después de más de 28 días de haber recibido la última dosis de selpercatinib.

No se consideró que ninguna de estas muertes estuviera relacionada con el fármaco en la población total de seguridad con CPNM. La toxicidad no parece diferir sustancialmente entre pacientes sin tratamiento previo y pacientes pretratados. Se debe tener en cuenta que la caracterización del perfil de seguridad de selpercatinib se basa en los resultados de un estudio abierto, de un solo brazo, con exposición y seguimiento limitados.

Se han publicado datos de calidad de vida de los pacientes del estudio (43). Más del 85% de los pacientes incluidos cumplieron los cuestionarios (QLQ-C30) y la calidad de vida se mantuvo o mejoró, tanto a nivel de estado de salud, disnea y dolor. El tiempo hasta la primera mejoría fue de 3,4 meses. La interpretación de estos resultados se encuentra limitada por la ausencia de brazo de comparador.

Pralsetinib (Gavreto®) es un ITK-RET que también 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 RET (26, 44). 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 (44). La tasa de respuesta global (TRG) evaluada por RCI (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 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 platino. Estas respuestas fueron independientes de haber recibido previamente inhibidores PD-1/PD-L1 o IMK, también fueron independientes del gen acompañante en la fusión (KIF5B o CCDC6) (44). 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 Kaplan-Meier del 82,3% y 72,4%, en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y en pacientes que habían recibido quimioterapia basada en platino, respectivamente (44). De los 87 pacientes con CPNM y metástasis cerebrales, la TRO intracraneal evaluada por RCI fue del 70,0% (IC 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 (44).

Con selpercatinib, de 58 pacientes con metástasis intracraneales al inicio, 20 (34%) pacientes tuvieron una respuesta intracraneal completa (42). Con pralsetinib, se desconoce la evolución de los pacientes con metástasis en SNC no medibles. En cuanto al perfil de seguridad de pralsetinib, para la población global de seguridad del ensayo ARROW 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 EAEI (44). En el 55,2% se comunicaron EA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento y en el 24,6% EAG relacionados con el tratamiento. La proporción de pacientes que experimentaron EA de grado ≥ 3 fue similar a los de otros estudios recientes en CPNM avanzado (45, 46). 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 EAEI fueron neumonitis, hipertensión y hepatotoxicidad. La toxicidad no parece diferir sustancialmente entre pacientes sin tratamiento previo y pacientes pretratados. 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 debe prestar especial atención a la posibilidad de hemorragias y a la prolongación del intervalo QT especialmente si existen factores de riesgo asociados. Se han notificado casos graves, potencialmente mortales o mortales de neumonitis/enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en pacientes que recibieron pralsetinib en los ensayos clínicos. Los EAG relacionados con pralsetinib más frecuentes en el estudio ARROW fueron las infecciones (neumonía, sepsis, infección del tracto urinario), neumonitis, anemia y pirexia (44). La mayoría de los EAEI con 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 (44).

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 (38) 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 y pralsetinib se diferencian de los tratamientos empleados actualmente en la vía de administración oral, un perfil de seguridad diferencial y un mecanismo de acción diferente.

No hay disponibles comparaciones directas ni es posible realizar comparaciones indirectas ajustadas debido al diseño de los estudios. La ausencia de un grupo comparador y la inmadurez de los datos no permiten extraer conclusiones sobre el beneficio que podría aportar en términos de SLP o SG frente a estas alternativas, ni frente a pralsetinib, ni en primera ni en posteriores líneas de tratamiento.

A pesar de las limitaciones en el diseño de los ensayos, en términos de decisiones clínicas, los resultados preliminares obtenidos para selpercatinib y pralsetinib como terapia dirigida con actividad en CPNM con fusión del gen RET, incluso en metástasis cerebrales, y con un perfil de toxicidad

que requiere seguimiento estrecho de los pacientes, podrían constituir una aportación en práctica clínica y considerarse opciones terapéuticas junto con las alternativas disponibles que también están asociadas con importantes incertidumbres en esta población de pacientes.

En la guía NCCN selpercatinib y pralsetinib son opciones recomendadas tanto en primera como en segunda línea en pacientes con CPNM con fusiones del gen RET (24). La última actualización de las guías ESMO (15 de septiembre de 2020), previa a la autorización condicional de selpercatinib en primera línea, recomienda su tratamiento en pacientes pretratados con una evidencia III-B (6). La última guía SEOM de tratamiento de CPNM, no incluye el tratamiento con selpercatinib o pralsetinib en pacientes con CPNM con fusión del gen RET al ser previas a los resultados de los estudios LIBRETTO-001 y ARROW (23), si bien, se está elaborando una actualización de la guía en la que se incluirá el manejo de los pacientes con fusión de RET.

Un seguimiento más prolongado de los estudios LIBRETTO-001 y ARROW permitirá una mejor caracterización de la eficacia y de la seguridad a largo plazo, y los estudios aleatorizados de fase III LIBRETTO-431 y AcceleRET permitirán una contextualización de los datos de eficacia y seguridad en comparación con el brazo de control.

CONCLUSIÓN

Selpercatinib 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 del estudio de fase I/II LIBRETTO-001, abierto, no aleatorizado, no controlado, multicohorte. Este estudio también fue la base para la autorización de selpercatinib en pacientes que requieren un tratamiento sistémico tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino.

Los resultados de la variable principal de eficacia, TRO evaluada por revisión central independiente, fueron del 84,1% (5,8% RC y 78,3% RP) en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo y del 61,1% (7,3% RC y 53,8% RP) en aquellos que habían recibido tratamiento sistémico previo en el último análisis realizado, la mediana de DR de 20,2 meses y 28,58 meses, respectivamente. Las respuestas fueron independientes del gen acompañante en la fusión. La mediana de SLP fue de 22 y 24,94 meses, en pacientes sin y con tratamiento previo, respectivamente. La mediana de la SG no se había alcanzado en ninguno de los grupos de tratamiento en el momento del análisis de los datos, con muy pocos eventos y se considera aún muy inmadura. Las tasas estimadas de supervivencia por Kaplan-Meier a los 36 meses fueron del 57,1% y 58,5%, en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y en pacientes que habían recibido tratamiento previo, respectivamente.

Selpercatinib tiene actividad frente a las metástasis en el SNC (tasa de respuesta del 80 y 87%), aunque el número de pacientes evaluados es reducido (5 pacientes en pacientes sin tratamiento previo y 23 en pacientes con tratamiento previo).

La eficacia de selpercatinib 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 uso de una variable subrogada como variable principal de eficacia son limitaciones que dificultan la interpretación de los resultados provisionales obtenidos y conocer el beneficio clínico añadido sobre las alternativas disponibles en variables clínicas robustas como la SLP o SG. Sin embargo, la magnitud de los resultados de selpercatinib en la tasa de respuesta y duración de la misma, muestran que podría considerarse una alternativa a las opciones actuales utilizadas en práctica clínica, y frente a pralsetinib en primera y posteriores líneas de tratamiento. Asimismo, hay que tener en cuenta que los datos de eficacia proceden de una fase temprana de la investigación que necesitarán confirmarse en el estudio de fase III actualmente en marcha

Por lo que se refiere a la seguridad, 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 selpercatinib respecto a sus alternativas. Los EA de cualquier grado más frecuentes fueron: edema, diarrea, fatiga, sequedad de boca, hipertensión, aumento de ALT y AST, náuseas y erupción cutánea. Los EAG notificados para selpercatinib fueron hipersensibilidad, aumento de ALT, aumento de AST, derrame pleural, estreñimiento, náuseas, alteración del intervalo QT del ECG y hematoma retroperitoneal. Ninguna de las muertes del estudio se consideró relacionada con selpercatinib. Los EA notificados con mayor frecuencia que dieron lugar a la suspensión de la dosis fueron aumento de ALT y AST, diarrea e hipertensión y los EA que dieron lugar a una reducción de la dosis fueron aumento de ALT y AST. Los principales EA que dieron lugar a la interrupción permanente de selpercatinib fueron aumento de ALT y AST, fatiga y sepsis. La toxicidad no parece diferir sustancialmente entre los pacientes sin tratamiento y los pretratados.

Selpercatinib y pralsetinib han sido autorizados para el tratamiento del CPNM avanzado con reordenamientos de RET. No existen ensayos comparativos frente a pralsetinib. No se dispone de datos de tratamiento secuencial de pralsetinib tras primera línea con selpercatinib y viceversa y en base a la autorización, no estaría indicado. Sin embargo, existe una cohorte con reclutamiento cerrado para incluir a los pacientes que dejaron de tomar otro inhibidor selectivo de RET por intolerancia. Los ensayos de ambos fármacos presentan limitaciones similares y no es posible considerar superioridad de un fármaco sobre otro. Hay que tener en cuenta que los datos de selpercatinib en primera línea provienen de un grupo muy limitado de pacientes, por lo que la evidencia es aún más limitada en esta población. El ensayo LIBRETO-341 proporcionará datos comparativos en este contexto.

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. Selpercatinib 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 inmunoterapia y/o quimioterapia, no hayan recibido tratamiento previo con inhibidores de RET, con buen estado funcional, con o sin metástasis en SNC.

Se desconoce si es mejor tratar en primera línea con selpercatinib o pralsetinib o en una segunda línea tras inmunoterapia y/o quimioterapia. El ensayo LIBRETO-341 proporcionará datos comparativos en este contexto.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de Retsevmo® (selpercatinib), “en el tratamiento de adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, con fusión del gen RET positiva no tratados previamente con un inhibidor RET”.

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.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49.
4. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623-40.
5. 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.
6. 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](https://www.esmo.org/guidelines/NSCLC-15SEPT2020.pdf)
7. 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>
8. 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.
9. 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.
 10. Kohno T, Tsuta K, Tsuchihara K, Nakaoku T, Yoh K, Goto K. RET fusion gene: translation to personalized lung cancer therapy. *Cancer Sci*. 2013 Nov;104(11):1396-400. doi: 10.1111/cas.12275. Epub 2013 Oct 1. PMID: 23991695; PMCID: PMC5439108.
 11. Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018 Jan;13(1):27-45. doi: 10.1016/j.jtho.2017.10.021. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29128428.
 12. Choudhury NJ, Drilon A. Decade in review: a new era for RET-rearranged lung cancers. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(6):2571-2580.
 13. Lin C, Wang S, Xie W, Chang J, Gan Y. The RET fusion gene and its correlation with demographic and clinicopathological features of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Biol Ther*. 2015;16(7):1019-28. doi: 10.1080/15384047.2015.1046649. Epub 2015 May 15. PMID: 25975578; PMCID: PMC4622969.
 14. Takeuchi K. Discovery Stories of RET Fusions in Lung Cancer: A Mini-Review. *Front Physiol*. 2019 Mar 19;10:216. doi: 10.3389/fphys.2019.00216. PMID: 30941048; PMCID: PMC6433883.
 15. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de evaluación de fármacos. Pralsetinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado con fusión del gen RET. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_Pralsetinib_CPNPC_fusion_RET.pdf.
 16. 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.
 17. Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4352-9. doi: 10.1200/JCO.2012.44.1477. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23150706.
 18. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med* 2012; 18: 382–384.
 19. Michels S, Scheel AH, Scheffler M et al. Clinicopathological characteristics of RET rearranged lung cancer in European Patients. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 122–127.
 20. Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A, Cravero P, Delmonte A, Crino L. Targeting RET-rearranged non-smallcell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer (Auckl)*. 2019;10:27-36
 21. Drilon A, Hu Z, Lai G, et al. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151–167. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.175>
 22. American Cancer Society (ACS) 2022. Lung Cancer Survival Rates. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
 23. 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.
 24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 3.2022. Non-Small Cell Lung Cancer. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf.
 25. Ficha técnica de Retsevmo® (selpercatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_es.pdf
 26. Ficha técnica de Gavreto® (pralsetinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_es.pdf
 27. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR). Selpercatinib, Procedure No. EMEA/H/C/005375/II/001. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/retsevmo-h-c-005375-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 28. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383 (9):813-824.
 29. 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 EurSocMedOncol*. 2017;28(11):2901-2905.
 30. ESMO MCBS scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-341-1>
 31. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Selpercatinib for untreated RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer [ID4056]. In development [GID-TA11012]. Expected publication date: 07 June 2023. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11012>.
 32. Canada’s Drugs and Health Technology Agency (CADTH). Selpercatinib (Retsevmo). Disponible en: <https://www.cadth.ca/selpercatinib>; https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0261-Retsevmo_combined.pdf
 33. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). [A22-65] Selpercatinib (advanced NSCLC with RET fusion) – Benefit assessment according to § 35a SGB V (Version 1.0; Status: 28 September 2022). Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-65.html>; https://www.iqwig.de/download/a22-65_selpercatinib_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
 34. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). [A21-27] Selpercatinib (non-small cell lung cancer) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (15.06.2021). Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-27.html>
 35. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl 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.

36. Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, Normanno N, Scoazec JY, Lacroix L, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):337-350. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.021.
37. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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
42. Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, Tomasini P, de Braud F, Solomon BJ, et al. Selpercatinib in Patients With RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. *J Clin Oncol.* 2022;41:385-394. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00393>.
43. Minchom A, Tan AC, Massarelli E, Subbiah V, Boni V, Robinson B, et al. Patient-reported outcomes with Selpercatinib among patients with RET fusion-positive Non-small cell lung cancer in the Phase ½ Libretto-001 trial. *Oncologist* 2021; DOI: 10.1002/onco.13976
44. 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.
45. 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.
46. 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

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, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón 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	Selpercatinib (Retsevmo®)	Pralsetinib (Gavreto®)*
Presentación	40 mg y 80 mg cápsulas duras	100 mg cápsulas duras
Posología	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 Se puede ajustar la dosis en reducciones de 40 mg hasta una dosis mínima de 40 mg dos veces al día. Selpercatinib debe suspenderse permanentemente en pacientes que no pueden tolerar 40 mg por vía oral dos veces al día.	Dosis recomendada: 400 mg 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.
Indicación aprobada en FT	En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con fusión del gen RET positiva que no han recibido tratamiento previo con un inhibidor de RET	En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con fusión del gen RET positiva que no han recibido tratamiento previo con un inhibidor de RET
Efectos adversos	Hipertensión, aumento de enzimas aminotransferasas (AST y ALT), hipersensibilidad, trombocitopenia, disminución del apetito, cefalea, 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.	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 musculoesquelético, hipocalcemia, hipo e hiperfosfatemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, alteración del gusto, fatiga, edema, pirexia, prolongación del intervalo QT del ECG, aumento de creatinina y fosfatasa alcalina.
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 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.	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. 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 descontinuado 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.

Abreviaturas: CPNM=cáncer de pulmón no microcítico; ECG= electrocardiograma; ALT= alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa.
*Actualmente no comercializado en España.