

Informe SEOM de Evaluación de Larotrectinib en pacientes con tumores portadores de fusiones de los genes NTRK 1, 2 o 3

1-Introducción

La fusión de dos genes es una de las alteraciones del ADN más relevantes para una célula dado que las proteínas resultantes pueden representar verdaderos “drivers” cancerígenos. Un buen ejemplo de esas fusiones son las que implican a los genes de los receptores de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase [NTRK]). Estas alteraciones resultan en la producción incontrolada de proteínas de fusión que conservan la región quinasa del receptor de tropomiosina (TRK). Dichas proteínas darán lugar a una activación permanente de su vía de señalización, conduciendo a un crecimiento descontrolado de las células y el desarrollo de un tumor.

Si bien la fusión de genes NTRK es globalmente una anomalía rara, 0,3-1% de los tumores sólidos (1,2), presenta una elevada frecuencia (>90%) en tumores concretos como el carcinoma secretor de mama, el carcinoma de glándulas salivares denominado “secretor análogo mamario” (MASC), el fibrosarcoma congénito infantil o el nefroma mesoblástico. También se han identificado con frecuencias intermedias, del 5 al 25%, en otros tumores también poco frecuentes como son el tumor de Spitz, glioma del tronco encefálico infantil, nefroma mesoblástico congénito, tumores gastrointestinales estromales y cáncer de tiroides (3). Sin embargo, es importante saber que también puede darse en tumores más frecuentes como el carcinoma colorrectal, de mama, pulmón, páncreas, melanoma, aunque con una frecuencia inferior al 1% (3).

Larotrectinib, inhibidor selectivo de TRK, de administración oral, ha sido aprobado en la Unión Europea para el tratamiento de tumores con fusión de genes NTRK (4).

2-Resumen de ficha técnica

2.1 Datos clínicos

2.1.1 Indicaciones terapéuticas

VITRAKVI en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase [NTRK]),

- con una enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y
- con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias (ver secciones 4.4 y 5.1).

2.1.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con VITRAKVI deben iniciarlo médicos con experiencia en la administración de terapias anticancerosas.

La presencia de una fusión del gen NTRK en una muestra tumoral se debe confirmar mediante una prueba validada antes del inicio del tratamiento con VITRAKVI.

Posología adultos

La dosis recomendada en adultos es de 100 mg de larotrectinib dos veces al día, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Población pediátrica

La dosificación en los pacientes pediátricos se basa en el área de superficie corporal (BSA). La dosis recomendada en los pacientes pediátricos es de 100 mg/m² de larotrectinib dos veces al día, con un máximo de 100 mg por dosis, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Omisión de una dosis

Si omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida, sino que debe tomar la dosis siguiente a la próxima hora programada. Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar el vómito.

Modificación de la dosis

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser adecuada una dosificación continuada, aunque se recomienda una estrecha monitorización para garantizar que no se produce un empeoramiento de la toxicidad. Se debe seguir a los pacientes con aumento de la ALT y/o de la AST de grado 2 mediante la realización de análisis sucesivos cada una o dos semanas tras la observación de la toxicidad de grado 2, hasta que esta se resuelva, para determinar si es necesario interrumpir o reducir la dosis.

En caso de reacciones adversas de grado 3 o 4:

- Se debe aplazar la administración de VITRAKVI hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a la situación basal o a grado 1. Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si la resolución se produce en un plazo de 4 semanas.
- Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas.

En la Tabla 1 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas para VITRAKVI en caso de reacciones adversas.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis recomendada para VITRAKVI en caso de reacciones adversas

Modificación de la dosis	Pacientes adultos y pediátricos con área de superficie corporal de al menos 1,0 m ²	Pacientes pediátricos con área de superficie corporal inferior a 1,0 m ²
Primera	75 mg dos veces al día	75 mg/m ² dos veces al día
Segunda	50 mg dos veces al día	50 mg/m ² dos veces al día
Tercera	100 mg una vez al día	25 mg/m ² dos veces al día

Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI en los pacientes incapaces de tolerar VITRAKVI tras tres modificaciones de la dosis.

Poblaciones especiales

-Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2)

-Insuficiencia hepática

Se debe reducir la dosis inicial de VITRAKVI en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) (ver sección 5.2).

-Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

-Administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4

Si es necesaria la administración concomitante con un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de VITRAKVI en un 50%. Una vez se haya suspendido el inhibidor durante 3 a 5 semividas de eliminación, se debe reanudar VITRAKVI en la dosis administrada antes del inicio del inhibidor de CYP3A4 (ver sección 4.5).

2.1.3 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Eficacia a través de los tipos de tumores

El beneficio de VITRAKVI se ha establecido en estudios de un solo grupo implicando una muestra relativamente pequeña de pacientes con tumores con una fusión del gen NTRK. Los efectos favorables de VITRAKVI se han demostrado en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto podría ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genéticas concomitantes (ver sección 5.1). Por estos motivos, VITRAKVI sólo debe ser usado si no hay opciones terapéuticas para las que el beneficio clínico está establecido, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, cuando no existan opciones de tratamiento satisfactorias).

Reacciones neurológicas

Se han notificado reacciones neurológicas, incluidas mareo, alteración de la marcha y parestesias, en pacientes tratados con larotrectinib (ver sección 4.8). El inicio de la mayoría de las reacciones neurológicas tuvo lugar en los primeros tres meses de tratamiento. Se debe considerar un aplazamiento, una reducción o la interrupción de la administración de VITRAKVI, dependiendo de la gravedad y la persistencia de estos síntomas (ver sección 4.2).

Elevaciones de las transaminasas

Se han notificado aumentos de la ALT y la AST en los pacientes tratados con larotrectinib (ver sección 4.8). La mayoría de los aumentos de la ALT y la AST se produjeron en los primeros 3 meses de tratamiento.

Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo evaluaciones de la ALT y la AST, antes de la primera dosis, mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego periódicamente durante el mismo, con análisis más frecuentes en los pacientes que presenten elevaciones de las transaminasas. La administración de VITRAKVI se aplaza o suspende permanentemente en función de la gravedad. Si se aplaza, se debe modificar la dosis de VITRAKVI al reanudarla (ver sección 4.2)

2.1.4 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de VITRAKVI fue evaluada en 125 pacientes con cáncer positivos para fusión TRK en uno de tres ensayos clínicos, los estudios 1, 2 ("NAVIGATE") y 3 ("SCOUT"). La mediana del tiempo en tratamiento para la población de seguridad global fue de 7,4 meses (intervalo: 0,03 a 40,7). Las características de la población de seguridad consistían en pacientes con una mediana de edad de 45 años (intervalo: 0,1; 80) con un 30% de pacientes pediátricos. Las reacciones adversas de VITRAKVI más frecuentes ($\geq 20\%$) en orden de frecuencia decreciente fueron fatiga (32%), aumento de la ALT (31%), mareo (30%), aumento de la AST (29%), estreñimiento (29%), náuseas (26%), anemia (24%) y vómitos (20%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. El grado 4 fue el grado más alto notificado para las reacciones adversas de reducción del recuento de neutrófilos (1,6%) y aumento de la ALT (<1%). El grado más alto notificado para las reacciones adversas de reducción de dosis

Las reacciones adversas de VITRAKVI más frecuentes ($\geq 20\%$) en orden de frecuencia decreciente fueron fatiga (32%), aumento de la ALT (31%), mareo (30%), aumento de la AST (29%), estreñimiento (29%), náuseas (26%), anemia (24%) y vómitos (20%).

La suspensión permanente de VITRAKVI debido a reacciones adversas surgidas durante el tratamiento, independientemente del origen, ocurrió en el 3% de los pacientes (un caso cada uno de aumento de la ALT, aumento de la AST, perforación intestinal, ictericia, obstrucción del intestino delgado). La mayoría de las reacciones adversas que llevaron a una reducción de la dosis tuvieron lugar en los primeros tres meses de tratamiento

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 y en la Tabla 3 se indican las reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes tratados con VITRAKVI.

Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes con cáncer positivos para fusión TRK tratados con VITRAKVI en la dosis recomendada (n=125)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Todos los grados	Grados 3 y 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	
	Frecuentes		Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) ^a Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo Parestesias	
	Frecuentes	Alteración de la marcha	Mareo Parestesias
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas Estreñimiento Vómitos	
	Frecuentes	Disgeusia	Náuseas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgias Debilidad muscular	
	Frecuentes		Mialgias
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	
	Frecuentes		Fatiga
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo)	
	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) ^a Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo)

^a Se notificaron reacciones de grado 4

Tabla 3: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes pediátricos con cáncer positivos para fusión TRK tratados con VITRAKVI en la dosis recomendada (n=37); todos los grados

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Lactantes y niños pequeños (n=14) ^a	Niños (n=15) ^b	Adolescentes (n=8) ^c	Pacientes pediátricos (n=37)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes			Mareo Parestesias	
	Frecuentes		Parestesias Alteración de la marcha		Mareo Parestesias Alteración de la marcha
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas Estreñimiento Vómitos	Náuseas Estreñimiento Vómitos	Náuseas Vómitos	Náuseas Estreñimiento Vómitos
	Frecuentes		Disgeusia		Disgeusia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes			Mialgias Debilidad muscular	
	Frecuentes		Mialgias		Mialgias Debilidad muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	Fatiga		Fatiga
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo)	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo) Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo) Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre			

a Lactantes y niños pequeños (de 28 días a 23 meses): Se notificó una reacción de grado 4, reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia). Reacciones de grado 3 incluyeron dos casos de reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) y un caso de anemia.

b Niños (de 2 a 11 años): No se notificaron reacciones de grado 4. Un caso notificado de grado 3 cada uno de reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia), parestesias, mialgias, aumento de peso (aumento de peso anómalo).

c Adolescentes (de 12 a <18 años). No se notificaron reacciones de grado 3 ni 4

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones neurológicas En la base de datos de seguridad global (n=125), las reacciones neurológicas de máximo grado observadas fueron de grado 3, aparecieron en tres (2%) pacientes y consistieron en mareo (un paciente, <1%) y parestesias (dos pacientes, 1,6%). La incidencia global fue del 30% para el

mareo, del 10% para las parestesias y del 3% para la alteración de la marcha. Una de las reacciones neurológicas que conllevaron una modificación de la dosis fue el mareo (2%).

Ninguna de estas reacciones adversas llevó a la interrupción del tratamiento. En todos los casos, los pacientes con datos de actividad antitumoral que precisaron una reducción de la dosis pudieron continuar la administración en una dosis y/o pauta reducidas (ver sección 4.4).

Elevaciones de las transaminasas

En la base de datos de seguridad global (n=125), la elevación de transaminasas de máximo grado observada fue un aumento de la ALT de grado 4 en 1 paciente (<1%) y aumentos de la ALT y de la AST de grado 3 en 3 (2%) y 2 (2%) pacientes, respectivamente.

La mayoría de las elevaciones de grado 3 fueron transitorias, aparecieron en el primer o segundo mes de tratamiento y se resolvieron a grado 1 en los meses 3-4.

Se observaron aumentos de la ALT y de la AST de grado 2 en 9 (7%) y 6 (5%) pacientes, respectivamente, y aumentos de la ALT y de la AST de grado 1 en 26 (21%) y 28 (22%) pacientes, respectivamente.

Los aumentos de la ALT y la AST que llevaron a modificaciones de la dosis se produjeron en 7 (6%) y 6 (5%) pacientes, respectivamente (ver sección 4.4).

Ningún paciente suspendió permanentemente el tratamiento debido a aumentos de la ALT y de la AST de grado 3-4.

2.2 Propiedades farmacológicas

2.2.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores, fármacos antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa; Código ATC: L01XE53

Mecanismo de acción

Larotrectinib es un inhibidor selectivo del receptor de la tropomiosina quinasa (TRK), competitivo con el trifosfato de adenosina (ATP), que fue racionalmente diseñado para evitar actividad sobre las quinastas de las células sanas. La diana de larotrectinib es la familia de proteínas TRK, entre las que se encuentran TRKA, TRKB y TRKC, codificadas por los genes NTRK1, NTRK2 y NTRK3, respectivamente. En un amplio panel de ensayos con enzimas purificadas, larotrectinib inhibió a TRKA, TRKB y TRKC con unos valores de CI50 comprendidos entre 5 y 11 nM. La única actividad quinasa adicional tuvo lugar en concentraciones 100 veces más altas. En los modelos tumorales in vitro e in vivo, larotrectinib demostró actividad antitumoral en células con activación constitucional de las proteínas TRK resultantes de fusiones de genes, delección de un dominio regulador proteico o en células con sobreexpresión de proteínas TRK.

Los acontecimientos de fusión de genes sin cambio de marco de lectura generados por reordenaciones cromosómicas de los genes humanos NTRK1, NTRK2 y NTRK3 llevan a la formación de proteínas de fusión TRK oncogénicas. Estas nuevas proteínas oncogénicas quiméricas resultantes se expresan de forma aberrante impulsando la actividad quinasa constitucional, con la subsiguiente activación de vías de señalización celular descendentes implicadas en la proliferación y la supervivencia de las células y el consiguiente cáncer con fusión positiva de TRK.

Se han observado mutaciones de resistencia adquirida tras la progresión con inhibidores de TRK. Larotrectinib presentó una actividad mínima en las líneas celulares con mutaciones puntuales en el dominio de la quinasa TRKA, incluida la mutación de resistencia adquirida clínicamente identificada, G595R. Entre las mutaciones puntuales del dominio de la quinasa TRKC con resistencia adquirida clínicamente identificada a larotrectinib se encuentran G623R, G696A y F617L.

Se desconocen las causas moleculares a la resistencia primaria a larotrectinib. Es por ello que se desconoce si la presencia de un controlador concomitante oncológico además de una fusión del gen

NTRK afecta la eficacia de la inhibición TRK. El impacto medido de cualquier alteración genómica concomitante en la eficacia de larotrectinib se incluye más adelante (ver eficacia clínica).

Efecto farmacodinámico

Electrofisiología cardíaca

En 36 sujetos adultos sanos tratados con dosis únicas de 100 mg a 900 mg, VITRAKVI no prolongó el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante.

La dosis de 200 mg corresponde a una exposición máxima (C_{max}) similar a la observada con larotrectinib 100 mg dos veces al día en el estado estacionario. Se observó un acortamiento del QTcF con la administración de VITRAKVI, con un efecto medio máximo observado entre 3 y 24 horas después de la C_{max}, con una reducción de la media geométrica del QTcF con respecto a la situación basal de -13,2 ms (intervalo: -10 a -15,6 ms). No se ha establecido la relevancia clínica de este hallazgo.

Eficacia clínica

Sinopsis de los ensayos

La eficacia y la seguridad de VITRAKVI se estudiaron en tres ensayos clínicos multicéntricos, abiertos y de un solo grupo en pacientes oncológicos adultos y pediátricos (Tabla 4). Los ensayos se encontraban en curso en el momento de la aprobación.

En los ensayos 1 y 3 (“SCOUT”), se permitió participar a pacientes con y sin fusión documentada de genes NTRK. Los pacientes inscritos en el ensayo 2 (“NAVIGATE”) tenían que presentar un cáncer con fusión positiva de TRK. El conjunto de análisis primario combinado de la eficacia incluyó a 93 pacientes con cáncer con fusión positiva de TRK inscritos en estos tres ensayos, con enfermedad medible conforme a los criterios de evaluación de la respuesta en los tumores sólidos (RECIST v1.1), un tumor primario fuera del SNC y tratados con al menos una dosis de larotrectinib. Estos pacientes tenían que haber recibido tratamiento estándar previo adecuado para su tipo de tumor y estadio de la enfermedad o, en opinión del investigador, tendrían que haber sido sometidos a cirugía radical (como una amputación de un miembro, una resección facial o un procedimiento causante de parálisis) o probablemente no tolerarían o no recibirían un beneficio clínicamente significativo de los tratamientos con pautas de cuidado estándar disponibles en el contexto de una enfermedad avanzada. Las variables principales de valoración de la eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DR), determinadas por un comité de revisión independiente (CRI) en régimen de enmascaramiento.

Además, 9 pacientes con tumores primarios del SNC y enfermedad medible en la situación basal recibieron tratamiento en el ensayo 2 (“NAVIGATE”) y en el ensayo 3 (“SCOUT”). Todos los pacientes con tumores primarios del SNC habían recibido tratamiento oncológico previo (cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica previa). El investigador evaluó las respuestas tumorales utilizando los criterios de evaluación de la respuesta en neuroncología (RANO) o RECIST v1.1.

La identificación de las fusiones de los genes NTRK se realizó utilizando los métodos de análisis molecular de secuenciación de próxima generación (NGS) en 98 pacientes, la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en 1 paciente y la hibridación fluorescente in situ (FISH) en 6 pacientes, según los procedimientos sistemáticos estipulados en laboratorios certificados

Tabla 4: Ensayos clínicos que contribuyeron a los análisis de la eficacia en los tumores sólidos y primarios del SNC

Nombre del ensayo, diseño y población de pacientes	Dosis y formulación	Tipos de tumores incluidos en el análisis de la eficacia	n
Ensayo 1 NCT02122913 <ul style="list-style-type: none"> • Fase 1, abierto, con escalado de dosis y estudio de expansión; en la fase de expansión se requirieron tumores con una fusión en un gen <i>NTRK</i> • Pacientes adultos (≥ 18 años) con tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen <i>NTRK</i> 	Dosis de hasta 200 mg una o dos veces al día (cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)	Glándula salival (n=3) GIST (n=2) ^a CPNM (n=1) ^c Sarcoma de partes blandas (n=1) Tiroides (n=1)	8
Ensayo 2 "NAVIGATE" NCT02576431 <ul style="list-style-type: none"> • Estudio "basket" de fase 2 multinacional, abierto • Pacientes adultos y pediátricos ≥ 12 años con tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen <i>NTRK</i> 	100 mg dos veces al día (cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)	Glándula salival (n=14) Tiroides (n=9) ^b Sarcoma de partes blandas (n=9) Colorrectal (n=6) Melanoma (n=6) CPNM (n=5) ^{b, c} Primario del SNC (n=4) GIST (n=2) ^a Biliar (n=2) CPM (n=1) ^{b, d} Apéndice (n=1) Mama (n=1) Sarcoma óseo (n=1) Páncreas (n=1)	62
Ensayo 3 "SCOUT" NCT02637687 <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo fase 1/2, multinacional, abierto, con escalado de dosis y estudio de expansión; en la cohorte de expansión de la fase 2 se requirieron tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen <i>NTRK</i>, incluido el fibrosarcoma infantil localmente avanzado • Pacientes pediátricos ≥ 1 mes a 21 años con cáncer avanzado o tumores primarios del SNC 	Dosis de hasta 100 mg/m ² dos veces al día (cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)	Fibrosarcoma infantil (n=13) Sarcoma de partes blandas (n=11) Primario del SNC (n=5) Sarcoma óseo (n=1) Nefroma mesoblástico congénito (n=1) Melanoma (n=1)	32
Número total de pacientes (n)*			102

* constituido por 93 pacientes con evaluación de la respuesta tumoral por parte del CRI y 9 pacientes con tumores primarios del SNC (incluidos glioma, glioblastoma y astrocitoma) con evaluación de la respuesta tumoral por parte del investigador

^a GIST: tumor del estroma gastrointestinal

^b metástasis cerebrales observadas en un paciente con cáncer de tiroides, un paciente con CPNM y un paciente con CPM

^c CPNM: cáncer de pulmón no microcítico

^d CPM: cáncer de pulmón microcítico

Las características basales de los 93 pacientes combinados con tumores sólidos con una fusión de un gen *NTRK* fueron las siguientes: mediana de edad 41 años (intervalo: 0,1-78 años); 30% <18 años de edad y 70% ≥ 18 años; 70% blancos y 53% varones; ECOG PS 0-1 (89%) o 2 (11%). El 97% de los pacientes habían recibido tratamiento oncológico previo, definido como cirugía, radioterapia o terapia

sistémica. De ellos, el 77% habían recibido terapia sistémica previa, con una mediana de 1 pauta terapéutica sistémica previa. El 23% de todos los pacientes no habían recibido terapia sistémica previa. Los tipos de tumores más frecuentemente representados fueron el sarcoma de partes blandas (23%), el tumor de glándulas salivales (18%), el fibrosarcoma infantil (14%), el cáncer de tiroides (11%), el cáncer de pulmón y el melanoma (8% para cada uno) y el cáncer de colon (6%).

Las características basales de los 9 pacientes con tumores primarios del SNC con una fusión de un gen NTRK evaluada por el investigador fueron las siguientes: mediana de edad 12 años (intervalo: 2-79 años); 6 pacientes <18 años y 3 pacientes ≥18 años; 8 pacientes blancos y 5 pacientes varones; ECOG PS 0-1 (8 pacientes) o 2 (1 paciente). Todos los pacientes habían recibido tratamiento oncológico previo, definido como cirugía, radioterapia o terapia sistémica. Hubo una mediana de 1 pauta terapéutica sistémica previa recibida.

Resultados de eficacia

En la Tabla 5 y en la Tabla 6 se presentan los resultados de eficacia combinados para la tasa de respuesta global, la duración de la respuesta y el tiempo transcurrido hasta la primera respuesta en la población de análisis primario (n=93) y después, añadiendo la población con tumores primarios del SNC (n=9), resultando en la población combinada (n=102).

Tabla 5: Resultados combinados de eficacia en los tumores sólidos incluyendo e excluyendo tumores primarios del SNC

Parámetro de eficacia	Análisis de los tumores sólidos excluyendo tumores primarios del SNC (N=93) ^a	Análisis de los tumores sólidos incluyendo tumores primarios del SNC (n=102) ^{a, b}
Tasa de respuesta global (TRG) % (n) [IC del 95 %]	72% (67) [62, 81]	67% (68) [57, 76]
Respuesta completa (RC)	16% (15)	15% (15)
Respuesta quirúrgica completa ^c	1% (1)	1% (1)
Respuesta parcial (RP)	55% (51)	51% (52)
Tiempo transcurrido hasta la primera respuesta (mediana, meses) [intervalo]	1,81 [0,95; 14,55]	1,81 [0,95; 14,55]
Duración de la respuesta (mediana, meses) [intervalo]	NA [1,6+; 38,7+]	NA [1,6+; 38,7+]
% con una duración ≥6 meses	88%	88%
% con una duración ≥12 meses	75%	75%

NA: no alcanzado

+ denota en curso

^a Análisis del comité de revisión independiente conforme a RECIST v1.1 para los tumores sólidos, excepto los tumores primarios del SNC (93 pacientes).

^b Evaluación del investigador utilizando los criterios RANO o los criterios RECIST v1.1 para los tumores primarios del SNC (9 pacientes).

^c Paciente pediátrico (6 meses de edad en el momento de su inclusión) con fibrosarcoma infantil localmente avanzado irresecable con respuesta quirúrgica completa.

Tabla 6: Tasa de respuesta global y duración de la respuesta por tipo de tumor

Tipo de tumor	Pacientes (n=102)	TRG		DR	
		%	IC del 95%	≥12 meses	Intervalo (meses)
Sarcoma de partes blandas ^a	21	81%	58%, 95%	78%	1,9+, 38,7+
Glándula salival ^a	17	88%	64%, 99%	91%	3,7+, 33,7+
Fibrosarcoma infantil ^a	13	92%	64%, 100%	60%	1,6+, 17,3+
Tiroides ^a	10	70%	35%, 93%	86%	3,7, 29,8+
Primario del SNC ^b	9	11%	0%, 48%	NA	2,0+
Pulmón ^a	7	71%	29%, 96%	75%	7,4+, 25,8+
Melanoma ^a	7	43%	10%, 82%	50%	1,9+, 23,2+
Colon ^a	6	33%	4%, 78%	NA	5,6, 9,2+
Tumor del estroma gastrointestinal ^a	4	100%	40%, 100%	67%	7,4+, 20,0+
Sarcoma óseo ^a	2	50%	1%, 99%	0%	9,5
Colangiocarcinoma ^a	2	EE, NE	NP	NP	NP
Nefroma mesoblástico congénito ^a	1	100%	3%, 100%	NA	9,8+
Apéndice ^a	1	EE	NP	NP	NP
Mama ^{a, c}	1	EP	NP	NP	NP
Páncreas ^a	1	EE	NP	NP	NP

DR: duración de la respuesta

NP: no procede debido a números pequeños o falta de respuesta

NE: no evaluable

NA: no alcanzado

EP: enfermedad progresiva

EE: enfermedad estable

+ denota respuesta en curso

^a Análisis del comité de revisión independiente conforme a RECIST v1.1^b Los pacientes con un tumor primario del SNC se valoraron conforme a la evaluación del investigador utilizando los criterios RANO o los criterios RECIST v1.1^c no secretor

Debido a la rareza del cáncer con fusión positiva TRK, se estudió a pacientes con múltiples tipos de tumor con un número limitado de pacientes en algunos de ellos, causando incerteza en la tasa de respuesta global (TRG) estimada por tipo de tumor. La TRG en la población total puede no reflejar la respuesta esperada en un tipo de tumor específico.

En la subpoblación adulta (n=65), la TRG fue del 68%. En la subpoblación pediátrica (n=28), la TRG fue del 82%.

En 85 pacientes con caracterización molecular amplia antes del tratamiento con larotrectinib, la TRG en 48 pacientes que tenían otras alteraciones genómicas además de la fusión al gen NTRK fue de 58% y en 37 pacientes sin otras alteraciones genómicas, la TRG fue de 84%.

Conjunto de análisis primario combinado

El conjunto de análisis primario combinado consistió en 93 pacientes y no se incluyeron tumores primarios del SNC. La mediana del tiempo en tratamiento fue de 12,1 meses (intervalo: 0,66 a 40,7 meses) basado en el corte de datos de Julio 2018. El cincuenta y dos por ciento de los pacientes habían recibido VITRAKVI durante 12 meses o más y el 30% durante 18 meses o más, con el seguimiento aún en curso en el momento del análisis. En el momento del análisis, la mediana de la duración de la respuesta no se había alcanzado, el 75% de los pacientes presentaban respuestas en curso con una estimación de un 88% de respuestas de 6 meses o más de duración y un 75% de 12 meses o más. El ochenta y ocho por ciento (88%) [IC de 95%: 81,95] de los pacientes tratados estaban vivos un año después del inicio del tratamiento. La mediana de la supervivencia sin progresión no se había alcanzado en el momento del análisis. La mediana del cambio en el tamaño del tumor en el conjunto de análisis primarios combinados fue de una reducción del 66%.

Pacientes con tumores primarios del SNC

En el momento del corte de los datos, 8 de los 9 pacientes inscritos con tumores primarios del SNC fueron evaluados para la respuesta por parte del investigador. Se observó una respuesta parcial en 1 paciente. En el momento del corte de los datos, el tiempo de tratamiento oscilaba entre 2,8 y 9,2 meses y se encontraba en curso en 6 de los 9 pacientes.

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

3-Escala ESMO de valoración de beneficio clínico

De acuerdo con el sistema de clasificación de ESMO versión 1.1, la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS) de larotrectinib fue evaluado dentro de la categoría 3 (fármacos con estudios con un único brazo en enfermedades huérfanas o necesidades médicas no cubiertas en los que el objetivo primario fue la tasa de respuestas o la supervivencia libre de progression). La puntuación otorgada fue de un score igual a 3 (el máximo posible en dicha categoría)

4-Posicionamiento del fármaco

4.1 Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad

Larotrectinib debe considerarse como opción terapéutica en tumores con translocaciones/fusiones que afecten a los genes NTRK 1, 2 ó 3 que no puedan ser sometidos a un abordaje quirúrgico radical con intención curativa.

4.2 Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales

4.2.1 Aprobaciones FDA y EMA

El 26 de noviembre de 2018 la FDA concedió a larotrectinib una indicación “agnóstica” (no restringida a un tipo histológico tumoral) para tumores con fusiones de cualquiera de los genes NTRK. El 19 de septiembre de 2019 la EMA concedió una “aprobación condicionada” para la misma indicación.

Una aprobación condicionada significa que la agencia reguladora, en este caso la EMA, exige información adicional que estará disponible en los próximos años antes de conceder la aprobación definitiva.

4.2.2 Guías de práctica clínica internacionales

En la última actualización de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), se incluye la opción de tratamiento con larotrectinib en distintos subtipos tumorales, especificando siempre que debe emplearse en casos con presencia de fusiones de los genes NTRK.

Actualmente no existe un apartado específico para tratamientos con una indicación “agnóstica” o transversal.

Las guías ESMO aún no recogen la opción de tratamiento con larotrectinib

4.3 Coste-oportunidad desde una vertiente clínica

Larotrectinib alcanzó una tasa de respuestas en población adulta del 68%, siendo aún inmaduros los datos de supervivencia (tanto libre de progresión como global). Aun así, las estimaciones apuntan a un porcentaje en torno al 42% de pacientes vivos al año de iniciar el tratamiento.

Larotrectinib viene a cubrir una necesidad médica no cubierta, al ofrecer una terapia con una relevante tasa de respuestas no solo en tumores infrecuentes sino en una subpoblación muy específica de los tumores frecuentes.

Por tanto, representa una oportunidad terapéutica con claro interés clínico, siendo fundamental haber demostrado la presencia de fusiones NTRK mediante métodos validados dado que ni la sobreexpresión de la proteína ni la presencia de mutaciones puntuales se asociaron con respuestas.

4.4 Balance entre beneficio y toxicidad

La práctica totalidad de los pacientes (98%) presentó algún efecto adverso con larotrectinib y un porcentaje elevado (80%) requirió alguna modificación de la dosis. Aun así, no hubo efectos letales y la mayoría de las suspensiones de tratamiento se debieron a la progresión de la enfermedad, no a toxicidad.

Cabe destacar que se ha definido una serie de efectos adversos de interés que incluye la elevación de transaminasas, la neutropenia y efectos neurológicos. Estos últimos podrían derivarse de la conocida implicación de NTRK en el desarrollo del sistema nervioso.

Aunque el balance beneficio/toxicidad debe considerarse claramente positivo, hay que recordar que el número de pacientes incluidos en el actual análisis de seguridad es relativamente pequeño, por lo que el médico que emplee larotrectinib deberá estar atento a su potencial aparición.

5-Valoración desde una perspectiva social

5.1 Innovación

Larotrectinib representa el primer fármaco que obtiene una aprobación “agnóstica” a nivel europeo. Es decir, se puede emplear para cualquier tumor que presente la diana concreta (fusiones de los genes NTRK 1, 2 ó 3) para la cual ha sido diseñado. Esto representa un importante cambio en la forma en que los nuevos tratamientos son desarrollados y es previsible que esta tendencia sea seguida en el futuro por otros fármacos.

5.2 Impacto para el sistema sanitario; uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte

Larotrectinib no precisa tratamiento específico de soporte.

En relación a los recursos de hospitalización la ficha técnica no recogió datos al respecto. Sin embargo, dado el perfil de toxicidad, es previsible que el impacto en este punto no sea significativo.

5.3 Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio de estos pacientes

Partiendo de la previsión de casos de cáncer en España hecha por la SEOM para 2020, y que cifra en unas 277.394 las personas que desarrollarán esta enfermedad, así como la presencia (aproximada) de fusiones de NTRK en el 1% de los cánceres frecuentes, podemos establecer que unos 2700 casos podrían beneficiarse del tratamiento con larotrectinib en nuestro país.

Igualmente, es importante recordar que en algunos tumores infrecuentes la incidencia de estas alteraciones es mucho mayor, no existiendo en la mayoría de las ocasiones alternativas terapéuticas válidas actualmente.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de larotrectinib para el tratamiento de tumores que presenten genes de fusión que incluyan los genes NTRK 1, 2 ó 3.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL and Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. Nat. Commun. 2014; 5, 4846.
2. 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>.
3. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nature Reviews Clinical Oncology; 2018 Dec;15(12):731-747. doi: 10.1038/s41571-018-0113-0.

4. European Public Assessment Report (EPAR) de Vitrakvi® (larotrectinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitrakvi-epar-public-assessment-report_en.pdf. (Acceso en Octubre 2019)
5. Pozo Muñoz C, Bretones Nieto B, Martos Méndez MJ, Alonso Morillejo E y Cid Carrique N. Repercusiones psicosociales del cáncer infantil: apoyo social y salud en familias afectadas. *Rev Latinoam Psicol.* 2015;47(2):93-101.
6. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med.* 2018 May-Jun;40(3):232-238.
7. CHMP Guideline on Conditional Marketing Authorisation (EMA/CHMP/509951/2006, Rev.1 Feb 2016)
8. Ficha técnica de Vitrakvi® (larotrectinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_es.pdf. (Acceso en Octubre 2019).
9. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of larotrectinib in TRK Fusion-Positive cancers in adults and children. *New Engl J Med.* 2018; 378: 731-9.
10. Liu D, Offin M, Harnicar S, Li BT, Drilon A. Entrectinib: an orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of NTRK, ROS1, and ALK fusion-positive solid tumors. *Ther Clin Risk Manag* (2018) 14:1247-1252. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S147381>
11. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020. Published online February 24, 2020. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30856-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30856-3).
12. U.S. Food and Drug Administration: FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC. Available at <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc>. Accessed Octubre 2019.

8. DECLARACIÓN CONFLICTO DE INTERÉS

Amgen: Speaker fee, Research funding

Glaxo-Smithkline: Speaker fee, educational grant

Astra Zeneca: Speaker fee, Research funding

Astellas: Speaker fee, Research funding

Janssen: Speaker fee, educational grant

Abbvie: Research funding

Roche: Speaker fee, Research funding

Pharma Mar: Speaker fee, educational grant

Pfizer: Speaker fee, Research funding

Bayer: Speaker fee, Research funding