

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT 146/V1/18082023

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

Fecha de publicación: 18 de agosto de 2023

Introducción

El carcinoma de tiroides es el cáncer endocrinológico más frecuente (90% de todas las neoplasias endocrinas), aunque representa menos del 1% de todos los cánceres (1). En la Unión Europea en 2020 se comunicaron 57.709 casos de cáncer de tiroides y 3.993 muertes como consecuencia del mismo (2). En España se estima que este año 2021 se diagnosticarán 5.431 (1.154 en hombres y 4.277 en mujeres) tumores de este tipo (3).

En España, la edad media del cáncer de tiroides al diagnóstico se sitúa entre los 40-50 años, siendo de 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres. En cuanto a datos de incidencia, nuestro país ocupa una posición intermedia entre los países de nuestro entorno, con una tasa de incidencia ajustada por la población europea en 2020 de 4,7 y 16,2 por 100.000 habitantes en varones y en mujeres, respectivamente; y una tasa de mortalidad de 0,6 y 0,7 por 100.000 habitantes, respectivamente (2).

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

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

comparación con aproximadamente el 15% observados en adultos) y se asocian con una enfermedad extratiroidea más extensa (7, 8).

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

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

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

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

Selpercatinib (Retsevmo®)

Selpercatinib (Retsevmo®) en monoterapia ha recibido una autorización condicional en el tratamiento del cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen RET positiva que requiere tratamiento sistémico tras tratamiento previo con sorafenib y/o lenvatinib en adultos (18). La aprobación definitiva está sujeta a la verificación y descripción de los beneficios clínicos en estudios confirmatorios.

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

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

azólicos, antidepresivos y macrólidos). En caso de que se requiera una reducción de dosis por toxicidad los sucesivos niveles recomendados son 120, 80 y 40 mg dos veces al día (18).

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

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

La presencia de una fusión del gen RET (cáncer de tiroides no medular) se debe confirmar mediante una prueba validada antes de iniciar el tratamiento con selpercatinib.

Farmacología

Selpercatinib es un inhibidor del receptor tirosina quinasa RET, inhibe la forma nativa de RET y múltiples isoformas del gen RET mutadas, así como a VEGFR1 y a VEGFR3. En otros ensayos enzimáticos, selpercatinib también inhibió a FGFR 1, 2 y 3. En un ensayo de afinidad a la concentración de 1 μ M de selpercatinib, se observó 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).

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 (18).

Eficacia (18-20)

Los datos de eficacia de selpercatinib provienen del ensayo LOXO-RET-17001 (NCT03157128, ensayo Libretto-001) de fase 1/2 multicéntrico, multicohorte (5 cohortes), abierto, no controlado, en pacientes con tumores sólidos avanzados con fusión de RET positiva (p. ej., cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal) y cáncer medular de tiroides avanzado con mutación del gen RET y otros tumores con activación de RET (p. ej., mutaciones en otros tipos de tumores u otra evidencia de activación de RET).

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

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

Por lo que se refiere al cáncer de tiroides, los pacientes debían tener un tumor sólido localmente avanzado o metastásico y haber fracasado o ser intolerantes al tratamiento estándar, presentar buen estado general (ECOG 0-2 en ≥ 16 años y Lansky Performance Score (LPS) $\geq 40\%$ en < 16 años), adecuadas funciones orgánicas, intervalo QTcF < 470 msec en el electrocardiograma (ECG) y esperanza de vida de al menos 3 meses. Se incluyeron pacientes independientemente del número de tratamientos previos recibidos, pero que no hubieran recibido otros inhibidores selectivos de RET. Los pacientes podían presentar enfermedad medible determinada por RECIST v1.1, con evidencia de una alteración del gen RET en el tumor. También se incluyeron pacientes con metástasis en el SNC tratadas o no, asintomáticos o con clínica estable en las dos semanas previas. Los pacientes con metástasis en el SNC fueron elegibles si se encontraban estables, mientras que los pacientes sintomáticos con un tumor primario en el SNC, metástasis, carcinomatosis leptomeningea o compresión de la médula espinal fueron excluidos. También se excluyeron los pacientes con dependencia oncogénica primaria conocida que no fuese RET, enfermedad cardiovascular activa clínicamente significativa, antecedentes de infarto de miocardio o alteraciones tiroideas no controladas.

La identificación de una alteración del gen RET se determinó prospectivamente en laboratorios locales mediante secuenciación masiva (*next generation sequencing*, NGS por sus siglas en inglés), reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*,

PCR) o hibridación fluorescente in situ (*fluorescence in situ hybridization*, FISH) y no se precisaba una confirmación central.

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

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

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

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

El estudio se inició el 9 de mayo de 2017 y está en curso, reclutando pacientes a fecha del 15/12/2021. Se espera el análisis final de la variable principal a partir de noviembre de 2022 y el análisis completo a partir de noviembre de 2023. Para la aprobación se han aportado los resultados del análisis intermedio (30 de marzo de 2020).

Se informaron desviaciones importantes del protocolo en 40 (7,5%) pacientes, si bien, no se consideró que pudieran tener efecto sobre los resultados de seguridad o eficacia del estudio.

De los pacientes con cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva, previamente tratados con terapia sistémica distinta del yodo radiactivo, e incluidos en el ensayo Libretto-001, 22 pacientes tuvieron la oportunidad de ser evaluados por lo menos durante

6 meses y fueron considerados elegibles para la evaluación de la eficacia. Los pacientes, además de tener cáncer de tiroides positivo para fusión RET, debían haber sido resistentes al yodo radiactivo (o un subtipo histológico en el que no se utiliza yodo radiactivo, como el cáncer de tiroides anaplásico) y debían haber recibido al menos una terapia sistémica previa distinta del yodo radiactivo.

Para la población de análisis primario (n=19), la edad media de los pacientes fue de 54 años (rango 25 a 88 años), 47,4% hombres, 73,7% de raza blanca y 10,5% asiáticos. El 89,5% tenía un estado funcional ECOG de 0-1 y un 10,5% de 2. En relación a la histología, se incluyeron 13 (68,4%) pacientes con CPT, 3 (15,8%) con CPDT, 2 (10,5%) con CAT y un paciente (5,3%) con cáncer de células de Hurthle. El gen acompañante de fusión más común fue CCDC6 (47,4%), seguido de NCOA4 (31,6%). La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados por NGS en tumor. Ninguno de los pacientes de esta población presentó otra fusión oncogénica concomitante. El 100% de los pacientes tenía enfermedad metastásica. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el ingreso al estudio fue de 92,30 meses (rango de 2,6 a 401,7 meses). Casi todos los pacientes presentaron al menos una lesión medible.

Todos los pacientes con fusión del gen RET positiva recibieron tratamiento sistémico previo. Los pacientes habían recibido una mediana de 4 tratamientos sistémicos previos (rango: 1-7). Los tratamientos previos incluían yodo radioactivo (84,2%), inhibidores multikinasa (MKI; 78,9%), y el 42,1% recibió otros tratamientos sistémicos.

Con respecto a la exposición a la dosis de selpercatinib, el 92,6% recibió al menos una dosis de 160 mg dos veces al día.

La evaluación primaria de la eficacia se basó en los primeros 19 de los 22 pacientes inscritos consecutivamente. Entre 19 pacientes con cáncer de tiroides previamente tratado con fusión RET positiva, el porcentaje de pacientes con una respuesta objetiva (determinada por el comité de revisión independiente) fue del 78,9% (IC del 95%, 54,4 a 93,9) tras una mediana de seguimiento de 20,27 meses. Presentaron una mediana de duración de la respuesta de 18,4 meses (7,6 - no alcanzada). Los resultados de eficacia para el cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva previamente tratado se muestran en la tabla 1 (fecha corte de datos 30 marzo de 2020).

La SLP fue evaluada por el IRC en los 22 pacientes con al menos 6 meses de seguimiento, en un análisis intermedio con fecha del 30 de marzo de 2020, cuando se contaba con un 45,5% de eventos de progresión (10 pacientes) tras una mediana de seguimiento de 16,49 meses. Mostró una mediana de SLP de 20,07 meses (IC 95%: 10,8 - no alcanzada). La tasa de SLP a los 12 meses fue del 68,9% y del 41,8% a los 24 meses.

Tabla 1. Respuesta objetiva y duración de la respuesta (fecha corte datos 30-marzo-2020) (18)

	Grupo de análisis primario Evaluación IRC	Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC
n	19	22
Respuesta objetiva (RC + RP)		
n (%)	78,9	77,3
IC 95%	(54,4; 93,9)	54,6; 92,2
n respuesta completa (%)	2 (10,5)	2 (9,1)
n respuesta parcial (%)	13 (68,4)	15 (68,2)
Duración de la respuesta (meses)*		
Mediana	18,4	18,4
IC 95%	(7,6; NE)	10,1; NE

NE = no evaluable.

* La mediana de duración del seguimiento fue de 20,27 meses (percentil 25°, 75°: 12,9; 25,4) para los 19 primeros pacientes y 20,27 meses (percentil 25°, 75°: 12,6; 25,4) para los 22 pacientes con eficacia medible.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Las principales limitaciones del ensayo clínico Libretto-001 son la naturaleza no comparativa del mismo, el limitado número de pacientes incluidos, el uso de una variable intermedia como variable principal de eficacia, resultados poco maduros (no llega a la mitad de los eventos para SLP) en una fase temprana de investigación (fase 2). Además, el estudio cuenta con una mediana de exposición a selpercatinib limitada en los pacientes con cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen RET previamente tratados (11,7 meses), siendo además la población del estudio muy heterogénea en términos de edad (mínimo 25, máximo 88 años) y tipo de malignidad subyacente.

La exposición a selpercatinib se considera relativamente baja y el tiempo de seguimiento (mediana de 20,27 meses) no es suficiente para evidenciar el perfil de eficacia del selpercatinib y el perfil de seguridad a largo plazo. Es necesario un mayor seguimiento ya que aún existen incertidumbres relacionadas con la eficacia y con la seguridad de selpercatinib a largo plazo. Además, se desconoce el posible impacto de las variables intermedias en variables orientadas al paciente como la supervivencia global o la calidad de vida. Sin embargo, se trata de una población que actualmente no dispone de alternativas terapéuticas más allá del mejor tratamiento de soporte. Los datos actualizados de ensayo Libretto-001 no estarán hasta finales del 2023.

Para poner en perspectiva la utilidad en práctica clínica de selpercatinib, cabe mencionar que en el estudio de fase 1/2 selpercatinib ha mostrado resultados favorables en las variables clínicas de interés (TRO, SLP) en paciente seleccionados molecularmente. En el estudio pivotal se observó actividad en múltiples tipos histológicos de cáncer de tiroides, incluidos carcinomas papilares, pobremente diferenciados, de células de Hürthle y anaplásicos, y en diferentes compañeros de fusión, si bien se debe considerar el número limitado de pacientes en cada subgrupo. La SG del carcinoma anaplásico de tiroides desde el diagnóstico, incluyendo todos los estadios, es inferior a 6 meses (21). En el estudio pivotal, de 2 pacientes con cáncer de tiroides anaplásico que fueron tratados, 1 tuvo una respuesta durante 18 meses, con la respuesta en curso. Al año, el 71% de las respuestas (IC del 95%, 39 a 88) estaban en curso y el 64% (IC del 95%, 37 a 82) de los pacientes estaban libres de progresión. Los resultados preliminares del estudio de fase 3 COSMIC-311 muestran que la SLP con el mejor tratamiento de soporte (BSC) (grupo control) en pacientes con cáncer de tiroides refractario al radioyodo que han progresado a los ITK es inferior a 2 meses (22).

Evaluaciones por otros organismos

La FDA concedió una aprobación acelerada en mayo de 2020 para selpercatinib en pacientes con cáncer de tiroides por reordenamientos de RET en base a los datos del ensayo Libretto-001 (23).

En la valoración por parte del NICE que ha sido recientemente publicada, selpercatinib ha sido recomendado en pacientes con cáncer de tiroides avanzado con fusión RET positiva en adultos que necesitan terapia sistémica después de haber recibido tratamiento con sorafenib o lenvatinib, al considerar que para estos pacientes hay una necesidad de nuevos tratamientos que pueden ser mejores que el mejor tratamiento de soporte ofrecido hasta ahora. Esta autorización será revisada a finales de 2023 (24).

En la guía del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN®), selpercatinib es una opción recomendada en carcinoma de tiroides locorregional persistente/recurrente o

metastásico diferenciado, papilar, folicular o de célula de Hurthle con fusiones positivas de RET que no son susceptibles de tratamiento radiactivo con yodo con categoría 2A (25).

Seguridad (18-20)

Los datos de seguridad de selpercatinib proceden principalmente del estudio Libretto-001, en el que se incluyeron pacientes con tumores sólidos avanzados, incluidos los tumores sólidos positivos para la fusión de RET, el cáncer de tiroides medular y otros tumores con activación de RET. Además, se han incluido en el análisis los datos de seguridad de otros estudios y los datos del Programa de Acceso Expandido. En total se evaluaron 42 pacientes con cáncer de tiroides con fusión positiva de RET.

Cáncer de tiroides con fusión positiva de RET (n=42). De los 42 pacientes con cáncer de tiroides con fusión positiva de RET, 8 (19%) había finalizado el tratamiento: 4 (9,5%) por progresión, 1 por efectos adversos (EA), 1 por retirada del consentimiento, 1 por fallecimiento y 1 por otras causas (2,4%, cada uno). La mediana de tiempo de permanencia en el estudio fue de 13,49 meses (IC 95%: 0,85-30,75). Todos los pacientes tratados (100%) experimentaron al menos un efecto adverso (EA), de ellos, 97,6% se relacionaron con selpercatinib. Un 59,5% de los pacientes tratados presentaron EA grados 3-4 (31% relacionados con el tratamiento), un 33,3% efectos adversos graves (EAG), (2,4% relacionados con el tratamiento). Ninguna de las muertes que se produjeron fue considerada relacionada con el fármaco. Un 4,8% de los pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento, si bien no se relacionaron con el tratamiento.

Cuando se analizó el conjunto de 746 pacientes tratados en todas las indicaciones, los EA más frecuentes relacionados con el tratamiento fueron xerostomía (40,2%), diarrea (38,7%), hipertensión (36,6%), elevación de transaminasas (32,6%), astenia (31,2%), estreñimiento (27,1%), edema periférico (25,7%), cefalea (23,6%), náuseas (23,5%), elevación de creatinina (20,6%), dolor abdominal (19,8%), erupción cutánea (18,8%), prolongación de QTc (17,8%), tos (16,2%), vómitos (16,2%) y disnea (15,4%). Los EA grado 3-4 más frecuentes fueron hipertensión (19,2% y EA relacionados 12,5%), elevación de transaminasas, alanina aminotransferasa [ALT] (9,8%, EA relacionados 8%) y aspartato aminotransferasa [AST] (8,3%, EA relacionados 6,3%), prolongación de QTc (2,8%), diarrea (1,6%), astenia (1,1%), cefalea (0,4%) y rash (0,4%). Algunos EA se consideraron de especial interés como la elevación de transaminasas, hipertensión [que apareció en el 41,9% de pacientes con hipertensión previa (26,9% grado 3) y 34,2% en los que no existía previamente (14,1% grados 3-4)], prolongación de QTc (no se produjeron episodios de torsade de pointes, muertes súbitas ni episodios de taquicardia ventricular y ningún paciente interrumpió el tratamiento por este motivo) y hemorragias (2,4% grado 3) y 3 pacientes fallecieron por hemorragias (hemorragia cerebral, traqueostomía y hemoptisis uno cada uno), con una mediana de 12,8 semanas de tratamiento. Se recogieron también los EA en pacientes

mayores de 75 años, aunque numéricamente son pocos para extraer conclusiones. Se produjeron reacciones de hipersensibilidad en el 5,2% de los pacientes (1,7% de grado 3).

Las reacciones adversas fatales ocurrieron en el 3% de los pacientes; las reacciones adversas fatales, que ocurrieron en > 1 paciente incluyeron sepsis (n = 3), paro cardíaco (n = 3) e insuficiencia respiratoria (n = 3). Ninguna de las muertes que se produjeron fueron consideradas relacionadas con el fármaco.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) graves más frecuentes son la hipertensión, elevación de las transaminasas (AST y ALT), prolongación del intervalo QT, hipersensibilidad y hemorragias. La suspensión permanente de selpercatinib para el tratamiento de los efectos adversos surgidos con el tratamiento, independientemente de su relación causal, se produjo en el 6,0% de los pacientes, y en un 2% se relacionaron con el tratamiento. Las RAM que dieron lugar a la suspensión permanente (2 o más pacientes) incluyeron un aumento de la ALT (0,4%), un aumento de la AST (0,3%), hipersensibilidad (0,4%) y trombocitopenia (0,3%).

Valoración del beneficio clínico

Si se aplica la Escala de Magnitud de Beneficio Clínico de la ESMO (Formulario 3, versión 1.1), se obtiene una valoración de 3 en una escala entre 1 y 5 (26) (estudios de un único brazo, enfermedades con necesidades no cubiertas y con tasa de respuesta global o SLP como variables primarias de eficacia). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la fiabilidad de esta escala para estudios de un solo brazo sin posibilidad de establecer comparaciones es muy limitada, pues el beneficio clínico real se desconoce.

Como se ha reflejado en párrafos anteriores, se trata de una población que actualmente no dispone de alternativas terapéuticas más allá del mejor tratamiento de soporte. Para estos pacientes hay una necesidad de nuevos tratamientos que pueden ser mejores que el mejor tratamiento de soporte ofrecido hasta ahora. Desde el punto de vista de la seguridad, los EA notificados con mayor frecuencia con selpercatinib fueron gastrointestinales (principalmente diarrea y estreñimiento), sequedad de boca, hipertensión, fatiga y aumentos de AST y ALT. Los aumentos de ALT/AST, la hipertensión y la hipersensibilidad se consideran eventos adversos de especial interés con selpercatinib. Persisten incertidumbres debido a la falta de un grupo control y la heterogeneidad de la población en la base de seguridad.

Es importante resaltar que como parte del compromiso adquirido por la compañía en el momento de la autorización condicional de selpercatinib, se esperan resultados finales del estudio Libretto-001 para finales de 2023.

Discusión

Selpercatinib ha mostrado actividad antitumoral en pacientes adultos con cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen RET positiva que requiere tratamiento sistémico tras tratamiento previo con sorafenib y/o lenvatinib, en un estudio de fase 1/2 multicohorte, abierto y de un solo brazo (cohorte 1, estudio Libretto-001). La principal limitación de este ensayo clínico es la falta de un brazo de control y el limitado número de pacientes.

En la cohorte 1 del estudio Libretto-001, los pacientes tenían que haber fracasado o ser intolerantes al tratamiento previo con sorafenib y/o lenvatinib y/o refractarios al yodo radiactivo. Diecinueve pacientes habían recibido al menos una terapia sistémica previa que no fuera yodo radiactivo y 8 no habían recibido tratamiento previo (ninguna otra terapia sistémica aparte del yodo radiactivo) (18, 19). Estos 19 pacientes tenían cáncer de tiroides de diferentes histologías cuyo manejo en la práctica clínica puede diferir. En este sentido, aunque el CDT, CPDT y cáncer de tiroides de células de Hurthle puede tener un enfoque similar, el CAT es un tumor más agresivo y de muy mal pronóstico y su tratamiento es bastante diferente (6). Durante la evaluación se proporcionaron datos de eficacia según histología, siendo consistente el efecto en las diferentes histologías. A fecha de corte de datos de 30 de marzo de 2020 con 9,5 meses adicionales de seguimiento (20,27 meses en total), respecto a los datos inicialmente aportados, la TRO evaluada por IRC en los 19 pacientes inicialmente inscritos fue del 78,9% (15/19) (IC del 95%: 54,4; 93,9), mientras que la TRO evaluada por el investigador fue del 57,9% (11/15) (IC del 95%: 33,5, 79,7), lo que se considera una diferencia importante. La mediana de DR fue 18,43 meses (IC del 95%: 7,6, no alcanzada). Aunque las respuestas en esta población de pacientes parecen duraderas, el intervalo de confianza es amplio, probablemente debido al bajo número de eventos/pacientes. La mediana de la SLP fue de 20,07 meses (IC del 95%: 9,4, no alcanzada) y la mediana de SG fue 27,20 meses (IC del 95%: 25,2; no alcanzada). Se proporcionaron datos de eficacia de 3 pacientes adicionales (22 pacientes en total) durante el procedimiento. En esta población de pacientes, la TRO evaluada por IRC fue del 77,3% (17/22) (IC del 95%: 54,6; 92,2) (19).

Aunque el número de pacientes incluidos en el ensayo parece reducido, podría ser adecuado dada la fase de la investigación y la rareza de la enfermedad. Las características de los pacientes analizados son representativas de lo que es esperable en pacientes con cáncer de tiroides avanzados con este tipo de reordenamiento.

La ausencia de comparador y el uso de una variable intermedia como variable principal de eficacia son limitaciones que dificultan la interpretación de los resultados obtenidos. Asimismo, hay que tener en cuenta que los datos de eficacia proceden de una fase temprana de la investigación por lo que necesitarán confirmarse, los resultados aportados actualmente son poco maduros, con menos de un 50% de eventos de progresión.

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

Respecto a la eficacia en pacientes con metástasis cerebrales en el estudio Libretto-001, se ha postulado que el fármaco podría tener actividad a nivel del SNC. Entre el total de pacientes incluidos en el estudio, un 36% tenía metástasis cerebrales; sin embargo, el número de pacientes finalmente evaluados, con enfermedad medible, fueron todos en la cohorte de pulmón (n=23).

Respecto a la seguridad, en el análisis realizado se ha incluido el conjunto de pacientes tratados (n= 746) independientemente de cuál fuera el tumor original, aunque ello haya supuesto aumentar la heterogeneidad debido a los diferentes tumores, distintas edades de los pacientes incluidos (entre 12 y 90 años) y diferencias en las dosis empleadas. El perfil de EA de selpercatinib en pacientes con cáncer de tiroides con alteración de RET fue similar al perfil seguridad general (27). Al carecer de brazo control no es posible diferenciar cuales de los EA podrían estar más relacionados con la enfermedad. Además, la mediana de exposición a selpercatinib es limitada, lo que no permite una diferenciación clara entre signos/síntomas de la neoplasia maligna subyacente y los EA relacionados con selpercatinib. Las diferentes dosis de selpercatinib administradas (de 20 mg una vez al día a 240 mg dos veces al día) complica aún más la evaluación del perfil de seguridad de selpercatinib.

Los efectos adversos más frecuentes con selpercatinib fueron: xerostomía, diarrea, hipertensión, elevación de transaminasas, astenia, edemas, cefalea y náuseas. Entre los de 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. Otros efectos secundarios a los que hay que prestar especial atención es el posible riesgo de hemorragias, la prolongación de QTc (se informó en el 17,8% de los pacientes cuando se consideran los relacionados 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. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos graves, incluso mortales, en 3 pacientes (0,4%) que recibieron selpercatinib. Aparte de la hipertensión, la mayoría de los EA notificados que se produjeron en $\geq 15\%$ de los pacientes fueron de grados 1-2 en gravedad.

Los niveles de las transaminasas (ALT y AST) deben controlarse antes del inicio del tratamiento, cada 2 semanas durante los primeros 3 meses, mensualmente durante los siguientes 3 meses y controlar la presión arterial del paciente antes de comenzar y durante el tratamiento con selpercatinib, también el ECG. Los electrolitos séricos deben

controlarse en todos los pacientes después de la primera semana de tratamiento y al menos una vez al mes durante los primeros 6 meses y según lo que esté clínicamente indicado. Selpercatinib debe ser usado con precaución en pacientes con síndrome de QT largo congénito o QT largo adquirido u otras condiciones clínicas que predisponen a arritmias. La dosis de selpercatinib puede requerir modificaciones o interrupciones y suspensión del tratamiento en función de los EA observados.

Las muertes ocurridas durante el tratamiento en el estudio Libretto-001 no fueron consideradas relacionadas con selpercatinib. El perfil de seguridad de selpercatinib es coherente con el observado para otros ITK, toxicidad gastrointestinal, hipertensión, aumento de transaminasas y prolongación del intervalo QT, hemorragias (incluido accidente cerebrovascular, hemorragia del SNC) y toxicidad cardíaca. Las incertidumbres continúan por ausencia de un grupo control y la heterogeneidad de pacientes.

En el estudio Libretto-001, la calidad de vida fue una variable exploratoria. Resultados preliminares recientemente publicados (23), con cumplimiento de las escalas de calidad de vida (EORTC QLQ-C30 [cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer] y mSTIDAT [*Systemic Therapy Induced Diarrhea Assessment Tool*]) superior al 85%.

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

Se precisan datos de eficacia y seguridad adicionales en el contexto de una autorización condicional, ya que los resultados disponibles son limitados. En este sentido la compañía adquirió un compromiso con la EMA al objeto de confirmar los beneficios observados en el estudio Libretto-001 con la presentación de los resultados finales del estudio Libretto-001. No hay previstos ensayos adicionales en pacientes con cáncer de tiroides con fusión de RET.

Hasta ahora no había una terapia específicamente aprobada para el cáncer de tiroides con fusión RET positiva que hubiera demostrado eficacia en esta población de pacientes. El porcentaje de pacientes que tienen una respuesta a los MKI hasta ahora utilizados varía del 12 al 65%, pero la seguridad y durabilidad de las respuestas a estos agentes están al menos parcialmente limitadas por los efectos tóxicos (28, 29). La tiroidectomía profiláctica es el único tratamiento curativo, estando supeditada la cirugía al tipo de mutación (genotipo RET) (30, 31), dado que, la concordancia entre la presencia de la enfermedad y el estado del portador de la mutación es del 100% (32).

El tratamiento habitual del CDT consiste en cirugía (habitualmente en nuestro medio tiroidectomía total, acompañada o no de linfadenectomía del compartimento central)

seguida en la mayoría de los casos de tratamiento con Iodo 131 y tratamiento con levotiroxina a dosis supresoras. A pesar de dicho tratamiento, aproximadamente un 25% de los pacientes presenta recidiva/persistencia tumoral a largo plazo, ya sea a nivel locorregional (16% aproximadamente) o a distancia (8%) (33, 34). La presencia de metástasis a distancia se asocia a unas tasas de supervivencia de aproximadamente un 50% a 5 años (4, 31), un 40% a 10 años (35), y un 30% a 15 años (35, 36). Los principales factores pronósticos en pacientes con enfermedad metastásica son la edad, el tamaño de las metástasis y la habilidad de éstas para captar Iodo 131 (35). Durante el seguimiento, aproximadamente una tercera parte de los casos metastásicos pierden la capacidad de captar Iodo 131, hecho que habitualmente se asocia a un comportamiento más agresivo. Se estima que la incidencia anual del CDT refractario a Iodo 131 es de 0,1 casos por 100.000 habitantes. La supervivencia a 10 años de este grupo de pacientes se aproxima a un 10% (36, 37).

Los pacientes con CPT y CPDT positivos para la fusión de RET reciben tratamiento estándar para el cáncer de tiroides. Las opciones de tratamiento estándar para CPT incluyen cirugía y yodo radiactivo (38). El CPDT responde menos al yodo radiactivo que el CPT. Los pacientes pediátricos con CPT también son tratados con resección quirúrgica y terapia con yodo radiactivo, aunque las características específicas de yodo radiactivo son algo diferentes en esta población (39). Tradicionalmente los pacientes con CDT refractario al tratamiento con Iodo 131 en progresión, no candidatos a cirugía ni radioterapia no han dispuesto de un tratamiento eficaz para su enfermedad lo que ha supuesto un muy mal pronóstico a corto plazo. En ocasiones han recibido tratamiento con quimioterapia sistémica (fundamentalmente regímenes basados en adriamicina y platino) si bien no existe tratamiento de elección y todos ellos parecen otorgar un beneficio muy limitado en términos de SLP y SG a expensas de un no despreciable perfil de toxicidad (40), por lo que las guías de diversas sociedades científicas desaconsejan su uso en este escenario (41) y se pronuncian a favor del empleo de ITK (42). La administración de quimioterapia no se recomienda a menos que la terapia MKI esté contraindicada (6). El primer fármaco ITK aprobado para el tratamiento del CDT refractario al tratamiento con Iodo 131 y en progresión fue sorafenib. A día de hoy, hay dos inhibidores multikinásas (MKI) disponibles, sorafenib y lenvatinib, que están aprobados para el tratamiento del CDT (papilar/folicular/Hürthle) irreseccable, refractario al yodo, independientemente de la presencia o ausencia de una fusión del gen RET. Sorafenib y lenvatinib pueden considerarse la terapia sistémica estándar de primera línea en estos pacientes, con un beneficio en la escala de magnitud de beneficio clínico de la ESMO (ESMO-MCBS) v1.1 con puntuación de 3 para lenvatinib y de 2 para sorafenib (26). Ambos fármacos se han investigado en dos ensayos aleatorizados de fase 3 (sorafenib en el ensayo DECISION (43) y lenvatinib en el ensayo SELECT (44). El subgrupo de pacientes tratados con lenvatinib en segunda línea en el estudio SELECT (tras progresión a un inhibidor multiquinasa previo) obtuvo una SLP de 15,1 meses, comparado con los 18,7 meses de los pacientes tratados en

primera línea, en los pacientes mayores de 65 años la SLP fue de 33,1 meses (44). En el ensayo SELECT se notificaron EA de grado ≥ 3 en el 85% de los pacientes tratados con lenvatinib (n = 261), en comparación con el 30% con placebo (n = 131). Las interrupciones de la dosis (82%), las reducciones (68%) y la interrupción del tratamiento (16,5%) también fueron mayores en pacientes tratados con lenvatinib que con placebo (18%, 5% y 5% respectivamente) (44).

La secuencia óptima de MKI en CDT refractarios a yodo radiactivo no se puede determinar en base a la evidencia actualmente disponible. Los MKI deben continuarse hasta que la enfermedad progrese, se produzcan toxicidades inaceptables o el paciente solicite interrumpir el tratamiento. La terapia previa con MKI no es una contraindicación para el uso posterior de estos fármacos, pero los datos sobre la eficacia en segunda línea son escasos.

Conclusión

Selpercatinib ha recibido una autorización condicional basándose en los datos de eficacia y seguridad de un único ensayo fase 1/2 (Libretto-001), multicéntrico, abierto, no controlado, multicohorte. La evaluación de la eficacia la realizó un comité independiente. La aprobación definitiva está sujeta a la verificación y descripción de los beneficios clínicos y seguridad para lo que se deberá presentar los resultados finales del estudio Libretto-001.

En pacientes adultos con cáncer de tiroides avanzado con fusión RET positiva que requiere tratamiento sistémico tras haber recibido sorafenib y lenvatinib previo, selpercatinib obtuvo una tasa de respuesta (variable principal) del 78,9% (15/19) (IC del 95%: 54,4, 93,9), con una mediana de duración de la respuesta de 18,43 meses tras una mediana de seguimiento de 22,01 meses y una mediana de SLP de 20,07 meses, la mediana de SG fue de 27,20 meses. En una actualización posterior, la TRO fue del 77,3% de un total de 22 pacientes evaluables.

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 efectos secundarios más frecuentes fueron xerostomía, diarrea, hipertensión, elevación transaminasas, astenia, edemas, cefalea y náuseas. Entre los EA de grado 3-4 destacan la hipertensión y elevación de transaminasas. También se debe prestar atención a la prolongación del intervalo QT y al aumento en el riesgo de hemorragias. El tratamiento se suspendió en el 7,2% de los pacientes (2,1% por EA), se requirió disminución de dosis en 33,6% de pacientes debido a cualquier EA, ninguna de las muertes se consideró relacionada con selpercatinib. El hecho de no disponer de brazo control dificulta la valoración del perfil de seguridad al no poder diferenciar los EA relacionados con selpercatinib y la enfermedad de base.

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

Con los resultados presentados hasta ahora tanto en tasa de respuesta como en duración de la misma, teniendo en cuenta la ausencia de alternativas así como la incertidumbre en su relevancia clínica, selpercatinib puede ser una opción de tratamiento tras la evaluación individual del riesgo/beneficio en pacientes con cáncer de tiroides avanzado con fusión RET positiva que han progresado o han presentado toxicidad inaceptable al tratamiento con sorafenib y/o lenvatinib, con buen estado funcional y que carecen de otra alternativa terapéutica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los tratamientos previos especificados pueden no estar disponibles, que la aprobación es condicional con datos poco maduros sin comparador y que genera incertidumbre elevada acerca de la magnitud del beneficio en supervivencia.

Selpercatinib puede ser administrado hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Los pacientes sintomáticos con un tumor primario en el SNC, metástasis, carcinomatosis leptomeningea o compresión de la médula espinal fueron excluidos del estudio pivotal.

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

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

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

Referencias

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. *Cancer*. 1998;83(12):2638-48.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization, EUCAN. Available from: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=35>. (Acceso noviembre 2021)
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf (Acceso: noviembre 2021)
4. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results Program. Thyroid Cancer Age-adjusted SEER Incidence Rates by Year, Race and Sex]. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/browse_csr.php?sectionSEL=26&pageSEL=sect_26_table.05.html.
5. Rego-Iraeta A, Pérez-Mendez LF, Mantinan B, García-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(4):333-40.
6. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A. ESMO. Clinical Practice Guidelines – Thyroid cancer. *Ann Oncol*. 2019. 30; 12: 1856-1883. doi:10.1093/annonc/mdz400
7. Segni M. Disorders of the Thyroid Gland in Infancy, Childhood and Adolescence. [Updated 2017 Mar 18]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279032/>
8. Starenki D, Park JI. Pediatric Medullary Thyroid Carcinoma. *J Pediatr Oncol*. 2015;3(2):29-37. doi: 10.14205/2309-3021.2015.03.02.1. PMID: 27014708; PMCID: PMC4803041.
9. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016;126:1052-1066.
10. Agrawal N, Jiao Y, Sausen M et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(2): E364–E369
11. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014; 159: 676–690
12. Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. *Clin Cancer Res*. 2017;23(8):1988-1997. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1679. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27683183.
13. Dias-Santagata D, Lennerz JK, Sadow PM, et al. Response to RET-Specific Therapy in RET Fusion-Positive Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2020;30(9):1384-1389. doi:10.1089/thy.2019.0477.
14. Agosto Salgado S. Evolution of anaplastic thyroid cancer management: perspectives in the era of precision oncology. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021 Oct 29;12:20420188211054692. doi: 10.1177/20420188211054692. PMID: 34733469; PMCID: PMC8558801.
15. Duan H, Li Y, Hu P, et al. Mutational profiling of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma by the use of targeted next-generation sequencing. *Histopathology*. 2019;75:890-899.
16. Vanden Borre P, Schrock AB, Anderson PM, et al. Pediatric, adolescent, and young adult thyroid carcinoma harbors frequent and diverse targetable genomic alterations, including kinase fusions. *Oncologist*. 2017;22:255-263.
17. Su X, Li Z, He C, Chen W, Fu X, Yang A. Radiation exposure, young age, and female gender are associated with high prevalence of RET/PTC1 and RET/PTC3 in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7:16716-16730.
18. Ficha técnica de Retsevmo® (selpercatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_es.pdf

19. EPAR Retsevmo®. (selpercatinib). Procedimiento nº EMEA/H/C/005375/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf
20. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 2020; 383:825-835. DOI: 10.1056/NEJMoa2005651.
21. Informe SEOM de evaluación de Selpercatinib (Retsevmo®) indicado como monoterapia para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con cáncer de tiroides avanzado con alteración molecular en el gen RET (fusión o mutación) y tras progresión a inhibidores multiquinasa. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_Selpercatinib_tiroides_avanzado_RET.pdf. (Acceso enero 2022).
22. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, Krajewska J, Lin CC, Vaisman F, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):1126-1138. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00332-6. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34237250.
23. U.S. Food and Drug Administration. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selpercatinib-lung-and-thyroid-cancers-ret-gene-mutations-or-fusions>
24. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Selpercatinib for treating advanced thyroid cancer with RET alterations. Technology appraisal guidance [TA742]. Published: 03 November 2021. Disponible en:
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). NCCN Clinical practice. Guidelines for Thyroid Carcinoma V.3.2021. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
26. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2340-66. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-229-1>.
27. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 2020; 383:825-835. DOI: 10.1056/NEJMoa2005651.
28. Brose MS, Bible KC, Chow LQM, et al. Management of treatment-related toxicities in advanced medullary thyroid cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018;66:64-73.
29. Cabanillas ME, Habra MA. Lenvatinib: role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev.* 2016;42:47-55.
30. Krampitz GW, Norton JA. RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2014;120: 1920-31.
31. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25 (6):567-610.
32. Viola D, Romei C, Elisei R. Medullary thyroid carcinoma in children. *Endocr Dev.* 2014;26:202-13.
33. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2001;86(4):1447-63.
34. Zafón C, Puig-Domingo M, Biarnes J, Halperin I, Bella MR, Castells I, et al. A descriptive study of the characteristics of differentiated thyroid cancer in Catalonia during the period 1998-2012. The CECaT registry. *Endocrinología y nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.* 2015;62(6):264-9.
35. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1986;63(4):960-7.
36. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lombroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine.* 1996;37(4):598-605.

37. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(8):2892-9.
38. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(1):30-40.
39. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid Cancer in the Pediatric Population. *Genes (Basel)*. 2019 Sep 18;10(9):723. doi: 10.3390/genes10090723. PMID: 31540418; PMCID: PMC6771006.
40. Albero A, López JE, Torres A, de la Cruz L, Martín T. Effectiveness of chemotherapy in advanced differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Endocrine-related cancer*. 2016(23).
41. Riesco-Eizaguirre G, Galofre JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón YCAT, Navarro González E, et al. Spanish consensus for the management of patients with advanced radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Endocrinología y nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*. 2016;63(4):e17-24.
42. Haugen BRM, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2015
43. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B et al. Sorafenib in radioactive iodine refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384(9940): 319–328.
44. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(7): 621–630.