



Fecha: 24 de octubre de 2023

NOTA DE PRENSA

Datos presentados en el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) 2023

***The New England Journal of Medicine* publica los datos del ensayo fase III de selpercatinib (Retsevmo®), de Lilly, que demuestran en primera línea de tratamiento una supervivencia libre de progresión superior al tratamiento estándar en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado y cáncer medular de tiroides (CMT) avanzado**

- *El estudio LIBRETTO-431 en fase III de selpercatinib duplicó aproximadamente la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con la quimioterapia más pembrolizumab en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o metastásico con fusión del gen RET positiva*
- *Además, en el estudio LIBRETTO-531 en fase III, selpercatinib también proporcionó una mejora del 72% en la SLP en comparación con cabozantinib o vandetanib en pacientes con cáncer medular de tiroides (CMT) avanzado o metastásico con mutación RET*
- *La Dra. Edurne Arriola, jefa de sección de cáncer de pulmón del Hospital del Mar y única oncóloga experta firmante española de este estudio internacional, afirma que selpercatinib muestra una alta eficacia en todos los resultados clínicos relevantes, incluido un retraso en la progresión de la enfermedad y la aparición de síntomas relacionados con el cáncer de pulmón*

Madrid, 24 de octubre de 2023 – Eli Lilly and Company ha anunciado, durante el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) 2023, nuevos resultados de selpercatinib (Retsevmo®), el primer y único inhibidor selectivo del gen *RET* aprobado tanto en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) como en cáncer medular de tiroides (CMT), que acaban de publicarse en [The New England Journal of Medicine](#). Estos resultados de los estudios LIBRETTO-431 y LIBRETTO-531 demuestran una mejora clínicamente significativa de la supervivencia libre de progresión (SLP)

superior al tratamiento estándar, tanto en cáncer de pulmón no microcítico avanzado como en cáncer medular de tiroides avanzado o metastásico en pacientes con alteración en el gen *RET*.

En ambos estudios clínicos, los resultados se basaron en análisis de eficacia provisionales preespecificados realizados por comités independientes de supervisión de datos (IDMC). El estudio LIBRETTO-431 en fase III evaluó selpercatinib frente a quimioterapia basada en platino -con o sin pembrolizuma- como tratamiento inicial para pacientes con CPNM avanzado con fusión positiva del gen *RET*. El estudio LIBRETTO-531 en fase III evaluó selpercatinib frente a inhibidores multiquinasa (MKI) cabozantinib o vandetanib en pacientes con CMT avanzado o metastásico con mutación *RET*.

"Selpercatinib muestra una alta eficacia en todos los resultados clínicos relevantes, incluido un retraso en la progresión de la enfermedad y la aparición de síntomas relacionados con el cáncer de pulmón en nuestros pacientes con cáncer de pulmón con fusión RET positiva", afirma la **Dra. Edurne Arriola, jefa de sección de cáncer de pulmón del Hospital del Mar y coordinadora del Laboratorio de investigación en cáncer de pulmón del Hospital del Mar Research Institute.**

"Estos resultados de LIBRETTO-431 y LIBRETTO-531 son sorprendentes y aportan nueva evidencia científica que respalda la importancia de optimizar la terapia inicial para pacientes con cánceres con alteraciones en RET", ha destacado el **Dr. David Hyman, director médico de Lilly.** *"Estamos encantados de compartir estos datos con la comunidad clínica tanto en NEJM como en ESMO. Esperamos que estos datos conduzcan a una mayor adopción de las pruebas de biomarcadores en el diagnóstico inicial de rutina en los pacientes con CPNM y CMT y ayuden a convertir selpercatinib en la opción inicial de tratamiento estándar para todos los pacientes con esta alteración"*, ha añadido.

CPNM positivo para la fusión de *RET*: datos de LIBRETTO-431

LIBRETTO-431 es un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 que evaluó selpercatinib en pacientes con CPNM avanzado o metastásico con fusión *RET* positiva que no habían recibido tratamiento previo. Los participantes en el ensayo clínico fueron aleatorizados para recibir selpercatinib o terapia basada en platino (carboplatino o cisplatino) y pemetrexed con o sin pembrolizumab a elección del investigador. LIBRETTO-431 es el primer ensayo aleatorizado que compara la seguridad y eficacia de una terapia dirigida con quimioterapia más un inhibidor de PD-1 en una población de pacientes con CPNM con alteraciones en el gen *RET*. El criterio de valoración primario se evaluó primero en pacientes estratificados por intención de tratar (ITT) con pembrolizumab si estaban asignados al brazo de control (ITT-pembrolizumab), y luego se evaluó en la población ITT si se consideraba positivo.

“Estos datos aportan pruebas claras de que selpercatinib muestra un beneficio clínico muy significativo para los pacientes diagnosticados de CPNM con fusión RET positiva y debería considerarse como la primera opción de tratamiento para estos pacientes”, ha indicado el **Dr. Caicun Zhou, director y profesor del Instituto del Cáncer de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tongji y del Hospital Pulmonar de Shanghai, e investigador principal de LIBRETTO-431.** *“Aunque a menudo hay urgencia para tratar, estos resultados destacan aún más la importancia de incorporar pruebas rutinarias de biomarcadores en el plan de atención del paciente para dirigir la toma de decisiones clínicas tempranas hacia las terapias más eficaces”,* ha subrayado.

Un total de 256 pacientes recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio (selpercatinib, 158; brazo de control, 98). De los 261 pacientes de la población ITT, 159 fueron asignados aleatoriamente para selpercatinib y 102 al brazo de control. De los 212 pacientes de la población ITT-pembrolizumab, 129 fueron asignados aleatoriamente para selpercatinib y 83 a pembrolizumab con quimioterapia. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de control en los que se confirmó la progresión de la enfermedad mediante una revisión centralizada independiente y ciega (BIRC, por sus siglas en inglés) fueron elegibles para un cambio opcional a selpercatinib.

En la población ITT-pembrolizumab, la mediana de la SLP según BIRC fue de 24,8 meses (IC 95%: 16,9, no estimable [NE]) con selpercatinib frente a 11,2 meses (IC 95%: 8,8, 16,8) en el brazo de control, lo que corresponde a un hazard ratio (HR) de 0,465 (IC 95%: 0,309, 0,699; $p < 0,001$). La SLP fue mayor con selpercatinib que en el grupo de control en todos los subgrupos. La tasa de respuesta global (ORR) por BIRC con selpercatinib fue del 83,7% (IC del 95%: 76,2, 89,6) en comparación con el 65,1% (IC del 95%: 53,8, 75,2) en el brazo de control ($p < 0,01$).

Se observaron resultados similares en la población ITT tanto en los criterios de valoración BIRC como en los evaluados por el investigador y en todos los subgrupos preespecificados. Selpercatinib demostró una SLP superior con un HR de 0,482 (IC 95%: 0,331, 0,700; $p < 0,001$) y un aumento de más de 13 meses en la mediana de la SLP por BIRC (24,8 meses, IC 95%: 17,3, NE) con selpercatinib frente a 11,2 meses (IC 95%: 8,8, 16,8) con control. Los resultados de supervivencia global (SG) siguen siendo inmaduros, con una tasa de censura de aproximadamente el 80% (HR 0,961; IC 95%: 0,503-1,835).

Se realizó una evaluación neurorradiológica basal del sistema nervioso central (SNC) por el BIRC en 192 pacientes (selpercatinib, 120; brazo de control, 72). El tiempo transcurrido hasta la progresión de lesiones del SNC fue mayor con selpercatinib que en el brazo de control (HR: 0,28; IC del 95%: 0,12, 0,68), con ocho pacientes (6,7%) en selpercatinib que tuvieron un primer evento de progresión de la enfermedad en SNC en comparación con 13 pacientes (18,1%) en el brazo de control. Se confirmó que 42 de los 192 pacientes (21,9%) tenían metástasis cerebrales al inicio del estudio, de las cuales 29

eran medibles (selpercatinib, 17; brazo de control, 12). En los pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio del estudio, la tasa de respuesta intracraneal de los que recibieron selpercatinib fue del 82,4% (IC del 95%: 56,6, 96,2) frente al 58,3% (IC del 95%: 27,7, 84,8) en el grupo de control. Se observaron respuestas completas en el 35,3% de los pacientes con selpercatinib frente al 16,7% en el grupo de control. La mediana de la duración de la respuesta intracraneal aún no estaba madura, pero a los 12 meses, el 76,0% de los pacientes seguían respondiendo con selpercatinib frente al 62,5% en el brazo de control.

CMT con mutación de *RET*: datos de LIBRETTO-531

LIBRETTO-531 es un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 de pacientes con CMT, avanzado o metastásico con mutación en *RET* que no han recibido previamente inhibidores multiquinasa. Este estudio evaluó selpercatinib frente a cabozantinib o vandetanib a elección del médico, que son las opciones de primera línea actualmente aprobadas para pacientes con CMT avanzado o metastásico con mutación *RET* no tratados previamente con inhibidores de la tirosina quinasa. Se trata del primer ensayo aleatorizado que compara la seguridad y eficacia de un inhibidor de la tirosina quinasa *RET* altamente selectivo, frente a los inhibidores multiquinasa (MKI) disponibles para esta población.

*"La magnitud de los beneficios observados en los pacientes tratados con selpercatinib deja claro que debe considerarse el tratamiento sistémico de referencia inicial para pacientes con CMT avanzado o metastásico con mutación *RET*",* ha explicado el **Dr. Julien Hadoux, oncólogo médico del Centro Oncológico Gustave Roussy e investigador de LIBRETTO-531**. *"Estos datos deberían suponer un cambio en la práctica clínica en el tratamiento de pacientes con CMT y conducir a pruebas rutinarias de biomarcadores",* ha añadido.

En el estudio se aleatorizó a un total de 291 pacientes con CMT con mutación *RET* progresiva y sin antecedentes de tratamiento con MKI para enfermedad avanzada o metastásica. Ciento noventa y tres pacientes fueron asignados aleatoriamente al brazo de selpercatinib y 98 al brazo de control para recibir cabozantinib (73) o vandetanib (25), a elección del investigador.

En el análisis intermedio, el estudio había cumplido los criterios de SLP positiva y supervivencia libre de fracaso terapéutico (TTFS). En una mediana de seguimiento de aproximadamente 12 meses, no se alcanzó la mediana de la SLP evaluada por BIRC en el brazo de selpercatinib y siguió siendo inestimable (IC del 95%, NE a NE), mientras que la mediana de la SLP evaluada por BIRC en el brazo de control fue de 16,8 meses (IC del 95%: 12,2, 25,1). Esto correspondió a un HR de 0,280 (IC 95%: 0,165, 0,475; $p < 0,0001$). La SLP evaluada por el investigador arrojó resultados similares, con un CRI

de 0,187 (IC del 95%: 0,109, 0,321; $p < 0,0001$). La SLP evaluada evaluada tanto por BIRC como por los investigadores fue más prolongada con selpercatinib en todos los subgrupos preestablecidos.

El tratamiento con selpercatinib dio lugar a una mejora significativa del TFFS con un HR de 0,254 (IC del 95%: 0,153, 0,423; $p < 0,001$). La ORR con selpercatinib fue del 69,4% (IC del 95%: 62,4, 75,8) en comparación con el 38,8% (IC del 95%: 29,1, 49,2) en el brazo de control. Los resultados de supervivencia global siguen siendo inmaduros, con una tasa de censura superior al 90%, aunque se observó una tendencia favorable (HR: 0,374; IC 95%: 0,147-0,949).

El perfil de seguridad observado para selpercatinib en ambos estudios fue en general coherente con los identificados en todo el programa de desarrollo de selpercatinib comunicado anteriormente (LIBRETTO-001, LIBRETTO-121, LIBRETTO-321).

Acerca de los cánceres impulsados por RET

Las alteraciones genómicas en la tirosina quinasa *RET*, que incluyen fusiones y mutaciones puntuales activadoras, conducen a una señalización *RET* hiperactiva y a un crecimiento celular incontrolado. Las fusiones de *RET* se han identificado en aproximadamente el 1% al 2% de todos los casos de CPNM. El CPNM representa alrededor del 85% de todos los diagnósticos de cáncer de pulmón en EE.UU., de los cuales aproximadamente el 50% tienen biomarcadores accionables. El CMT representa entre el 1% y el 2% de los cánceres de tiroides en EE.UU. Las mutaciones *RET* se encuentran hasta en el 50% de los CMT esporádicos y en más del 90% de los CMT hereditarios.

Acerca de LIBRETTO-431

LIBRETTO-431 es un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 en pacientes con CPNM con fusión *RET* positiva que no han recibido tratamiento previo. En el ensayo participaron 261 pacientes con CPNM avanzado o metastásico con fusión *RET* positiva que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica. Los participantes en el ensayo clínico fueron aleatorizados 2:1 para recibir selpercatinib o terapia basada en platino (carboplatino o cisplatino) y pemetrexed con o sin pembrolizumab. Las fusiones *RET* pueden identificarse mediante pruebas locales. El objetivo primario de este ensayo clínico es la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité de revisión independiente (BIRC) y los criterios de valoración secundarios incluyen la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG), la duración de la respuesta (DDR) y la TRG intracraneal. En el caso de los pacientes asignados aleatoriamente al brazo de control, se permitió la administración del fármaco en estudio Selpercatinib, una vez hubiese progresado su enfermedad.

Acerca de LIBRETTO-531

LIBRETTO-531 es un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 de pacientes con CMT, avanzado o metastásico con mutación en *RET* que no han recibido previamente inhibidores multiquinasa. El ensayo incluyó a 291 pacientes que fueron aleatorizados 2:1 para recibir selpercatinib o cabozantinib/vandetanib, a elección del investigador. Las mutaciones *RET* pueden identificarse mediante pruebas locales. El objetivo primario de este ensayo clínico es la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité de revisión independiente (BIRC), y los criterios de valoración secundarios incluyen la supervivencia hasta fallo del tratamiento (TFFS), la tasa de respuesta global (TRG), la duración de la respuesta (DdR) y la supervivencia global (SG). En el caso de los pacientes asignados aleatoriamente al brazo de control, se permitió la administración del fármaco en estudio Selpercatinib, una vez hubiese progresado su enfermedad.

Acerca de selpercatinib

Selpercatinib (Retsevmo®), antes conocido como LOXO-292, es un inhibidor selectivo y potente de la tirosina quinasa *RET*. Las alteraciones de *RET* son predominantemente excluyentes de otros promotores oncogénicos. Selpercatinib es un medicamento sujeto a prescripción médica, que se administra por vía oral en dosis de 120 mg o 160 mg dos veces al día dependiendo del peso corporal (-/+ 50 kg) hasta que la enfermedad progrese o la toxicidad sea inaceptable. Las indicaciones aprobadas actualmente por la EMA están condicionadas a los resultados de ambos estudios, Libretto-431 y Libretto-531.

Retsevmo en monoterapia está indicado para 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*
- Cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen *RET* positiva que requiere tratamiento sistémico tras tratamiento previo con sorafenib y/o lenvatinib

Retsevmo en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años o más con cáncer medular de tiroides (CMT) avanzado con mutación del gen *RET*

Sobre Lilly Oncología

Durante más de cinco décadas, 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 en todo el mundo. Para conocer más sobre este compromiso visite www.oncologia.lilly.es

Sobre Lilly

Lilly une el cuidado de la salud con la investigación para crear medicamentos que mejoran la vida de las personas en todo el mundo. Durante casi 150 años, hemos sido pioneros en descubrimientos que cambian la vida y, hoy en día, nuestros medicamentos ayudan a más de 47 millones de personas en todo el mundo. Aprovechando el poder de la biotecnología, la química y la genética, nuestros científicos están avanzando sin descanso en nuevos hallazgos para resolver algunos de los desafíos de salud más importantes del mundo, redefiniendo el cuidado de la diabetes, tratando la obesidad y reduciendo sus efectos más devastadores a largo plazo, avanzando en la lucha contra la enfermedad de Alzheimer, proporcionando soluciones a algunos de los trastornos del sistema inmunológico más debilitantes y transformando los tumores más difíciles de tratar en enfermedades manejables. Con cada paso hacia un mundo más saludable, lo que nos motiva es mejorar la vida de más millones de personas. Eso incluye realizar ensayos clínicos innovadores que reflejen la diversidad de nuestro mundo y trabajar para garantizar que nuestros medicamentos sean accesibles y asequibles. Para obtener más información, visite Lilly.com, Lilly.com/newsroom y Lilly.es.

Retsevmo® es una marca comercial propiedad de Eli Lilly and Company, subsidiarias o filiales o con licencia para ello.

Declaración de advertencia de Lilly con respecto a las declaraciones prospectivas

Este comunicado de prensa contiene declaraciones prospectivas (tal y como se define este término en la Ley de Reforma de Litigios sobre Valores Privados de 1995) sobre selpercatinib como tratamiento potencial para personas con CPNM localmente avanzado y metastásico con fusión RET positiva y CMT con mutación RET, y refleja las creencias y expectativas actuales de Lilly. Sin embargo, como ocurre con cualquier producto farmacéutico, existen riesgos e incertidumbres sustanciales en el proceso de investigación, desarrollo y comercialización de medicamentos. Entre otras cosas, no hay garantía de que los estudios previstos o en curso se completen según lo previsto, de que los resultados de los estudios futuros sean coherentes con los resultados de los estudios hasta la fecha, o de que selpercatinib reciba aprobaciones regulatorias adicionales, o de que tengan éxito comercial. Para más información sobre estos y otros riesgos e incertidumbres que podrían hacer que los resultados reales difirieran de las expectativas de Lilly, véanse los formularios 10-K y 10-Q presentados por Lilly ante la Comisión del Mercado de Valores de los Estados Unidos. Lilly no se compromete a actualizar las declaraciones prospectivas para reflejar acontecimientos posteriores a la fecha de este comunicado, salvo que así lo exija la ley.

PP-ON-ES-0432