



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Retsevmo

Estensione dell'indicazione per tumori solidi avanzati RET-positivi
nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 2 anni

Autore: Martina Giacon

Revisore: Gloria Ravegnini

Aprile 2026

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) di EMA ha espresso parere positivo per la modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di Retsevmo (selpercatinib). Retsevmo è ora indicato nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 2 anni affetti da carcinoma tiroideo avanzato *RET*-positivo, carcinoma midollare della tiroide avanzato *RET*-mutante e tumori solidi avanzati *RET*-positivi.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Retsevmo è l'agente antineoplastico selpercatinib, un inibitore del recettore tirosin chinasi RET. Legandosi al dominio catalitico della proteina RET in conformazione attiva, selpercatinib impedisce l'autofosforilazione del recettore e determina il blocco delle principali vie di segnalazione intracellulare, in particolare MAPK e PI3K/AKT, coinvolte nella regolazione della proliferazione, della sopravvivenza e della crescita cellulare. Nelle cellule tumorali RET-dipendenti, questo si traduce in una soppressione della crescita clonale e in una riduzione della capacità di sopravvivenza, con possibile induzione dell'apoptosi. Selpercatinib è caratterizzato da un'elevata selettività per RET, con attività minima su altre chinasi, inclusi VEGFR e altri bersagli frequentemente coinvolti negli effetti *off-target* degli inibitori multi-chinasi. Tale selettività consente un'inibizione più mirata del *driver* oncogenico e contribuisce ad un profilo di tollerabilità più favorevole. Inoltre, il farmaco mantiene attività anche nei confronti di alcune mutazioni di resistenza di RET, aspetto rilevante per il controllo della malattia nel tempo.

Il farmaco era già approvato in monoterapia per i pazienti adulti con tumore al polmone non a piccole cellule avanzato con fusione di *RET* e altri tumori solidi *RET*-positivi e per i pazienti adulti e adolescenti (a partire dai 12 anni di età) con carcinoma della tiroide con fusione di *RET* e carcinoma midollare della tiroide con mutazione di *RET*.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Le neoplasie *RET*-alterate costituiscono un sottogruppo di tumori solidi caratterizzati da attivazione costitutiva del recettore RET, dovuta a mutazioni puntiformi (tipiche del carcinoma midollare tiroideo) o a fusioni geniche oncogeniche. In ambito pediatrico, queste alterazioni sono rilevanti soprattutto nelle forme ereditarie (es. sindrome MEN2), ma possono comparire anche in tumori sporadici.

L'attivazione di RET rappresenta un *driver* oncogenico chiave e un bersaglio terapeutico. Il trattamento dipende dallo stadio: la chirurgia è indicata nei casi localizzati, mentre nelle forme avanzate si utilizzano terapie sistemiche. In questo *setting*, le opzioni disponibili si sono storicamente basate sull'impiego di inibitori multi-chinasi, quali vandetanib e cabozantinib, che presentano un profilo farmacodinamico non selettivo e un impatto tossicologico rilevante, in particolare per eventi avversi cardiovascolari, cutanei e gastrointestinali. Inoltre, l'efficacia nei tumori *RET-driven* risulta variabile, verosimilmente in relazione alla non specificità del meccanismo d'azione. Nel carcinoma tiroideo, ulteriori opzioni terapeutiche comprendono inibitori multi-target come sorafenib e lenvatinib, anch'essi associati a limitazioni in termini di tollerabilità e selettività. In età pediatrica, l'uso di questi farmaci è ulteriormente limitato dalla scarsità di evidenze e dalla necessità di bilanciare efficacia e sicurezza a lungo termine. Prima dell'introduzione di inibitori selettivi di RET come Retsevmo, mancavano quindi terapie realmente mirate, evidenziando un importante bisogno clinico.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

L'estensione dell'indicazione pediatrica di Retsevmo si inserisce nell'ambito del Piano Investigativo Pediatrico (PIP) ed è supportata principalmente dai risultati del *basket trial* multicentrico di fase I/II

LIBRETTO-121 (NCT03899792), *open-label*, che ha valutato pazienti pediatrici e adolescenti (età compresa tra 6 mesi e 21 anni) con tumori solidi *RET*-alterati. Lo studio ha avuto come obiettivi principali la definizione della dose (basata su superficie corporea, 92 mg/m² BID, con esposizione sovrapponibile a quella adulta) e la valutazione di sicurezza ed efficacia. Nei 36 pazienti trattati (≥2 anni), i dati hanno evidenziato un'attività antitumorale clinicamente rilevante, con tassi di risposta compresi tra circa il 36% e il 48%, a seconda dell'analisi e della popolazione considerata, e un controllo di malattia complessivo fino all'86%. Parallelamente, i dati di sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS) hanno mostrato una persistenza dell'effetto nel tempo, con percentuali di PFS a 24 mesi dell'ordine dell'80%. Dal punto di vista della sicurezza, gli eventi avversi più frequenti includono tossicità gastrointestinale, aumento delle transaminasi e sintomi sistemici (come piressia), mentre gli eventi di grado ≥ 3 risultano relativamente contenuti e gestibili mediante modifiche posologiche. Il profilo osservato nella popolazione pediatrica risulta coerente con quello noto negli adulti, senza nuovi eventi avversi età-specifici. Non sono stati riportati casi di tossicità limitante la dose né interruzioni definitive correlate al trattamento. Complessivamente, l'insieme di questi dati, integrato con le analisi farmacocinetiche di esposizione comparabile tra adulti e bambini, ha consentito di soddisfare i requisiti del PIP e supportare la valutazione positiva del rapporto beneficio/rischio ai fini della variazione dell'AIC in ambito pediatrico.

Bibliografia

- [Retsevmo - selpercatinib. Opinion on variation to marketing authorisation.](#)
- [EMA. Selpercatinib - paediatric investigation plan.](#)
- Laetsch TW, et al. OR28-05 Selpercatinib in Pediatric and Adolescent Patients with RET-Altered Solid Tumors: Safety and Efficacy Results from the Phase 1/2 LIBRETTO-121 Study. *J Endocr Soc.* 2025 Oct 22;9(Suppl 1):bvaf149.1746. doi: 10.1210/jendso/bvaf149.1746.
- Desilets A, et al. *RET*-Altered Cancers-A Tumor-Agnostic Review of Biology, Diagnosis and Targeted Therapy Activity. *Cancers (Basel).* 2023 Aug 17;15(16):4146. doi: 10.3390/cancers15164146.