



Lilly S.A.
Avda. de la Industria, 30
28108 Alcobendas (Madrid)
Tel. 91 663 50 00
www.lilly.es

Fecha: 19 de mayo de 2020

NOTA DE PRENSA

Selpercatinib, de Lilly, primera terapia dirigida para dos tipos de tumores con alteraciones en RET, aprobada por la FDA

- ***Esta aprobación está indicada para cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico con fusión del gen RET, cáncer medular de tiroides (CMT) avanzado o metastásico con mutación en el gen RET y cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión del gen RET***
- ***La aprobación acelerada se ha basado en los datos de LIBRETTO-001, el estudio más grande con pacientes con tumores con esta mutación en RET***
- ***Los datos de registro demostraron respuestas objetivas duraderas y tasas alta de respuesta intracraneal en pacientes con CPNM con metástasis cerebrales***

Indianápolis (Estados Unidos), 19 de mayo de 2020.- Eli Lilly and Company (NYSE: LLY) ha informado de que la Agencia Americana del Medicamento (FDA) ha aprobado selpercatinib, la primera terapia indicada específicamente para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico con fusión del oncogén reorganizado durante la transfección (RET); para el tratamiento de pacientes adultos y pacientes pediátricos a partir de 12 años con cáncer medular de tiroides (CMT) avanzado o metastásico con mutación en RET que requieren terapia sistémica; para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión del gen RET que requieren terapia sistémica y son refractarios a la terapia con yodo radiactivo (si el yodo radiactivo está indicado).

Selpercatinib ha recibido esta aprobación de acuerdo con el procedimiento de Aprobación Acelerada de la FDA motivado por los resultados en tasa de respuesta objetiva (ORR) y duración de la respuesta (DoR) obtenidos en el ensayo clínico LIBRETTO-001, en fase 1/2. La aprobación definitiva está sujeta a los resultados en ensayos clínicos confirmatorios.

“En el ensayo clínico, hemos observado que la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico experimentaron respuestas clínicamente significativas cuando fueron tratados con selpercatinib, incluyendo respuestas en metástasis cerebrales de difícil tratamiento”, ha señalado el **Dr. Alexander Drilon, responsable del desarrollo de moléculas en etapas iniciales del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York e investigador principal del ensayo LIBRETO-001.** “La aprobación de

selpercatinib marca un importante hito en el tratamiento del CPNM, ya que convierte los tumores con alteraciones en RET en tumores con una diana terapéutica específica, tal y como ocurre con las alteraciones en EGFR y ALK, en todas las líneas de tratamiento. Estoy satisfecho de que los pacientes con tumores que tienen alteraciones en RET tengan ahora esta opción recién aprobada”.

Selpercatinib fue evaluado en el ensayo clínico LIBRETTO-001, en fase 1/2, de brazo único y multicéntrico. Con 702 pacientes, es el ensayo de mayor tamaño realizado en pacientes con tumores con mutación en RET. El ensayo reclutó tanto a pacientes naïve (que no habían recibido ningún tratamiento previo) como a pacientes que ya habían sido tratados con varias terapias previas. Los participantes contaban con una amplia variedad de tumores sólidos avanzados: CPNM con fusión en el gen RET, CMT con mutación en RET, cáncer de tiroides con fusión en el gen RET y otros tumores sólidos con alteraciones en RET. Los resultados principales de eficacia medidos fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DoR) y fueron evaluados por un comité de revisión independiente, ciego al tratamiento. Los objetivos secundarios preespecificados incluyeron la tasa de respuesta objetiva y duración de la respuesta en el sistema nervioso central (SNC).

	CPNM Fusión RET-positiva		Cáncer Medular de Tiroides – Mutación RET		Cáncer de Tiroides Fusión RET -Positiva	
	Naïve a tratamiento sistémico	Tratamiento previo	Naïve Cabozantinib /Vandetanib	Tratamiento previo Cabozantinib /Vandetanib	Naïve a tratamiento sistémico	Tratamiento previo
Nº pacientes	39	105	88	55	8	19
ORR (95% IC)	85 (70, 94)	64 (54, 73)	73 (62, 82)	69 (55, 81)	100 (63, 100)	79 (54, 94)
Mediana DoR, meses (95% IC)	NR (12, NR)	17.5 (12, NR)	22 (NR, NR)	NR (19.1, NR)	NR (NR, NR)	18.4 (7.6, NR)
<i>NR=Not Reached (no alcanzado)</i>						
<i>Cáncer de tiroides incluye: papilar, célula de Hurthle, anaplástico e inespecífico (poorly identified)</i>						

Hasta el 50% de los pacientes con CPNM con fusión del gen RET tienen tumores que metastatizan en el cerebro.ⁱ Entre los pacientes con CPNM previamente tratados con metástasis medibles en el cerebro, 10 de los 11 experimentaron respuestas intracraneales y los diez obtuvieron una duración de la respuesta en SNC igual o mayor a seis meses.

La ficha técnica de selpercatinib contiene advertencias y precauciones sobre hepatotoxicidad (evidencia de disfunción hepática), hipertensión, prolongación del intervalo QT, eventos hemorrágicos, hipersensibilidad, problemas de cicatrización de heridas y toxicidad embriofetal.

En el ensayo clínico LIBRETTO-001, la tasa de interrupción del tratamiento por efectos adversos fue del 5%. Los efectos adversos más comunes (incluyendo las alteraciones observadas en el laboratorio), es decir, que afectaron al menos a un 25% de los participantes, fueron un incremento de la aspartato aminotransferasa (AST), un incremento de la alanina aminotransferasa (ALT), un incremento de la glucosa, un descenso de los leucocitos, una reducción de la albúmina, un descenso del calcio, boca seca, diarrea, un aumento de la creatinina, un incremento de la fosfatasa alcalina, hipertensión, fatiga, edema (hinchazón de brazos o piernas), descenso de las plaquetas, incremento del colesterol total, erupciones **cutáneas**, descenso del

sodio y estreñimiento. Además, el evento adverso grave más frecuente (ocurrido en al menos el 2% de los participantes) fue la neumonía.

“Las alteraciones en RET ocurren en la mayoría de los cánceres medulares de tiroides y en un porcentaje significativo de otros cánceres de tiroides. Para los pacientes que viven con estos tumores, la aprobación de selpercatinib significa que ahora disponen de una opción terapéutica que inhibe RET de forma potente y selectiva”, ha explicado el **Dr. Lori J. Wirth, director médico de tumores de cabeza y cuello de Hospital General de Massachusetts**. “Si me baso en los datos publicados hasta ahora, así como en mi experiencia personal tratando a pacientes, este fármaco podría ser una buena opción de tratamiento”, ha apuntado.

“Estamos muy satisfechos de lo rápido que han trabajado los equipos de oncología de Loxo y Lilly para poder ofrecer selpercatinib a los pacientes, demostrando así nuestro compromiso con el desarrollo de fármacos capaces de cambiar la vida de los pacientes con cáncer”, ha enfatizado **Anne White, presidenta de Lilly Oncología**. “Los ensayos clínicos de selpercatinib empezaron en mayo de 2017 y, tres años más tarde, el fármaco está aprobado, lo que supone el desarrollo más rápido de un fármaco oncológico con múltiples indicaciones. Aplaudimos a la FDA por su liderazgo y colaboración, así como por el reconocimiento de la importancia de ofrecer una nueva terapia a los pacientes con cáncer de pulmón y tumores de tiroides avanzados o metastásicos con mutación en RET”, ha añadido.

Selpercatinib solo debería usarse en pacientes con CPNM o cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión en el gen RET o en cáncer medular de tiroides con mutación en RET. Este diagnóstico debería determinarse a través de una prueba de detección de biomarcadores. La secuenciación de nueva generación (NGS), bien mediante biopsia de tejido tumoral o la biopsia líquida, pueden ser pruebas apropiadas para determinar alteraciones genómicas sobre las que poder actuar, como RET. Si NGS no está disponible, se puede detectar RET utilizando otros métodos de detección de biomarcadores. Actualmente, no existe ninguna prueba aprobada por la FDA para la detección de fusiones o mutaciones en RET. En LIBRETTO-001, la identificación de alteraciones en el gen RET se determinó de forma prospectiva en plasma o en tejido tumoral gracias a la utilización de técnicas NGS, PCR y FISH en laboratorios locales. No se utilizaron técnicas de inmunohistoquímica en el ensayo clínico.

“Gracias al uso de pruebas de detección de biomarcadores, los pacientes con tumores metastásicos tienen cada vez más oportunidades de recibir un tratamiento a medida según la naturaleza genómica específica de su tumor”, ha destacado **Andrea Ferris, presidente y director general de LUNgevity**. “Selpercatinib representa un nuevo e importante avance en este campo en crecimiento, ya que supone la primera terapia aprobada específicamente para pacientes con alteraciones en RET. Debemos decir a los pacientes que pidan a sus doctores pruebas de detección de biomarcadores amplias que incluyan las alteraciones en RET”, ha detallado.

Selpercatinib recibió la designación de fármaco huérfano por la FDA para el tratamiento de CPNM con fusión del gen RET y para el tratamiento de tumores de tiroides con fusión en el gen RET y mutación en RET, incluyendo los cánceres de tiroides poco diferenciados, no diferenciados y anaplásicos, los cánceres medulares de tiroides y los cánceres de tiroides foliculares o papilares localmente avanzados o metastásicos.

Los dos ensayos confirmatorios fase 3 (LIBRETTO-431 y LIBRETTO-531) se encuentran actualmente reclutando pacientes.

Acerca de selpercatinib

Selpercatinib, antiguamente conocido como LOXO-292, es un inhibidor potente y selectivo de la quinasa RET. Selpercatinib puede afectar tanto a las células tumorales como a las células sanas, por lo que puede producir efectos secundarios. Selpercatinib es un fármaco de prescripción y de administración oral (dos veces al día) en dosis de 120 o 160 mg, según el peso (-/+ 50 kilogramos), hasta progresión de la enfermedad o toxicidad no tolerada.ⁱⁱ

Acerca de los tumores provocados por alteraciones en RET

Las alteraciones genómicas en la quinasa RET, que incluyen fusiones y mutaciones puntuales activadoras, provocan la sobreactivación de la señalización de RET y el crecimiento celular incontrolado. Se han identificado fusiones de RET en aproximadamente un 2% de los tumores de pulmón no microcíticos (CPNM), en un 10-20% de los cánceres de tiroides papilares, de células de Hürtle, anaplásicos y poco diferenciados. La activación de mutaciones puntuales en RET ocurre en aproximadamente el 60% de los cánceres medulares de tiroides esporádicos y en aproximadamente un 90% de los cánceres medulares de tiroides hereditarios. Los tumores con fusión del gen RET y los tumores medulares de tiroides con mutación en RET dependen de forma primaria de la activación individual de esta quinasa para su proliferación y supervivencia. Esta dependencia, a menudo denominada “adicción a oncogén”, hace que los tumores sean mucho más susceptibles a las pequeñas moléculas que inhiben RET. En su mayoría, las alteraciones provocadas por RET son mutuamente excluyentes de otros activadores oncogénicos.

Acerca del ensayo LIBRETTO-001

El ensayo LIBRETTO-001 fase 1/2 fue el ensayo clínico más grande con pacientes con tumores provocados por alteraciones en RET, tratados con inhibidores de RET. El ensayo incluyó una fase de escalado de dosis (fase 1) y una fase de expansión de dosis (fase 2). La fase 2 del ensayo midió los resultados primarios de eficacia en tasa de respuesta objetiva y duración de la respuesta y en los objetivos secundarios preespecificados de tasa de respuesta objetiva y duración de la respuesta en SNC, según la evaluación de un comité de revisión independiente basado en los criterios RECIST v1.1 (Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos). Los resultados en pacientes con CPNM se presentaron en la Conferencia Mundial sobre Cáncer de Pulmón (WCLC, por sus siglas en inglés) en 2019, mientras que los resultados en pacientes con cáncer de tiroides se presentaron en el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), también en 2019.

Sobre Lilly Oncología

Durante más de 50 años, Lilly se ha dedicado a desarrollar medicamentos innovadores y a apoyar a los pacientes que conviven con cáncer, así como a sus cuidadores. Lilly se encuentra comprometido en seguir construyendo sobre este legado y en continuar mejorando la vida para todos aquellos afectados por el cáncer a lo largo del mundo. Para conocer más sobre el compromiso de Lilly con las personas con cáncer, visite por favor www.lillyoncologia.com

Sobre Lilly

Lilly es un líder global de la atención sanitaria que une pasión con descubrimiento para mejorar la vida de las personas en todo el mundo. Nuestra compañía fue fundada hace más de un siglo por un hombre comprometido a fabricar medicinas de gran calidad que atienden necesidades reales. Hoy seguimos siendo fieles a esa misión en nuestro trabajo. En todo el mundo los empleados de Lilly trabajan para descubrir y ofrecer medicinas que mejoren la vida de aquellos que las necesitan, mejorar la comprensión y el tratamiento de la enfermedad y contribuir a las comunidades a través de la acción social y el voluntariado. Si desea más información sobre Lilly, visítenos en www.lilly.es.

Esta nota de prensa contiene afirmaciones de perspectivas de futuro (como se define en la Ley de Reforma de Seguridad Privada y Litigación de 1995) sobre selpercatinib, de Lilly, para el tratamiento potencial del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico con fusión en el gen RET, el cáncer medular de tiroides avanzado metastásico con mutación en RET y el cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión en el gen RET, en base a las expectativas actuales de Lilly. Sin embargo, como con cualquier producto farmacéutico, existen riesgos e incertidumbres sustanciales en el proceso de desarrollo y comercialización. Entre otras cosas, no puede garantizarse que los resultados de estudios futuros sean consistentes con los resultados hasta la fecha o que selpercatinib reciba aprobaciones regulatorias o sea comercialmente exitoso. Para más información sobre estos y otros riesgos e incertidumbres, consulte los últimos Formularios 10-K y Formulario 10-Q presentados por Lilly ante la Comisión del Mercado de Valores de Estados Unidos (SEC). Salvo que lo exija la ley, Lilly no se compromete a actualizar las declaraciones prospectivas para reflejar los eventos posteriores a la fecha de este comunicado.

PP-ON-ES-0130

#

ⁱ Drilon A, Lin JJ, Filleron T, et al. Frequency of brain metastases and multikinase inhibitor outcomes in patients with RET-rearranged lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):1595-1601.

ⁱⁱ RETEVMO [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2020