

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/35/2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de de Entrectinib (Rozlytrek[®]) en tumores sólidos con fusión de genes NTRK

Fecha de publicación: ¹

INTRODUCCIÓN

La familia de genes del receptor tirosin quinasa neurotrófico (NTRK) comprende los genes *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3* que codifican los receptores de tropomiosina TRKA, TRKB y TRKC respectivamente. La unión de diferentes factores de crecimiento (e.g. neurotrofinas.) a estos receptores localizados principalmente en tejido neuronal promueve la activación de diferentes vías de señalización celular como PI3K, MAPK y JAK-STAT facilitando entre otras funciones la proliferación celular y la supervivencia neuronal (1, 2).

Se han identificado reordenamientos génicos que implican la fusión de genes que codifican el dominio tirosina quinasa de los NTRK. Las proteínas resultantes de estos reordenamientos presentan una activación constitutiva del dominio quinasa y de las vías de señalización implicadas en la proliferación y supervivencia celular dando lugar a un crecimiento anómalo. La fusión de genes de NTRK es un evento con una frecuencia estimada del 0,3-1% en tumores sólidos (3,4).

Estos genes de fusión pueden estar presentes en una amplia variedad de tumores. Se encuentran con una elevada prevalencia en algunos tumores poco frecuentes como en el fibrosarcoma congénito, carcinoma de glándula salivar análogo del carcinoma secretor de mama (MASC: mammary analogue secretory carcinoma) o el caso del carcinoma secretor de mama en el que se presenta el reordenamiento en más del 90% de los casos (5). Tumores más prevalentes en los que también se han identificado estos reordenamientos son el colangiocarcinoma con un 4% de los casos, glioblastomas con un 6% o tumores papilares de tiroides con hasta un 30% de los casos con presencia de reordenamientos de *NTRK*. Dichas alteraciones génicas se han observado tanto en tumores de pacientes adultos como pediátricos.

El tratamiento de los tumores con estos reordenamientos es el estándar establecido de acuerdo a su histología. Recientemente, Larotrectinib, un inhibidor selectivo de la familia de tirosina quinasa de tropomiosina entre los que se encuentra NTRK1, NTRK2 y NTRK3 (6) ha recibido la aprobación condicional por parte de la Agencia Europea del Medicamento para una indicación agnóstica (no basada en la histología si no en alteraciones moleculares) para el

tratamiento de tumores sólidos irreseccables, avanzados o metastásicos, tanto en niños (de edad superior a 1 mes) como en adultos, que presentan una fusión de algunos de los genes NTRK y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias (7).

ENTRECTINIB (ROZLYTREK[®])

Entrectinib ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) condicionalmente a la espera de ampliar la evidencia para las siguientes indicaciones (8):

1. En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años diagnosticados de tumores sólidos que expresan genes de fusión para el receptor tirosin quinasa neurotrófico (NTRK) y:
 - a. que tienen una enfermedad que es localmente avanzada, metastásica o en la que la resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad.
 - b. que no hayan recibido otro inhibidor de NTRK previamente
 - c. con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias.
2. En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado ROS1 positivo que no han sido previamente tratados con inhibidores de ROS1.

En el presente informe de posicionamiento terapéutico se realizará únicamente la evaluación de la indicación referida al tratamiento de tumores sólidos con genes de fusión NTRK.

Entrectinib se encuentra disponible en dos presentaciones de cápsulas duras de 100 y 200 mg que contienen lactosa y E110 (colorante azoico). La dosis recomendada es de 600mg una vez al día para pacientes adultos y pacientes pediátricos con una superficie corporal superior a 1,51m² y de 400 mg para aquellos pacientes pediátricos con una superficie corporal comprendida entre 1,11 y 1,50m². No hay recomendaciones específicas de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Las cápsulas deben ser ingeridas enteras y no ser abiertas o disueltas ya que el contenido es amargo. Se pueden ingerir con o sin alimentos, pero se debe evitar el consumo de pomelo o su zumo. Se debe evitar la administración de inhibidores enzimáticos del CYP3A, debiendo realizar

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC RevalMed SNS: 8 de abril de 2021.

reducción de dosis en el caso de ser la administración indispensable. La duración del tratamiento será hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se deben realizar ajustes de dosis de acuerdo a la tolerancia del paciente incluyendo la suspensión del tratamiento en el caso de toxicidad grave o tras dos reducciones de dosis por toxicidad leve-moderada.

Farmacología (1)

Entrectinib es un inhibidor competitivo del trifosfato de adenosina (ATP) de los receptores tirosina quinasa TRKA, TRKB y TRKC, de la tirosina-quinasa ROS y de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). La inhibición por entrectinib de la actividad de la quinasa de fusión de TRK, ROS1 y ALK conduce a la inhibición de las vías de señalización posteriores, incluida la fosfolipasa C gamma (PLC γ), la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la fosfoinositol-3-quinasa (PI3K)/proteína quinasa B (PI3K / AKT), que a su vez conduce a la inhibición de la proliferación celular y la inducción de la apoptosis de las células tumorales.

Las alteraciones genéticas en forma de genes de fusión que involucran genes NTRK, ROS1 y ALK tienen un potencial oncogénico. Las proteínas de fusión pueden eludir la regulación génica normal, lo que puede conducir a una sobreexpresión dominante y una activación constitutiva del dominio quinasa y, además, dar como resultado la activación de las vías oncogénicas posteriores y la proliferación celular sin restricciones. Tales genes de fusión potencialmente oncogénicos aparecen en una multitud de tipos de tumores con una variedad de histologías y origen tisular. El fundamento del uso de entrectinib consiste en inhibir las quinasas codificadas por estos genes de fusión y detener la desregulación de las vías oncogénicas.

Entrectinib atraviesa la barrera hematoencefálica, siendo un sustrato débil de la gp-P por lo que alcanza niveles terapéuticos en el SNC (9).

Se han identificado mutaciones que han conferido resistencia al tratamiento con entrectinib (10). Se desconoce si se tratan de mutaciones de novo o si los tratamientos previos con otros fármacos que inhiben las mismas quinasas pueden conferir resistencia al entrectinib.

Eficacia (1, 11)

La evidencia disponible sobre la eficacia de entrectinib en el tratamiento de tumores sólidos con genes de fusión de NTRK incluye dos estudios de fase I ALKA y STARTRK-1 y un estudio de fase II STARTRK-2. En la población pediátrica se ha realizado un estudio fase 1/2 (STARTRK-NG). Todos los estudios incluyeron pacientes con alteraciones moleculares de NTRK1 / 2/3, ROS1 o ALK.

El estudio STARTRK-NG no se incluyó en los análisis de eficacia en población adulta reportado a la EMA para la aprobación de las actuales indicaciones y se presentó por separado para respaldar la actividad de entrectinib en tumores sólidos pediátricos con fusión de NTRK.

Los estudios ALKA y STARTRK-1, se tratan de estudios de fase I sin comparador, de búsqueda de dosis, en los que se incluyeron pacientes diagnosticados de tumores sólidos en estadios avanzados o metastásicos que portaran reordenamientos en los genes NTRK1/2/3, ROS1 o ALK, en los que no hubiese alternativas terapéuticas o no fuesen adecuadas a la situación del paciente. Los objetivos principales de ambos estudios fueron identificar la toxicidad limitante de dosis y la dosis máxima tolerada, así como la dosis a emplear en los estudios en fase 2. Las variables de eficacia se establecieron como objetivos secundarios.

El estudio STARTRK-2 se trata de un estudio abierto, multicéntrico, no controlado, de fase 2 en el que pacientes con tumores sólidos en estadios avanzados o metastásicos y portadores de reordenamientos en los genes NTRK1/2/3, ROS1 o ALK recibieron 600mg de entrectinib de forma continuada hasta progresión de la enfermedad, desarrollo de una toxicidad inaceptable o declinaran el consentimiento para la participación en el estudio. Los pacientes podían haber recibido tratamiento previo (excepto inhibidores de TRK) y debían presentar enfermedad medible según RECIST v1.1, ECOG \leq 2, adecuada función hepática, capacidad para ingerir íntegras las cápsulas de entrectinib y un test de embarazo negativo en el caso de mujeres. El objetivo principal del estudio fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por un comité independiente. Fueron excluidos pacientes con historia previa de neoplasia, enfermedades cardiovasculares, neuropatía periférica grado 2, enfermedad gastrointestinal activa, enfermedad intersticial pulmonar, fibrosis intersticial o historia de neumonitis inducida por inhibidores de la tirosin quinasa.

El análisis conjunto de los 3 estudios realizado en octubre de 2018 presentado a la EMA incluyó un total de 93 pacientes con genes de fusión de NTRK, 90 de ellos en el estudio STARTRK-2, 2 pacientes en el STARTRK-1 y 1 paciente en el estudio ALKA. Dicho análisis no se encontraba pre-especificado en los protocolos de cada uno de los estudios por separado siendo el objetivo del análisis agrupar el máximo número de pacientes con genes de fusión NTRK con el fin de conocer la eficacia y seguridad de entrectinib en dicha población.

Los criterios de inclusión de este análisis de eficacia fueron pacientes mayores de 18 años con las siguientes características:

- Presentar un tumor sólido portador de genes de fusión de NTRK
- Recibir al menos una dosis de entrectinib de 600 mg o superior
- Tumor primario extracraneal
- No haber sido previamente tratado con un inhibidor de NTRK
- Disponer de al menos 6 meses de seguimiento

Los objetivos primarios del análisis agregado de los estudios fueron la tasa de respuesta, la duración de la

misma y la mejor respuesta alcanzada. La tasa de respuesta se interpretó como la proporción de pacientes con respuesta completa o parcial por criterios RECIST 1.1 mediante una evaluación centralizada ciega de un comité independiente considerando dicha respuesta aquella que se mantenía tras 4 semanas de la respuesta inicial por criterios de imagen. La duración de la respuesta se consideró como el tiempo desde la primera respuesta objetiva según criterios RECIST 1.1 igualmente por comité independiente hasta la fecha de la primera documentación radiográfica de progresión o de muerte por cualquier causa.

Como objetivos secundarios se evaluaron el tiempo hasta la progresión en el sistema nervioso central (SNC) por comité independiente según RECIST 1.1, tasa de beneficio clínico, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Además, se identificaron objetivos específicos en la población con afectación del SNC, tales como la tasa de respuesta objetiva (TRO) intracraneal, duración de la respuesta intracraneal y la supervivencia libre de progresión intracraneal.

Del conjunto de 93 pacientes incluidos sólo 74 presentaban un periodo de seguimiento superior a 6 meses y solo estos fueron incorporados al análisis de eficacia.

Los pacientes incluidos hasta el corte del 30 de abril de 2018 presentaban una mediana de edad de 57 años (21-83), con un 35% de pacientes con edad superior a los 65 años y un 14,9% mayores de 75 años. El 52,7% de los pacientes fueron mujeres, siendo un 70,3% del total de pacientes de raza blanca seguida de raza asiática con un 17,6% y buen estado funcional con ECOG 0 o 1 en un 86,4% de los pacientes. Un 27% de los pacientes no había recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica y hasta un 17,6% de los pacientes había recibido 3 o más líneas de tratamiento. Un total de 19 pacientes (25,7% de los pacientes incluidos) presentaban lesiones en el sistema nervioso central de los cuales 13 habían recibido tratamiento radioterápico. Las características de la enfermedad se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1. Descripción de tumores incluidos en el análisis

		N (%)
Histología tumoral	Mama	6 (8,1)
	Colangiosarcoma	1 (1,4)
	Colorrectal	7 (9,5)
	Digestivo no colorrectal	1 (1,4)
	Ginecológico	2 (2,7)
	Neuroblastoma	1 (1,4)
	Neuroendocrino	4 (5,4)
	Pulmón no microcítico	13 (17,6)
	Pancreas	3 (4,1)
	Salivar (MASC)	13 (17,6)
	Sarcoma	16 (21,6)
Tiroides	7 (9,5)	
Gen de fusión NTRK	<i>NTRK1</i>	30 (40,5)
	<i>NTRK2</i>	2 (2,7)
	<i>NTRK3</i>	42 (56,8)
Estadio de la enfermedad al diagnóstico	0	2 (2,7)
	I (A/B)	7 (9,6)
	II (A/B)	12 (16,4)
	III (A/B/C)	15 (20,3)
	IV	30 (41,1)
	Desconocido	7 (9,6)
Localización enfermedad metastásica	Cualquier localización	72 (97,3)
	Hueso	20 (27,0)
	Cerebro	19 (25,7)
	Hígado	28 (37,8)
	Pulmón	45 (60,8)
	Ganglios linfáticos	39 (52,7)
	Piel	4 (5,4)
Otros	25 (33,8)	

Los resultados de eficacia obtenidos con una mediana de seguimiento de 14,2 meses son los siguientes:

Tabla 2. Resultados de eficacia

Tasa de respuesta	
Número de pacientes con respuesta parcial o completa confirmada.	47
Tasa de respuesta, % (95% CI)	63,5% (51,5 - 74,4)
Respuestas completas (RC), n (%)	5 (6,8%)
Respuestas parciales (RP), n (%)	42 (56,8%)
Enfermedad estable (EE), n (%)	9 (12,2%)
Enfermedad en progresión, n (%)	6 (8,1%)
No respuesta completa/parcial	3 (4,1%)
Pérdida o no evaluable	9 (12,2%)
Duración de respuesta	
Número de pacientes con eventos, n (% de respondedores)	21/47 (44,7%)
Mediana, meses (95% CI)	12,9 (9,3-NE)
Número de pacientes con duración de la respuesta :	
≥6 meses, n (%)	22 (29,7%)
≥12 meses, n (%)	14 (18,9%)
Tasa de beneficio clínico	
Número de pacientes con respuesta parcial o completa o estabilización de la enfermedad de ≥6 meses	50
Tasa de beneficio clínico, % (95% CI)	67,6% (55,7 - 78,0)

Supervivencia libre de progresión	
Número de pacientes con evento, n (%)	41 (55,4%)
Mediana, meses (95% CI)	11,2 (8,0-15,7)
Tiempo hasta la progresión en SNC	
Número de pacientes con evento, n (%)	27 (36,5%)
Mediana, meses (95% CI)	16,8 (14,3- NE)
Supervivencia global	
Número de pacientes con evento, n (%)	24 (32,4%)
Mediana, meses (95% CI)	23,9 (16,0-NE)

Se realizó un análisis específico en el grupo de pacientes con afectación de SNC al inicio del estudio. Se identificaron 16 pacientes con lesiones en el SNC, 8 de ellos con enfermedad medible. En los pacientes con enfermedad medible, la respuesta intracraneal evaluada por el comité independiente se notificó en 5 pacientes (RC en 1 y RP en 4), con una TRO de 62,5% (IC95% 24,5-91,5). La TRO intracraneal en pacientes con afectación del SNC medible y no medible al inicio del estudio fue del 50,0%. La mediana de duración de la respuesta intracraneal fue de 8,0 meses y la mediana de SLP intracraneal fue de 8,9 meses. Respecto al tiempo a la progresión en SNC, no se había alcanzado la mediana en el momento del corte de datos, ya que sólo 3 de los 74 pacientes mostraron evidencia de progresión a nivel del SNC confirmada por escáner (12, 13). En el análisis agrupado de eficacia no se incluyeron pacientes con tumores primarios del SNC. Se evaluaron de forma separada 8 pacientes, en los que la TRO según los criterios RANO fue del 12,5%.

El análisis de eficacia de acuerdo a la histología del tumor es el siguiente:

Tabla 3. Resultados de eficacia de acuerdo con la histología del tumor

Localización tumoral	Pacientes (N = 74)	Tasa de respuesta objetiva		Duración de la respuesta
		n (%)	95% CI	Rango (Meses)
Sarcoma	16	9 (56,3)	(29,9 - 80,3)	2,8 - 15,1
Cáncer de pulmón no microcítico	13	9 (69,2)	(38,6 - 90,9)	1,4* - 25,9*
Salivar (MASC)	13	12 (92,3)	(64,0 - 99,8)	2,8 - 22,1*
Cáncer de mama secretor	4	4 (100)	(39,8 - 100)	5,5 - 20,2*
Cáncer de mama no secretor	2	NE, PR	NA	4,2
Cáncer tiroideos	7	3 (42,9)	(9,9 - 81,6)	5,6 - 10,9*
Cáncer colorrectal	7	2 (28,6)	(3,7 - 71)	7,9* - 15,2
Cáncer neuroendocrino	4	2 (50,0)	(6,8 - 93,2)	1,9* - 9,2*
Cáncer páncreas	3	2 (66,7)	(9,4 - 99,2)	7,1 - 12,9
Cáncer ovario	1	Non CR/PD	NA	26,0*
Carcinoma endometrial	1	PR	NA	26,0*
Colangiocarcinoma	1	PR	NA	9,3
Cáncer Gastrointestinal (otros)	1	PR	NA	5,6*
Neuroblastoma	1	NE	NA	NA

* Datos censurados. RP: respuesta parcial; NA: no aplicable debido al pequeño número de pacientes o a falta de respuesta. NE: no estimable

La mediana de duración de la respuesta fue de 12,9 meses (IC95%: 9,3 - no alcanzada), con un 18,9% de los pacientes con más de un año de duración. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue 11,2 meses (IC95%: 8 - 15,7) y la mediana de la supervivencia global (SG) fue 23,9 meses (IC95% 16 - no alcanzada).

Respecto al gen de fusión implicado, solo hubo un paciente portador de alteraciones en NTRK2 el cual no obtuvo respuesta al tratamiento. En los casos de pacientes con NTRK1 y NTRK3 los porcentajes de respuesta fueron del 59% (IC 95%: 43,2-70,8) y 58% (IC 95%: 39,1-75,4) respectivamente en el corte de datos realizado en mayo de 2018. La asociación de NTRK3 con ETV6 fue el reordenamiento más frecuente con un total de 25 pacientes y una tasa de respuesta del 68% (IC 95%: 46,5 - 85,05), seguidos de los reordenamientos de NTRK1 con TPR y TPM3 con 4 pacientes cada uno y unas tasas de respuesta del 100% (IC 95%: 39,76 -100) y del 50% (IC 95%: 6,76-93,24) respectivamente. El caso del reordenamiento de NTRK3 con ETV6 se encontraba presente en los tumores MASC y secretores siendo los que presentaron mayores tasas de respuesta.

La caracterización del reordenamiento de NTRK se realizó con la plataforma Pharos en 20 pacientes, con

FoundationOne/FoundationOne Heme en 16 pacientes y el resto en otras plataformas locales. El análisis molecular completo se encuentra disponible en 40 pacientes, presentando 33 de ellos alteraciones moleculares añadidas, sin encontrar interacción significativa entre dichas alteraciones y la respuesta a entrectinib.

Los Patients Reported Outcomes (PRO) fueron únicamente evaluados en el estudio STARTRK-2 en un total de 51 pacientes. Las escalas de evaluación de calidad de vida empleadas fueron QLQ-C30, QLQ-LC13 y QLQ-CR29, siendo cumplimentadas por un 55% de los pacientes en la visita de final de tratamiento. Se produjo una mejora o estabilización en la dimensión funcional de la escala de calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento con entrectinib. Sin embargo, se produjo una tendencia negativa en la dimensión cognitiva.

Seguridad (1, 8)

Los datos de seguridad proceden de 4 estudios: ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 y STARTRK-NG. En total se incluyen datos de seguridad de 504 pacientes hasta el corte del 31 de octubre de 2018, siendo 29 de ellos pediátricos.

En la fecha de corte, 327 pacientes (64,9%) había suspendido el tratamiento, siendo el motivo para el 75,5% la progresión, seguido de efectos adversos en el 13,5 % de los casos. La mediana de exposición al tratamiento fue de 5,5 meses que corresponde aproximadamente a 7 ciclos.

El 91,5% de los pacientes experimentó un efecto adverso relacionado con el tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: disgeusia (41,4%), fatiga (27,9%), mareo (25,4%), estreñimiento (23,7%), diarrea (22,8%), náusea (20,8%), ganancia de peso (19,4%), parestesias (18,9%), elevación de creatinina (15,2%), mialgia (15,2%), edema periférico (14,1%), vómito (13,5%), artralgias (12,4%), anemia (12,1%) y elevación de AST (11,0%).

Los efectos adversos de grado 3 o superior más frecuentes fueron: anemia (9,7%), ganancia de peso (7,3%), infección pulmonar (6%), disnea (5,8%), fatiga (5%) neutropenia (4,4%) y alteraciones cognitivas (4,4%).

Los eventos que se consideraron de especial interés en la evaluación de la seguridad fueron:

- Alteraciones neurológicas: un 24,2% de los pacientes presentaron alteraciones cognitivas siendo un 4,4% de grado 3. Dichas alteraciones fueron más frecuentes en pacientes con afectación tumoral cerebral. Otras alteraciones neurológicas frecuentes fueron: neuropatía periférica (16%), disestesias (29%), ataxia (16%), síncope (5%) y convulsiones (2,2%).
- Toxicidad hematológica: el 37,1% de los pacientes presentaron algún tipo de toxicidad hematológica siendo de grado 3-4 en el caso de anemia (9,7%) y neutropenia (4,4%) .
- Alteraciones oculares: se produjeron hasta en un 26% de los pacientes, principalmente en forma de visión borrosa.

- Alteraciones analíticas: hasta un 40% de los pacientes sufrió alteraciones renales, siendo un 25% de ellas relacionadas con el incremento de creatinina. Destacar también la alteración de la función hepática en el 22,6% de los pacientes.
- Insuficiencia cardiaca: se han comunicado casos de insuficiencia cardiaca en un 3,2% de los pacientes, siendo de grado 3 en el 2% de los pacientes.
- Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con entrectinib.

Existen datos de seguridad en la población pediátrica procedentes de 32 pacientes con un seguimiento superior a 6 meses, siendo en el 71,9% de edades comprendidas entre 2 y 12 años, edad excluida de la indicación propuesta. Tan solo 9 pacientes presentaban genes de fusión de NTRK 1/2/3. El perfil de reacciones adversas es similar al de la población adulta con algunas diferencias como la tasa de fracturas óseas que se produjo en el 21,9% de los pacientes sin contusión o mínima contusión previa, así como mayor incidencia en ganancia de peso, toxicidad hematológica, hepática, renal y ocular.

En el análisis de seguridad con 504 pacientes incluidos, un 9,1% de la población presentó un evento adverso que conllevó la suspensión del tratamiento. El 45,8% de pacientes del análisis tuvo un evento adverso que conllevó una interrupción de dosis y un 26% reducciones de dosis. La suspensión permanente debida a una reacción adversa se produjo en un 4,4% de los pacientes en el ensayo.

Se produjeron un total de 20 muertes durante el tratamiento con entrectinib que no fueron consideradas relacionadas con el fármaco por parte de los investigadores. Todas las muertes se produjeron en pacientes adultos.

No se incluyeron en el estudio mujeres embarazadas y se considera que la administración de entrectinib puede generar alteraciones fetales, por lo que se recomienda el uso de métodos anticonceptivos tanto en mujeres como en varones.

Se recomienda evitar el uso de inhibidores o inductores potentes y moderados de CYP3A para evitar reacciones adversas o pérdida de eficacia del tratamiento respectivamente. El consumo de pomelo o su zumo se debe evitar durante el tratamiento con entrectinib. Entrectinib es un inhibidor débil de CYP3A4 y puede generar interacciones con otros fármacos metabolizados por esta vía.

DISCUSIÓN

El tratamiento de tumores con mutaciones de NTRK es heterogéneo debido la amplia variabilidad de tipos tumorales y al planteamiento histórico de orientar el tratamiento de acuerdo a la histología tumoral. El diseño de estudios tipo "basket" como los de los estudios ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2 para la evaluación de entrectinib se considera adecuado por la EMA (14) y FDA debido a la baja prevalencia de tumores con genes de fusión NTRK y la dificultad para reclutar una muestra

significativa de pacientes (15). Sin embargo, la evaluación de los resultados de entrectinib en el marco pantumoral es compleja debido a los múltiples factores pronósticos intrínsecos a cada una de las histologías tumorales incluidas en los estudios además de la variedad de abordajes terapéuticos. La agrupación de resultados de supervivencia de diferentes tumores y líneas de tratamiento presenta también limitaciones, ya que el pronóstico de supervivencia para cada una de las localizaciones es variable pudiendo extrapolarse conclusiones erróneas sobre los diferentes resultados.

El diseño del estudio con un único brazo de tratamiento dificulta la obtención de información que permita identificar el beneficio incremental frente a otras alternativas. La falta de alternativas terapéuticas eficaces en la gran mayoría de los tumores en fases avanzadas del tratamiento impide observar la diferencia de eficacia frente a un tratamiento estándar o de soporte.

Los datos de eficacia y seguridad proceden de un análisis agrupado en el que se incluyó a pacientes de tres ensayos clínicos tipo “basket”, no controlados, de fase I (ALKA y STARTRK-1) y de fase II (STARTRK-2). El objetivo de la agrupación era maximizar el número de pacientes para disponer más datos de eficacia y seguridad, sin embargo, la gran mayoría de los pacientes (71 de 74) proceden del Fase II.

La unificación de los datos de eficacia y seguridad de los diferentes estudios para desarrollar un análisis combinado no se había pre-especificado y es una limitación en la validación interna de los resultados. La variable principal considerada en el análisis combinado fue la de TRG. Las variables principales de los estudios ALKA y STARTRK-1 fueron identificar la toxicidad limitante de dosis y la dosis máxima tolerada, así como la dosis a emplear en los estudios en fase 2 siendo la tasa de respuesta una variable secundaria. En el caso del estudio y STARTRK-2, se trataba de la variable principal.

La población candidata al tratamiento con entrectinib en la práctica es más amplia que la incluida en los ensayos ya que solo se evaluaron 13 tipos de tumores sólidos, siendo muchos más los tumores que pueden presentar fusión del gen NTRK y de los que no hay ningún dato de eficacia clínica con entrectinib.

El 27% de los pacientes no había recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica, mientras que un 28,4% había recibido una línea de tratamiento y un 27% hasta dos. La indicación autorizada implica no disponer de alternativas terapéuticas satisfactorias pudiendo ser, por tanto, la población del estudio no representativa de la población tratable de acuerdo con la indicación aprobada.

La TRG fue del 63,5% en el análisis de eficacia (respuesta completa 6,8% y respuesta parcial 56,8%), la supervivencia libre de progresión 11,2 meses y la supervivencia global con un 30% de muertes en el corte de datos, de 23,9 meses. Se consideran datos positivos en tumores con escasas opciones terapéuticas o con alternativas de eficacia limitada, con las incertidumbres antes señaladas acerca de

la relevancia del beneficio clínico frente a posibles alternativas.

Se observa una alta TRG en cáncer de pulmón no microcítico (69,2%), sarcomas (56,3%) y MASC (92,3%) sin embargo, en otros tumores con baja representación en la muestra no se ha identificado respuesta, sin poder demostrar o descartar una falta de eficacia en la población. La falta de brazo comparador impide conocer el beneficio incremental respecto a las alternativas. El análisis clásico de la eficacia del tratamiento de acuerdo a la histología tumoral limita la evaluación de la respuesta en una población con una muestra reducida de pacientes e impide extrapolar resultados asociados a cada una de las localizaciones tumorales. No es posible, por tanto, extraer conclusiones sobre la eficacia del tratamiento por cada uno de los tipos de tumor.

La eficacia del tratamiento medida como TRG en pacientes con afectación del SNC medible al inicio del estudio es del 62,5% siendo su representación en el estudio del 22%.

La mediana de duración de respuesta es de 12,9 meses (9,3-NE) con aproximadamente un 20% de los pacientes en respuesta tras un año de tratamiento. Asimismo, la variabilidad sobre la duración de la respuesta es amplia, tomando como ejemplo el caso del cáncer de mama secretor en el que se produjo un 100% de respuestas, la duración de la misma presentó un rango entre 5,5 y 20,2 meses con datos censurados.

Los datos de supervivencia global son inmaduros ya que únicamente se había producido el evento en un 30% de los pacientes.

Se ha publicado un análisis exploratorio (16) de los pacientes de los estudios ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2, para determinar si el número de líneas de tratamiento previas tuvo un impacto en las respuestas a entrectinib. La respuesta en el grupo de pacientes sin tratamiento previo fue del 80% (16/20 pacientes), mientras que pacientes con una línea de tratamiento previa fue del 61,9% (13/21), 65,0% (13/20) para los que habían recibido 2 líneas y del 38,5% (5/13) para aquellos tratados con 3 o más líneas de tratamiento. Se desconoce si tratamientos previos puede generar alteraciones moleculares o una pérdida de eficacia de entrectinib.

La eficacia de entrectinib ha sido analizada de acuerdo a los subtipos de receptor de TRK o a los genes implicados en el reordenamiento. No se disponen de poblaciones específicas que pudieran presentar un beneficio mayor de acuerdo a estas características.

En el conjunto de datos de seguridad, en el que se incluye una población de 504 pacientes adultos y pediátricos de los 4 estudios, el perfil de reacciones adversas es favorable con una baja tasa de reacciones adversas graves siendo las reacciones adversas que se notificaron con más frecuencia fueron disgeusia (41,4%), fatiga (27,9%), mareos (25,4%), estreñimiento (23,7%), diarrea (22,8%) y náuseas (20,8%). En relación a la gravedad, un 39,9% de los pacientes presentó al menos un EA grave, siendo los más frecuentes: trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (11,9%),

infecciones e infestaciones (11,1%) y trastornos del sistema nervioso (8,5%). En un 9,7% de los pacientes se notificaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento, siendo los trastornos cognitivos los más notificados (1%).

En la población pediátrica (n=32), los eventos adversos de grado 3 o 4 que ocurrieron más frecuentemente comparados con los pacientes adultos fueron: neutropenia (28,1% vs. 3,4%), aumento de peso (21,9% vs. 6,9%), dolor de cabeza (6,3% vs. 0,6%) y fractura de huesos (12,5% vs. 1,9%).

Se dispone de datos de eficacia y seguridad de larotrectinib (5)⁵, con un mecanismo análogo a entrectinib y autorizado de forma condicional para el tratamiento de tumores sólidos que presentan fusión del gen *NTRK* con enfermedad localmente avanzada, metastásica o cuya resección quirúrgica probablemente genere elevada morbilidad, y que no tienen opciones terapéuticas satisfactorias. Los datos de eficacia de larotrectinib se obtienen de 3 estudios NAVIGATE (15002), SCOUT (15003) y el estudio 14001 que comprenden pacientes adultos y pediátricos. El análisis global de eficacia de 164 pacientes con tumores sólidos en el que se excluyeron pacientes con afectación cerebral primaria se alcanzó una tasa de respuesta global (TRG) del 73% (IC95% 65-79) (19% de respuestas completas, 5% respuesta patológica completa, 49% respuestas parciales). En el caso de población adulta, la TRG fue del 63% (IC95% 54-72) y para la población pediátrica del 91% (IC95% 80-97). El tiempo hasta la mejor respuesta fue de 1,84 meses de mediana, con una mediana de duración de respuesta no alcanzada. La mediana de SLP fue 33,4 meses, con una tasa de supervivencia en el primer año del 66% (IC95% 58-74) y la mediana de SG no se alcanzó en el corte de datos realizado en julio 2019. Se observaron tasas de respuesta superiores al 75% en sarcomas de partes blandas (n=36, TRG=81%), fibrosarcoma infantil (n=32, TRG=97%), glándula salival (n=21, TRG=86%), pulmón (n=13, TRG=77%), tumor del estroma gastrointestinal (n=4, TRG=100%), nefrona mesoblástica congénita (n=1, TRG=100%) y cáncer de origen desconocido (n=1, TRG=100%). En pacientes con tumores primarios del SNC se observó una TRG del 21% con 2 pacientes en respuesta completa y 3 pacientes en respuesta parcial.

Las reacciones adversas de larotrectinib más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron: fatiga (32%), aumento de la ALT (31%), mareo (30%), aumento de la AST (29%), estreñimiento (29%), náuseas (26%), anemia (24%) y vómitos (20%). Las reacciones adversas en pacientes adultos fueron principalmente de grado 1 y 2, siendo de grado 3 en un 39% de los pacientes y de grado 4 en el 6%. Las reacciones adversas graves fueron neutropenia y la elevación de transaminasas principalmente. Los EA que requieren especial seguimiento son la neurotoxicidad, hepatotoxicidad y neutropenia.

Hasta el 80% de los pacientes requirieron modificación de la dosis (pérdida, retraso, reducción o incremento de dosis), un 15% reducciones de dosis o modificaciones de dosis

debido a efectos adversos y menos de un 4% de los pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos.

En la actualidad, no se disponen de estudios comparativos directos que permitan identificar la existencia de diferencias en la eficacia y seguridad de larotrectinib y entrectinib. A diferencia de entrectinib, que está autorizado a partir de los 12 años, la indicación de larotrectinib incluye a toda la población pediátrica independientemente de la edad. La aprobación de entrectinib en pacientes entre 12 y 18 años se basa en que el comportamiento farmacocinético se considera análogo al de la población adulta sin disponer de pacientes tratados con entrectinib en dicho rango de edad en los diferentes estudios. La TRG obtenida por larotrectinib es superior a la obtenida con entrectinib, así como la mediana de SLP. La población de larotrectinib presenta una mayor representación de tipos tumorales en las que en ambos fármacos han obtenido altas tasas de respuesta como en el caso de tumores del estroma gastrointestinal, MASC o sarcomas. La población tratada con larotrectinib incluye población pediátrica (34%) que presenta mejores datos de respuesta, así como menos pacientes con afectación cerebral (8% con larotrectinib según investigador y 22% con entrectinib según comité de revisión independiente) y pacientes con resección quirúrgica del tumor lo que dificulta un análisis indirecto de ambos fármacos. La duración de la respuesta es cuantitativamente mayor en el tratamiento con larotrectinib con el seguimiento disponible para ambos fármacos. La seguridad de ambos fármacos es aceptable con bajas tasas de abandono siendo los eventos adversos graves transitorios.

Se ha publicado un consenso de sociedades científicas internacionales para el manejo de pacientes con reordenamiento de *NTRK* orientado al diagnóstico y selección de pacientes (17) en el que se recomienda el tratamiento con inhibidores de TRK a pacientes portadores de genes de fusión *NTRK*. En las actualizaciones de guías como NCCN ya comienzan a incluirse para cada una de los tipos tumorales la necesidad del tratamiento dirigido en el caso de expresar estos reordenamientos de *NTRK*. ESMO ha desarrollado una escala (ESCAT) (18) donde se considera que los tratamientos dirigidos a una alteración molecular concreta, lo cuales han demostrado su beneficio clínico en estudio tipo basket, deben considerarse para el tratamiento de dicha mutación en la práctica clínica habitual (Nivel de evidencia I-C), siendo este el caso de tumores que presentan fusiones *NTRK*. Sin embargo, pone de manifiesto las incertidumbres del verdadero valor que aporta el fármaco desarrollado con el diseño de estudio basket debido al bajo número de pacientes representados con la misma histología tumoral.

La determinación de genes de fusión de *NTRK* no se realiza de forma rutinaria en la práctica habitual en España y se desconoce el volumen de población que se podría beneficiar del tratamiento.

CONCLUSIÓN

Entrectinib se ha autorizado con una aprobación condicional para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores, con tumores sólidos que presentan una fusión del gen receptor tirosina quinasa neurotrófico (NTRK), localmente avanzado, metastásico o en la que la resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, que no hayan recibido un inhibidor de NTRK previamente y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias en base al análisis realizado que demuestra tasas de respuesta global del 63,5% en pacientes cuyos tumores presentaban genes de fusión NTRK. La duración de respuesta en pacientes respondedores es prolongada con una mediana de 12,9 meses. La mediana de SLP en este análisis agrupado fue 11,2 meses y la mediana de SG fue 23,9 meses. La respuesta obtenida ha sido variable de acuerdo a la histología tumoral sin poder extraer conclusiones robustas sobre la respuesta en cada una de las histologías tumorales por el bajo tamaño muestral.

El perfil de seguridad presenta una baja tasa de efectos adversos grado 3-4, siendo en su mayoría transitorios tras la suspensión del tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes con entrectinib fueron disgeusia, fatiga, mareos, estreñimiento, diarrea, náuseas. Entre los efectos adversos graves se notificaron trastornos respiratorios, infecciones, trastornos cognitivos y fracturas óseas.

Los datos disponibles presentan limitaciones metodológicas, al proceder de un análisis agrupado de pacientes incluidos en 3 tres ensayos en fase I/II, de un solo brazo, abiertos, sin grupo control y con diferentes variables primarias subrogadas y criterios de inclusión y exclusión. Todo esto hace difícil cuantificar y valorar el posible beneficio clínico de entrectinib en términos de SG o SLP en los diferentes tumores evaluados, tratándose además de tumores diferentes, con diferentes expectativas de vida y con algunos tipos de tumor escasamente representados.

La magnitud de la tasa de respuesta global observada en el conjunto de datos se considera relevante. Sin embargo, es necesario diferenciar el beneficio del tratamiento con entrectinib en aquellas poblaciones de tumores con escasas alternativas terapéuticas de aquellos tumores que disponen de tratamientos con eficacia demostrada y en los que se desconoce el papel de las fusiones NTRK suponiendo una incertidumbre aún mayor en cuanto a la relevancia del beneficio clínico. En tumores de alta incidencia, pero baja frecuencia de fusión NTRK, con pocos pacientes incluidos en los ensayos, aunque los escasos resultados resultan prometedores, sería preciso disponer de datos adicionales y estudios comparativos antes de recomendar de forma generalizada su uso en terapéutica.

No se dispone de estudios comparativos entre entrectinib y otros tratamientos dirigidos frente a tumores con genes de fusión de NTRK, ni frente al abordaje terapéutico seguido en la práctica clínica actual en cada tumor. En el análisis agrupado de los pacientes tratados con larotrectinib, la TRO fue del 73%, la mediana de SLP de 33,4 meses y no se había alcanzado la mediana de SG. La ausencia de ensayos clínicos controlados y la variabilidad tanto de la

población como de los tipos de tumores evaluados con entrectinib y larotrectinib, impide realizar cualquier tipo de comparación indirecta y establecer si hay o no diferencias entre ellos. La indicación autorizada de larotrectinib engloba a toda la población pediátrica y la de entrectinib a partir de 12 años.

No existe evidencia clínica que permita un uso secuencial, y este se encuentra excluido en la propia indicación.

A día de hoy no se han identificado las causas moleculares de la resistencia primaria a entrectinib por lo que se desconoce si puede existir alguna alteración concomitante, además de la fusión del gen NTRK, que afecte a la eficacia de la inhibición TRK.

La presencia de una fusión de alguno de los genes NTRK en una muestra tumoral se debe confirmar mediante una prueba validada antes de iniciar el tratamiento con entrectinib. Se requiere establecer las infraestructuras necesarias para realizar el diagnóstico con un método validado e implantar de forma rutinaria su determinación, especialmente en tumores con alta prevalencia de genes de fusión NTRK.

Dado que los resultados de eficacia y seguridad se limitan a una cohorte de 74 pacientes, la aprobación obtenida es condicional y está supeditada a la presentación de los datos de los estudios actualmente en curso y de los solicitados por la EMA.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para el medicamento **ROZLYTREK®** (entrectinib), en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores, con tumores sólidos expresando una fusión del gen receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK),

- quienes tienen una enfermedad localmente avanzada, metastásica o donde es probable que una resección quirúrgica provoque una morbilidad severa, y
- que no han recibido previamente un inhibidor de NTRK
- quienes no tienen opciones terapéuticas satisfactorias.

REFERENCIAS

1. Rozlytrek: EPAR – Public assessment report.
Disponible en:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/R/rozlytrek>
2. Christian Rolfo, Rossana Ruiz, Elisa Giovannetti, Ignacio Gil-Bazo, Antonio Russo, Francesco Passiglia, Marco Giallombardo, Marc Peeters & Luis Raez (2015) Entrectinib: a potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor, Expert Opinion on Investigational Drugs, 24:11, 1493-1500,

3. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S (2018) Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0118-3>.
4. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL and Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat. Commun.* 2014; 5, 4846.
5. Kheder ES, Hong DS. Emerging targeted therapy for tumors with NTRK fusion proteins. *Clin Cancer Res.* 2018.
6. Drilon, A. et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N. Engl. J. Med.* 378, 731–739 (2018).
7. Vitrakvi: EPAR – Public assessment report. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vitrakvi>
8. CHMP summary of positive opinion for Rozlytrek. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-rozlytrek_en.pdf
9. Fischer H et al. Entrectinib inhibitor anti CNS tumor activity. *Neuro-Oncology* (2020), 22(6):819–829.
10. Mariangela Russo, Sandra Misale, Ge Wei, et al. Acquired Resistance to the TRK Inhibitor Entrectinib in Colorectal Cancer *Cancer Discov* January 1 2016 (6) (1) 36-44;
11. Robert C Doebele, Alexander Drilon, Luis Paz-Ares et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21: 271–82
12. John T, et al. Intracranial efficacy of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumours and baseline CNS metastases, ESMO 2020.
13. John T, et al. *Ann oncol* (2020) Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/intracranial-efficacy-of-entrectinib-in-patients-with-ntrk-fusion-positive-solid-tumours-and-baseline-cns-metastases>
14. European Medicines Agency (EMA). Personalised medicines: Report from a workshop on personalised medicines [Internet]. 2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-patients-consumers-working-party-pcwp-healthcare-professionals-working-party-hcpwp-joint_en.pdf
15. Lozano-Ortega G, et al. Tumour-Specific Randomized Controlled Trials in rare Oncogene-Driven Cancers: Asking for the impossible? 2019. *Value in Health.* 22-suppl 3.
16. Liu S.V., et al. Entrectinib in patients with ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) or NTRK fusion-positive solid tumours: Analysis of response by line of therapy (ESMO 2020, p540).
17. Yoshino et al. JSCO—ESMO—ASCO—JSMO—TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol.* 2020 Jul;31(7):861-872.
18. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol.* 2018;29(9):1895-902.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León (CAFCYL)

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de País Vasco

Javier Letellez. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

Servicio Extremeño de Salud

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Asociación Española de Pediatría, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS