

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/36/2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de entrectinib (Rozlytrek®) en cáncer de pulmón no microcítico ROS1-positivo

Fecha de publicación: 12 de mayo de 2022¹

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) constituye un problema de salud de primera magnitud en todo el mundo. Las estimaciones más recientes consideran que a nivel global se diagnostican más de 2 millones de casos al año (1), lo que supone la primera causa de muerte por cáncer en varones y, en muchos países, también en mujeres. En España las cifras equivalentes estimadas para 2020 son de casi 30.000 nuevos casos de CP diagnosticados (más de 7.500 de ellos en mujeres) y la mortalidad más reciente publicada, fue de 22.133 personas en el año 2018 (2).

Más de la mitad de los casos de CP presentan ya metástasis cuando son diagnosticados y requieren tratamiento farmacológico para intentar el control de la enfermedad. Además, hay que tener en cuenta que de los pacientes en estadios localizados tratados inicialmente de forma local (cirugía o radioterapia), un porcentaje de ellos recaen y precisan también de tratamiento sistémico. En cualquier caso, la supervivencia global a cinco años del CP es inferior al 15% (3).

La mayoría de los casos de CP (85%) son cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). En ellos, la selección del tratamiento sistémico depende del subtipo histológico, siendo el adenocarcinoma el más frecuente (y su frecuencia sigue aumentando, tanto en varones como en mujeres), seguido del carcinoma escamoso y por último de los tumores indiferenciados de célula grande (4). En los tumores no escamosos (adenocarcinoma y carcinoma indiferenciado de célula grande) avanzados, la decisión terapéutica se basa en la determinación de marcadores moleculares (EGFR, ALK, ROS1 y BRAF (5), generalmente no solapados entre sí (sólo sucede en un 1-3% de los casos), así como del grado de expresión del PD-L1. Para los casos con alteraciones moleculares se han desarrollado tratamientos dirigidos específicos, que han demostrado prolongar el tiempo hasta la progresión y la supervivencia en estos pacientes (6). En el resto, el tratamiento incluye inmunoterapia en monoterapia o en combinación con quimioterapia QT.

Uno de estos marcadores moleculares es la tirosín-quinasa (TK) del receptor de c-Ros-1 (ROS1) (7). El gen, localizado en el cromosoma 6 codifica un receptor con actividad TK sin ligando conocido. Cuando se dan translocaciones cromosómicas que producen reordenamientos en este gen se induce una activación constitutiva del mismo que le lleva a

actuar como oncogén en el 1-2% de los CPNM (8). Se han descrito 22 reordenamientos diferentes (el más frecuente de ellos con CD74), que producen una proteína de fusión que tiene actividad sobre vías posteriores (PI3K/AKT, Ras/MAPK y STAT3) induciendo el crecimiento y la proliferación celular e inhibiendo la apoptosis (9). La presencia de estos reordenamientos se asocia al subtipo de adenocarcinoma y tiende a aparecer en pacientes más jóvenes y no fumadores. El diagnóstico se puede establecer por inmunohistoquímica (preferiblemente como técnica de cribado) (10) y ser confirmado mediante técnicas validadas como hibridación fluorescente in situ (FISH) o técnicas de secuenciación molecular (NGS). En cualquier caso, estos procedimientos se deben realizar en laboratorios que participen en programas de control de calidad y validación externa (5).

Además de presentar características clínicas semejantes con el CPNM ALK positivo, incluyendo la elevada incidencia de metástasis en el sistema nervioso central (SNC) (11), biológicamente también presenta una alta homología (12), lo que explica que algunos fármacos sean activos en ambas alteraciones, como por ejemplo crizotinib. (8).

El tratamiento del CPNM avanzado tiene como objetivo conseguir el control de la enfermedad durante el mayor tiempo posible, lo que se traduce en un incremento de la tasa de respuesta objetiva (TRO), de la supervivencia libre de progresión (SLP) y de la supervivencia global (SG). Además, este control de la enfermedad se debe conseguir con un perfil manejable de efectos secundarios y todo ello traducirse en una mejora de la calidad de vida de los pacientes permitiéndoles llegar en condiciones óptimas a líneas posteriores de tratamiento.

La historia natural de la evolución de estos tumores hace que finalmente acaben apareciendo resistencias, bien por nuevas mutaciones en el dominio TK de ROS1 o bien por la activación de vías alternativas de señalización.

Hasta el momento el único fármaco autorizado en la indicación de CPNM avanzado ROS1-positivo es crizotinib, que fue aprobado en base a un ensayo clínico fase I/II (13) con 53 pacientes.

Existen también ensayos clínicos abiertos que están evaluando otros inhibidores de TK de primera (ceritinib, brigatinib, cabozantinib) o segunda generación (lorlatinib, repotrectinib).

ENTRECTINIB (ROZLYTREK®)

Entrectinib en monoterapia se ha autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con reordenamientos del gen Ros1 (ROS1-positivo) avanzado no tratados previamente con inhibidores de ROS1. Se requiere utilizar un método

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

validado para la selección de pacientes con tumores ROS1 positivo.

Se presenta en cápsulas de 100 mg y 200 mg. La dosis recomendada es de 600 mg en una dosis única diaria, por vía oral. El tratamiento debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el manejo de fármacos antineoplásicos y se mantendrá hasta la progresión del tumor o la aparición de toxicidad excesiva.

En caso de aparición de efectos secundarios puede ser necesario interrumpir el tratamiento hasta que se resuelvan o reducir la dosis. Se han establecido dos niveles recomendados para esta reducción: 400 y 200 mg al día.

Farmacología

Entrectinib es un inhibidor de los receptores de la tropomiosina tirosina quinasa TRKA, TRKB y TRKC (codificadas por los genes NTRK, NTRK2 y NTRK3), el proto-oncogén de la proteína tirosina quinasa ROS (ROS1) y la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). En un panel de líneas celulares presentó IC50 entre 0,02 y 0,08nM. Su principal metabolito (M5) tiene también actividad antiproliferativa.

Los datos farmacocinéticos muestran buena absorción oral (biodisponibilidad 60%), amplia unión a proteínas plasmáticas y amplia distribución en tejidos. Atraviesa la barrera hematoencefálica, siendo un sustrato débil de la glicoproteína-P, y en estudios en animales, en SNC se ha detectado en concentraciones terapéuticas (14). Se metaboliza principalmente por la vía CYP3A4 y su vida media es de unas 20 horas. La eliminación es, fundamentalmente, por vía fecal tanto del compuesto inicial como del principal metabolito activo, M5. El daño renal o hepático leve-moderado no influyen en su toxicidad. No parecen existir diferencias farmacodinámicas por sexo y no se ha evaluado específicamente en ancianos.

Eficacia

La eficacia de entrectinib en el tratamiento del CPNM ROS1-positivo avanzado se ha evaluado en un análisis agrupado en el que se incluyeron pacientes procedentes de tres ensayos clínicos abiertos, no controlados: ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2, que engloba a 161 pacientes (15).

El estudio ALKA es un ensayo clínico de fase I, multicéntrico, no controlado, abierto, de búsqueda de dosis, en el que se incluyó a pacientes ≥ 18 años con tumores sólidos avanzados/metastásicos que presentaban alteraciones moleculares ALK, NTRK1/2/3 o ROS1, que no tenían estándar de tratamiento eficaz, éste se consideraba inadecuado o se había rechazado, con ECOG ≤ 2 y esperanza de vida de al menos 3 meses.

El estudio STARTRK-1 es un ensayo clínico de fase I, multicéntrico, no controlado, abierto, con una parte de búsqueda de dosis y otra de expansión, en el que se incluyó a pacientes ≥ 18 años con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos en recaída o refractarios para los que no había tratamiento estándar disponible o se consideraba inadecuado o no tolerable, con ECOG ≤ 2 y esperanza de vida de al menos 3 meses. Se prefirió que presentaran una alteración molecular en NTRK1/2/3, ROS1

o ALK pero inicialmente no fue indispensable (aunque sí que lo fue en la fase de expansión).

El estudio STARTRK-2 es un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, no controlado, abierto. En este estudio se incluyeron pacientes ≥ 18 años con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con reordenamiento del gen NTRK1/2/3, ALK o ROS1 (siempre que los reordenamientos se tradujeran en una proteína de fusión) y en los que EGFR y KRAS fueran negativos, precisaban tener enfermedad medible y un adecuado estado general (ECOG ≤ 2), podían tener metástasis en SNC, no podían haber recibido inhibidores NTRK, ROS1 o ALK, aunque sí otros tratamientos como QT o radioterapia (RT). El tratamiento se administró en ciclos de 28 días hasta la progresión evaluada por un comité independiente. El objetivo primario fue la tasa de respuestas objetivas y la duración de la respuesta y, como objetivos secundarios, se establecieron la tasa de beneficio clínico (respuestas objetivas más enfermedad estable), tasa de respuesta en el SNC, tiempo hasta progresión y supervivencia, además de seguridad y tolerabilidad, farmacocinética y calidad de vida evaluada por el paciente (PRO). Fueron excluidos los pacientes con historia 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 TK.

En el análisis agrupado se incluyó a los 53 pacientes con CPNM de los estudios ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2 con tumores que presentaban reordenamiento del gen ROS1, que habían recibido al menos una dosis de entrectinib ≥ 600 mg, que tuvieran enfermedad medible al inicio y al menos 12 meses de seguimiento. De los 103 pacientes incluidos inicialmente, se evaluaron 53 (47 se excluyeron por seguimiento menor de 12 meses, y 3 por enfermedad no medible) (16).

Las variables primarias de este análisis agrupado fueron la determinación de TRO (porcentaje de pacientes con RC o RP confirmada por comité independiente que persistía ≥ 4 semanas tras la respuesta inicial), la duración de respuesta (tiempo desde la primera respuesta objetiva hasta la primera progresión radiológica documentada o muerte por cualquier causa) y la mejor respuesta (mejor respuesta radiológica registrada desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad). Entre las variables secundarias se evaluaron la tasa de beneficio clínico, SLP, SG y variables específicas intracraniales en pacientes con enfermedad basal en el SNC.

Se incluyó una cohorte de 53 pacientes: 9 del estudio ALKA, 7 del estudio STARTRK-1 y 37 del estudio STARTRK-2. Posteriormente, a solicitud del CHMP se incluyeron otros 41 pacientes del ensayo STARTRK-2 en un análisis que se consideró exploratorio (16).

Los datos se refieren al conjunto de 94 pacientes, aunque no hay diferencias significativas entre las 2 cohortes. La mediana de edad fue 53 años (27-86) y un 20,2% tenían ≥ 65 años. Un 63,8% eran mujeres y el 48,9% eran caucásicos. Según el estado general, un 37,2% de los pacientes tenían ECOG 0, un 51,1% ECOG 1 y un 11,7% ECOG 2. No habían sido fumadores el 59,6% y el 70,6%

habían sido diagnosticados en estadio IV (localizaciones metastásicas más frecuentes: hueso, SNC y pulmón). El 63,8% de los pacientes había recibido tratamiento sistémico previamente para la enfermedad metastásica, de ellos el 38,2% una línea previa, el 12,8% dos y el 12,8% ≥ 3 líneas. De los pacientes con metástasis en SNC al inicio del estudio (34 pacientes), el 50% había recibido RT previamente.

Los datos de eficacia se han comunicado tras una mediana de seguimiento de 20,3 meses (Tabla 1). La TRO fue del 73,4% (IC95% 63,3-82,0), (TRO sistémica del 67,6% en los pacientes con metástasis iniciales en SNC y TRO del 76,7% en los que no). Las respuestas fueron 11,7% completas y 61,7% parciales. La mediana de duración de respuesta fue 16,5 meses (IC95% 14,6-28,6) con una probabilidad de duración de respuesta a 12 meses del 66%. La tasa de beneficio clínico fue 74,5% (IC95% 64,4-82,9). La mediana de la SLP fue 16,8 meses (IC 95% 12,0-21,4) y la del tiempo hasta la progresión en SNC de 24,8 meses (IC 95% 16,1 – NE). No se ha alcanzado la mediana de SG (26,6% de eventos). En la población inicial de 53 pacientes, la probabilidad de supervivencia a 12 meses fue del 85% y a 18 meses del 82%. La figura 1 muestra las curvas de Kaplan-Meier de SLP y SG en el grupo inicial de 53 pacientes.

Tabla 1. Resumen de los datos de respuesta.

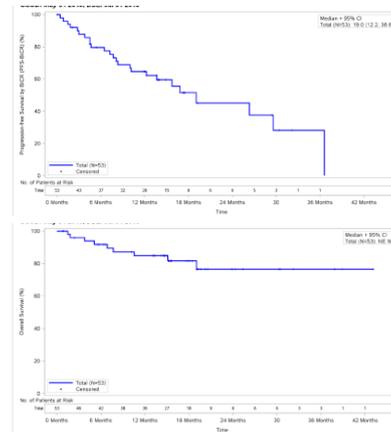
N (pacientes)	94
Respuesta (%)	69 (73,4)
IC95% respuestas	(63,3 – 82,0)
Respuestas completas (%)	7 (7,4)
Respuestas parciales (%)	62 (66,0)
Enfermedad estable (%)	7 (7,4)
Progresión (%)	10 (10,6)
Perdidos o No evaluables (%)	8 (8,5)

Por lo que se refiere a la actividad en el SNC sobre los 94 pacientes incluidos, la tasa de respuesta intracraneal en los 34 pacientes con metástasis al inicio del estudio fue del 50% (IC 95% 32,4- 67,6), que alcanzaba un 77,6% en los 18 pacientes con enfermedad medible y obteniendo un 47,1% en los que no habían recibido RT previa. La mediana de duración de la respuesta intracraneal fue 12,9 meses (IC 95% 5,6 -22,1). La mediana de SLP fue 9,9 meses (IC 95% 4,6-17,4) y de SG fue 28,3 meses (IC 95% 16,1-NE). El primer lugar de progresión fue intracraneal en el 36% de los pacientes (alcanzaba el 65% si inicialmente existían metástasis en SNC).

Posteriormente se han comunicado datos de un grupo mayor de población total, con 161 pacientes que tienen al menos 6 meses de seguimiento y que muestra datos semejantes, siendo la TRO del 67,1% (respuesta completa en el 8,7%), mediana de duración de respuesta de 15,7

meses y mediana de tiempo hasta la progresión de 15,7 meses.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de SLP y SG en el grupo original de 53 pacientes.



Cabe destacar que se obtuvieron respuestas independientemente de la edad, de haber recibido o no QT previamente y de la presencia de metástasis en el SNC. En el caso de los pacientes excluidos del ensayo por haber recibido antes inhibidores de ROS1 sólo 3 de 27 pacientes (11,1%) presentaron respuesta.

En el ensayo STARTRK-2 se recogieron datos de calidad de vida (PRO) con puntuaciones moderadamente altas que se mantuvieron a lo largo del tratamiento con entrectinib, sin embargo, se observó un empeoramiento en las puntuaciones de funcionamiento cognitivo.

Dada la ausencia de datos comparativos directos, se ha presentado un estudio retrospectivo y no intervencionista comparando los datos del análisis integrado de eficacia de entrectinib en el grupo inicial (n=53) frente a datos de crizotinib en 54 pacientes con CPNM ROS1 a partir de una base de datos de uso real tras aplicar criterios de inclusión y exclusión similares a los del ensayo STARTRK-2. La variable primaria fue el tiempo hasta la interrupción del tratamiento, y entre las variables secundarias se evaluó la SLP y SG. La mediana del tiempo hasta la interrupción del tratamiento fue 14,6 meses con entrectinib y 8,8 meses con crizotinib (HR=0,65; IC95%: 0,4-1,1) y la mediana de la SLP fue 19 meses con entrectinib y 8,8 meses con crizotinib (HR=0,42; IC95% 0,24-0,74) (15).

De los pacientes tratados con crizotinib, se identificaron 17 con metástasis en el SNC al inicio del tratamiento. La mediana estimada de SLP fue 4,6 meses y la mediana de SG fue 15,5 meses. No se dispone de los datos de respuesta intracraneal con crizotinib. Las características basales de estos pacientes eran diferentes a los del ensayo de entrectinib.

Seguridad

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 (15).

En la fecha de corte, 327 pacientes (64,9%) habían suspendido el tratamiento, siendo la progresión el motivo para el 75,5% de los mismos, seguidos 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%), alteraciones cognitivas (4,4%).

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

- Alteraciones neurológicas: alteraciones cognitivas 24,2% que en un 4,4% de los pacientes fueron grado 3 siendo el resto de grado 1 y 2. 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%). En algunos casos, se resolvieron con la reducción de dosis o interrupción del tratamiento.
- 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 presentó alteraciones renales, siendo un 25% de ellas relacionadas con el incremento de creatinina. Destacar también la alteración de función hepática en el 22,6% de los pacientes.
- Insuficiencia cardíaca: se han comunicado casos de insuficiencia cardíaca 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. Se recomienda evitar su uso en pacientes con un intervalo QTc basal mayor de 450 ms, en aquellos con síndrome QTc largo congénito y en los que reciban medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

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% precisó reducciones de dosis. Un 4,4% de pacientes hubo de suspender definitivamente el tratamiento por una reacción adversa.

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.

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. En el caso de las mujeres se recomienda un método doble, también de barrera.

Interacciones:

Entrectinib es un inhibidor débil de la CYP3A4 y se metaboliza también por el CYP3A4 por lo que 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.

DISCUSIÓN

Entrectinib ha demostrado actividad en el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado cuyos tumores son portadores de reagrupamientos del gen ROS1 con actividad biológica y que no han recibido tratamiento previo con inhibidores de ROS1, con una TRO del 73,4% (IC95% 63,3-82,0), una mediana de SLP de 16,8 meses y una mediana de duración de respuesta de 16,5 meses. No se había alcanzado la mediana de SG en el momento del análisis.

Los datos de eficacia y seguridad proceden de un análisis agrupado en el que se incluyó a pacientes de tres ensayos clínicos no controlados (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2). Los pacientes tenían que tener al menos 12 meses de seguimiento (salvo que hubieran progresado o fallecido antes). El número de pacientes evaluados es reducido, ya que los datos proceden de un grupo inicial de sólo 53 pacientes, aunque han sido confirmados posteriormente en dos análisis con una población total de 94 y 161 pacientes. Este número reducido puede estar justificado por la baja frecuencia del reordenamiento ROS1 en los carcinomas de pulmón no escamoso, aproximadamente solo un 1%.

Otro aspecto a tener en cuenta es que la población analizada es heterogénea, ya que se han agrupado datos de pacientes procedentes de tres ensayos clínicos de diferentes fases, con distintos criterios de inclusión y exclusión, y objetivos primarios, siendo en alguno de ellos la búsqueda de dosis, si bien la mayoría de los pacientes (145 de los 161) procedían de la fase II.

La TRO alcanzada se puede considerar relevante en la población estudiada y dichas respuestas muestran una duración y un tiempo hasta la progresión razonables, por lo que es probable que el beneficio del fármaco tenga

repercusión desde el punto de vista clínico, aunque se carezca de grupo control.

El único tratamiento aprobado en la actualidad en esta indicación es crizotinib. Los datos de eficacia de este fármaco provienen de un ensayo clínico fase II, de un solo brazo, realizado como expansión del ensayo Profile001 en una cohorte de 53 pacientes con CPNM ROS1-positivo, el 86,8% de los pacientes había recibido algún tratamiento sistémico previo, y un 94% de los pacientes presentaba enfermedad metastásica. En la publicación actualizada con un mayor seguimiento (13) se describe una TRO con crizotinib del 72% (IC95% 58-83%): 38 respuestas objetivas confirmadas, de ellas 6 completas y 32 parciales. Además, en 10 pacientes se obtuvo enfermedad estable. La mediana de duración de la respuesta fue 24,7 meses, la mediana de la SLP fue 19,3 meses (IC95% 15,2-39,1) y la mediana de la SG fue 51,4 meses (IC95% 29,3-no alcanzada). Los porcentajes de supervivencia a 12, 24, 36 y 48 meses fueron, respectivamente 79%, 67%, 53% y 51%. Estas cifras son algo superiores a las utilizadas en el análisis comparativo presentado a partir de datos de uso en mundo real, y se encuentran en el rango de lo comunicado con entrectinib, sin embargo, estos resultados no se pueden comparar ya que proceden de ensayos clínicos no controlados de un solo brazo.

Se ha presentado un estudio retrospectivo comparando los datos del análisis integrado de entrectinib frente a datos de crizotinib obtenidos de una base de datos de uso real que, metodológicamente, carece de validez.

Una limitación de crizotinib, al igual que sucede en los pacientes ALK positivos, es que tiene una baja penetración en el SNC (7) aunque no se han comunicado los datos específicos en la población ROS1. Entrectinib atraviesa la barrera hematoencefálica y sí ha demostrado actividad en metástasis del SNC con una TRO global del del 50% en SC, esto puede suponer una diferencia con crizotinib, si bien se trata de datos de pocos pacientes, que obligan a tomarlos con reserva.

Se ha requerido un estudio de eficacia post-autorización cuya publicación se prevé para 2027. Se trata de un estudio aleatorizado frente a crizotinib como tratamiento de primera línea en pacientes tanto con afectación de SNC como sin ella (estratificado en función de que esa afectación sea medible o no). La variable primaria es la SLP en la población con afectación del SNC, buscando una diferencia mínima detectable de HR 0,692 que corresponde con una ganancia de 3,6 meses en la mediana de SLP.

En relación a los efectos secundarios, se han caracterizado razonablemente bien a pesar del limitado número de pacientes tratados, ya que se han incluido en el análisis también a los pacientes tratados que presentan otras alteraciones moleculares. Los efectos adversos más frecuentes fueron poco específicos como astenia, estreñimiento o diarrea, mareo, náuseas y vómitos, tos, disnea, edema, aumento de peso, artralgias y elevación de creatinina. Entre los efectos adversos de grado 3-4 destacan anemia, astenia, elevación de transaminasas y alteraciones respiratorias (hipoxia, tromboembolismo pulmonar y derrame pleural). Ninguna de las muertes documentadas se consideró relacionada con el fármaco.

Son de resaltar algunos efectos secundarios que pueden tener relación con la inhibición de NTRK, y su papel en la actividad del SNC. Entre estos destacan las alteraciones cognitivas detectadas en una cuarta parte de los pacientes si bien sólo un 4% fueron de grado 3-4, fueron más frecuentes si existían metástasis en SNC y se corrigieron con la interrupción del tratamiento. Otros efectos que también podrían tener relación con esta inhibición de NTRK son la neuropatía periférica, ataxia, síncope o alteraciones oculares, que se resolvieron con la interrupción del tratamiento. No se ha demostrado relación de los efectos secundarios con la edad, pero sí que su frecuencia aumenta cuando existe un mayor deterioro del estado general.

Estos efectos secundarios no son muy diferentes de los notificados con crizotinib. De hecho, para crizotinib se recogen frecuencias semejantes o incluso mayores en algunos efectos secundarios como por ejemplo los gastrointestinales o edemas. Crizotinib también presenta otros efectos específicos como las alteraciones oculares y ambos comparten problemas comunes como son la prolongación de QTc y la metabolización por la vía de CYP3A4 que obliga a monitorizar el uso concomitante de fármacos que puedan ser inductores o inhibidores potentes de esa enzima.

CONCLUSIÓN

Entrectinib ha sido autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) ROS1-positivo avanzado no tratados previamente con inhibidores de ROS1.

Ha demostrado actividad en pacientes con CPNM ROS1, avanzado, no susceptible de tratamiento local y sin tratamiento previo con inhibidores de ROS1, alcanzando una tasa de respuesta objetiva confirmada del 73,4% (IC95% 63,3-82,0) y una tasa de respuesta en el SNC del 50% (32,4%-67,6%). La mediana de la duración de respuesta fue de 16,5 meses y la de la SLP de 16,8 meses. En el momento del análisis, no se había alcanzado la mediana de SG.

Tanto la TRO como la duración de respuesta y la SLP se pueden considerar clínicamente relevantes en estos pacientes, sin embargo, los datos disponibles por el momento presentan limitaciones metodológicas al proceder de un análisis agrupado de pacientes incluidos en diferentes ensayos clínicos fases I y II, sin grupo control y con heterogeneidad en diseño, criterios de inclusión y exclusión, y objetivos primarios. Además, los pacientes tenían que tener al menos 12 meses de seguimiento.

Los efectos secundarios más frecuentes se corrigieron con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. En líneas generales no parecen ser diferentes ni más intensos de los que presenta crizotinib.

Entrectinib y crizotinib, fármacos con autorización específica para pacientes con CPNM ROS1-positivo se consideran opciones de tratamiento adecuadas en pacientes con este reordenamiento genético. No se dispone de ensayos clínicos comparativos y los datos disponibles no permiten realizar comparaciones indirectas ajustadas, por lo que no se puede establecer superioridad de uno sobre otro en la mayoría de los pacientes. Se ha previsto la realización

de un estudio post-autorización para evaluar la eficacia de entrectinib frente a crizotinib, principalmente en el SNC. Los resultados actuales sugieren que entrectinib podría presentar mayor actividad en pacientes con metástasis cerebrales, pero habrá que esperar a los resultados del estudio en marcha.

Por otra parte, no existen estudios aleatorizados que comparen crizotinib o entrectinib frente a quimioterapia en primera línea en pacientes con CPNM ROS1 positivo avanzado. Sin embargo, el beneficio de la quimioterapia en primera línea de CPNM avanzado se considera muy limitado, con tasas de respuesta en torno al 30%, tiempo hasta progresión 6-7 meses y supervivencia mediana inferior a un año. En términos de seguridad, la toxicidad y tolerabilidad de la QT basada en platino y los inhibidores TKI de Ros1 parecen favorables a estos últimos.

Aunque con los datos actuales no es posible cuantificar el beneficio clínico de los TKI frente a la quimioterapia en estos pacientes, esperar a usarlos en segunda línea podría suponer una disminución de su beneficio global. El deterioro clínico del paciente podría dificultar la administración de tratamiento en segunda línea o hacer que su beneficio sea más reducido.

En pacientes con afectación inicial del SNC, frecuente en esta situación, el uso de quimioterapia en primera línea está muy limitado, dada la baja tasa de respuesta y el elevado riesgo de progresión que se observa. En este sentido, entrectinib ha mostrado una actividad en el SNC que no parece conseguirse con la quimioterapia.

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 con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) ROS1-positivo avanzado no tratados previamente con inhibidores de ROS1.*

REFERENCIAS

1. Globocan: Cancer incidence and mortality statistics worldwide and by region. [Internet] [Citado 30 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
2. Informe SEOM: Cifras del Cáncer 2020. En: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_d_el_cancer_2020.pdf. Acceso 7 de septiembre de 2020.
3. Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, Ardanaz E, Eberle A, Grimsrud TK, et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999-2007: Results from the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51:2242-53.
4. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-1260.

5. ESMO Guidelines. En: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>. Acceso 7 de septiembre de 2020.
6. College of American Pathologists IASLC, Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors. Statements and Strength of Recommendations. En <https://documents.cap.org/documents/2018-lung-update-summary.pdf>. Acceso 2 de septiembre de 2020
7. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1963-1971.
8. Ou S-HI, Zhu VW. CNS metastasis in ROS1+ NSCLC: An urgent call to action, to understand, and to overcome. *Lung Cancer*. 2019;130:201-207.
9. ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. *J Clin Oncol*. 2012; 30(8): 863–870.
10. Conde E, Hernandez S, Martinez R, Angulo B, De Castro J, Collazo-Lorduy A, et al. Assessment of a New ROS1 Immunohistochemistry Clone (SP384) for the Identification of ROS1 Rearrangements in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma: the ROSING Study. *J Thorac Oncol*. 2019;14:2120-2132
11. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M, et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1717-1726.
12. Kim HR, Lim SM, Kim HJ, Hwang SK, Park JK, Shin E, et al. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2013;24:2364-2370.
13. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019;30:1121-6.
14. Menichincheri M, Ardini E, Magnaghi P, Avanzi N, Banfi P, Bossi R, et al. Discovery of Entrectinib A New 3-Aminoindazole As a Potent ALK, ROS1 and pan-TRK inhibitor. *J Med Chem* 2016;59:3392–3408
15. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):261-70.
16. European Medicines Agency. EPAR Rozlytrek®. EMA/CHMP/210524/2020. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [Internet] [Citado 30 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Ángel Artal. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet

Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León (CAFCYL)

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de País Vasco

Servicio Extremeño de Salud

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacia Clínica, 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.