
Fecha: 28 de junio de 2023

NOTA DE PRENSA

Momento único para la oncología de precisión

Llega a España selpercatinib, el primer y único inhibidor selectivo del gen RET en cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de tiroides

- *Esta terapia dirigida, desarrollada por investigadores de Lilly, se basa en los resultados del estudio LIBRETTO-001¹, el ensayo clínico más grande de pacientes con cáncer tratados con un inhibidor RET, en el que participaron pacientes con una variedad de tumores sólidos avanzados, entre los que destacan el cáncer de pulmón no microcítico y el cáncer de tiroides²*
- *En 2023 se diagnosticarán en España más de 31.000 casos de cáncer de pulmón, responsable del mayor número de fallecimientos a nivel mundial; y más de 6.000 de cáncer de tiroides, la neoplasia endocrina más común, sobre todo en mujeres³*
- *El desarrollo de este nuevo tratamiento supone pasar de una terapia común para todos los pacientes a una terapia individualizada, teniendo en cuenta las características genéticas del tumor y no solo el área donde se localiza^{4,5}*
- *Las nuevas tecnologías “Next-Generation Sequencing (NGS)” pueden secuenciar el ADN para el análisis genético de forma rápida, sensible y completa. Su aplicación de forma generalizada en España podría reducir costes y tiempo en el sistema sanitario⁶*

Madrid, 28 de junio de 2023 – En los últimos años, los avances en medicina de precisión han permitido profundizar en las características genómicas y moleculares de los tumores, poniéndoles nombres y apellidos, descubriéndose genes que pueden ser diana en las terapias dirigidas⁷, entre los que se encuentra el gen RET. Su identificación ha sido clave para el desarrollo de **selpercatinib (Retsevmo®), de Lilly⁸, el primer y único inhibidor selectivo del gen RET en cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de tiroides**. Se trata de un avance en un momento único para la oncología de precisión, ya que es un tratamiento individualizado y dirigido a este gen para el que no había terapias dirigidas en estos dos tipos de tumores^{4,5}.

Las alteraciones de *RET* se encuentran con mayor frecuencia en cáncer de pulmón no microcítico (suponen entre el 1-2%)⁹, el tumor responsable del mayor número de fallecimientos a nivel mundial³, y en cáncer de tiroides (entre un 10-20% en el subtipo diferenciado y entre un 40-60% en el subtipo medular)⁹, la neoplasia endocrina más común, sobre todo en mujeres³. En este sentido, el nuevo tratamiento está indicado en monoterapia para adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

avanzado, con fusión del gen *RET* positiva no tratados previamente con un inhibidor *RET*; para adultos con cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen *RET* positiva que requiere tratamiento sistémico tras tratamiento previo con sorafenib y/o lenvatinib; y para adultos y adolescentes de 12 años o más con cáncer medular de tiroides (CMT) avanzados con mutación del gen *RET*⁸.

Se estima que en 2023 se **diagnosticarán en España más de 270.000 nuevos casos de cáncer**, siendo el cáncer de pulmón el tercero de mayor incidencia, que se prevé que afecte a más de 31.000 personas este año, representando un 85% de esos casos el cáncer de pulmón no microcítico³. A su vez, el cáncer de tiroides es considerado uno de los diez más importantes en todo el mundo, con más de medio millón de casos anuales y con un importante incremento de su incidencia en las últimas tres décadas. En España, se estima que para el 2023 se diagnosticarán más de 6.000 nuevos casos³.

La financiación en España de selpercatinib, tras la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)⁸, se basa en los resultados del estudio LIBRETO-001, el ensayo clínico con el mayor número de pacientes con tumores con alteraciones en *RET*. Este estudio, desarrollado en 16 países y 89 centros, ha mostrado datos de eficacia y seguridad en pacientes con CPNM con fusión positiva en el gen *RET* alcanzando unas tasas de respuesta del 84% y en aquellos pacientes que presentaban metástasis a nivel del sistema nervioso central las tasas de respuestas fueron del 85%. Además, en aquellos pacientes incluidos con cáncer de tiroides con fusión positiva en el gen *RET* la tasa de respuesta fue del 77% y en aquellos pacientes con cáncer de tiroides medular con mutaciones en *RET*, la tasa de respuesta llega a alcanzar el 83,5%.

En palabras de la **Dra. Teresa Alonso-Gordoa, oncóloga del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid**, *“son resultados francamente llamativos porque se consigue una reducción del tamaño tumoral en prácticamente todos los pacientes, con medianas de duración de la respuesta todavía no alcanzadas y porcentajes de supervivencia a 24 meses de los pacientes con cáncer de tiroides que reciben este tratamiento dentro de los ensayos clínicos publicados, en torno al 80-90%”*.

Por su parte, la **Dra. Rosario García Campelo, jefa de Servicio de Oncología del CHUAC (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña)**, asegura que *“en pacientes con tumores con CPNM portadores de reordenamientos de *RET* no existía un tratamiento estándar más allá de la quimioterapia y/o inmunoterapia, por lo tanto, disponer de fármacos altamente selectivos y eficaces como selpercatinib supone cambiar el pronóstico vital y la calidad de vida de los pacientes con esta alteración. Este tratamiento ofrece el beneficio de una terapia oral, más cómoda y menos tóxica. Entender la complejidad biológica del cáncer y su proceso de cambio en tiempo real definirá la hoja de ruta terapéutica de cada paciente. En este nuevo escenario terapéutico, resultará clave la incorporación de nuevos perfiles profesionales como biólogos moleculares, bioinformáticos o investigadores básicos a los equipos clínicos multidisciplinares tradicionales”*.

El gen RET: una nueva puerta para el abordaje del cáncer

Gracias a las últimas investigaciones se han podido identificar **una gran variedad de biomarcadores que pueden ser diana de las terapias dirigidas, entre los que se encuentra el gen *RET*¹⁰⁻¹⁴**. Este gen da lugar a una proteína capaz de controlar los procesos celulares de supervivencia, crecimiento, desarrollo normal y migración, y puede verse afectado por distintas alteraciones como pueden ser las mutaciones -un cambio en la secuencia de ADN de un organismo- y las fusiones -cuando se crea un gen nuevo por la unión de partes de dos genes diferentes-. Estas alteraciones se dan con mayor frecuencia en el cáncer de pulmón no microcítico y en el cáncer de tiroides, pero también está implicado en el cáncer de páncreas, de glándulas salivales, colorrectal o de ovario⁹.

Los estudios de genética molecular han adquirido una gran relevancia en los últimos años, identificando los genes que juegan un papel destacado en el desarrollo del cáncer¹⁵. Para la **Dra. Lola Lozano, patóloga de la Clínica Universidad de Navarra**: *“Estos fármacos diana son más eficaces y seguros, ya que están dirigidos a alteraciones genéticas concretas, responsables del desarrollo y progresión del tumor. Tener la posibilidad de ofrecer un fármaco como selpercatinib que bloquea el funcionamiento de esta proteína alterada, significa que vamos a impedir que el tumor utilice su principal vía de crecimiento y, como consecuencia, se va a producir una importante regresión del tumor con una tolerabilidad muy favorable”*.

“Gracias al desarrollo de la oncología de precisión se han podido llevar a cabo investigaciones genómicas que han permitido el desarrollo de este tratamiento dirigido a pacientes con cáncer de pulmón en estados avanzados metastásicos y a pacientes con cáncer de tiroides avanzado, quienes a partir de ahora podrán contar con una nueva alternativa, ya que hasta ahora no existía un tratamiento que inhibiese estas alteraciones”, asegura el **Dr. Alejo Cassinello, responsable médico del área de Oncología de Lilly**. *“En este sentido, desde Lilly queremos resaltar nuestro compromiso con todos los pacientes y nuestra apuesta por la oncología de precisión, ya que supone un cambio clave para el abordaje del cáncer y muestra de ello es selpercatinib, para el que hemos conseguido indicaciones en estas dos tipologías de tumores tan prevalentes”*, añade.

Next-Generation Sequencing: el presente y futuro de las nuevas técnicas de diagnóstico molecular

Actualmente, las tecnologías **“Next-generation sequencing” (NGS, por sus siglas en inglés)** son las encargadas de la secuenciación del ADN para el análisis genético¹⁵. Antes del desarrollo de las NGS, la mayoría de las secuenciaciones se realizaban con el método de Sanger, que presenta ciertas limitaciones. Una de ellas es que solamente permite secuenciar una región diana específica, por lo tanto, el análisis de diferentes regiones requiere una mayor inversión económica y temporal. Estas limitaciones se han conseguido solventar con las

nuevas técnicas de NGS, que realizan una secuenciación más rápida, sensible y completa. Su aplicación de forma generalizada, según la Dra. Lozano, podría reducir costes y tiempo en el sistema sanitario^{6,7}.

“La tendencia es generalizar las tecnologías NGS en nuestro sistema sanitario, ya que no están disponibles en todos los hospitales, pero sí existen centros de referencia dentro de nuestra red de hospitales a los que se pueden enviar muestras de tumores. El equipamiento, la disponibilidad de técnicas, el personal cualificado y el manejo de las muestras es fundamental para la identificación actual de biomarcadores. Aspiramos a que todos los pacientes con alteraciones genéticas susceptibles de terapias dirigidas sean tratados correctamente y eso supone varios desafíos para los patólogos: muestras adecuadas, capacidad de determinación de biomarcadores en todos los pacientes que sea necesario, controles de calidad y formación de profesionales”, explica.

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.

Referencias

1. Alexander Drlon, MD, 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 00. © 2022 by American Society of Clinical Oncology. September 19, 2022; DOI <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.00393>
2. 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. DOI: 10.1200/JCO.22.00393 Journal of Clinical Oncology 41, no. 2 (January 10, 2023) 385-394).
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2023. https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf (seom.org) (Último acceso en junio de 2023)
4. Munoz, Kurzrock R. Targeted therapy in rare cancers—adopting the orphans. Nat Rev Clin Oncol. 2012 Nov;9(11):631-642. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.160>
5. Drlon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med. 2018;378:731e9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>
6. Campàs L, Blanco-Silvente L, Espallargues M. Secuenciación de nueva generación (NGS) para el diagnóstico molecular y selección de dianas terapéuticas en enfermedades oncológicas. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2021. (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). https://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2021/secuenciacion_ngo_molecular_oncologia_redets_aquas2021.pdf (último acceso en junio de 2023)

7. Sociedad Española de Oncología Médica. ¿Qué es la Medicina de Precisión? <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/ique-es-la-medicina-de-precision> (última revisión noviembre de 2022)
8. Ficha técnica selpercatinib de la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201527001/FT_1201527001.pdf
9. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151-167. <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.175>
10. Gameiro GR, Sinkunas V, Liguori GR, et al. Precision medicine: changing the way we think about healthcare. *Clinics*. 2018;73:e723. <https://doi.org/10.6061/clinics/2017/e723>
11. Munoz, Kurzrock R. Targeted therapy in rare cancers—adopting the orphans. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Nov;9(11):631-642. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.160>
12. Munoz, Kurzrock R. Targeted therapy in rare cancers—adopting the orphans. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Nov;9(11):631-642. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.160>
13. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151-167. <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.175>
14. Lee DH. Practical issues of biomarker-assisted targeted therapy in precision medicine and immuno-oncology era. *ESMO Open*. 2018;3:e000370. <http://dx.doi.org/10.1136/esmooopen-2018-000370>
15. Colàs-Campàs L, Blanco-Silvente L, Espallargues M. Secuenciación de nueva generación (NGS) para el diagnóstico molecular y selección de dianas terapéuticas en enfermedades oncológicas. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2021. (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). https://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2021/secuenciacion_ngo_molecular_oncologia_redets_aquas2021.pdf (último acceso en junio de 2023)

#

PP-ON-ES-0381