

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE ENTRECTINIB (ROZLYTREK®) EN CPNM AVANZADO, ROS1 POSITIVO

1. RESUMEN

Entrectinib es un fármaco que, además de otras, inhibe la tirosín-quinasa del gen Ros1. Esta alteración se encuentra aproximadamente en el 1% de los carcinomas no microcíticos de pulmón y en casi todos los casos corresponde al subtipo histológico de adenocarcinoma. Presenta características clínicas diferenciadas porque tiende a afectar preferentemente a pacientes jóvenes, que no han sido fumadores y, además, presenta una elevada frecuencia de afectación del sistema nervioso central, tanto al inicio como a lo largo de la evolución de la enfermedad. Se ha estudiado en pacientes con carcinomas de pulmón con este reordenamiento, tanto en primera como en líneas posteriores de tratamiento. Ha demostrado eficacia con una tasa de respuestas objetivas del 73,4%, duración mediana de la respuesta de 16,5 meses y mediana del tiempo hasta la progresión 16,8 meses. No se ha alcanzado la mediana de supervivencia, pero es superior al 80% a 18 meses. Esta actividad alcanza también al SNC con una tasa de respuestas intracraneal del 50% y una mediana de tiempo hasta la progresión de 12,9 meses.

No presenta efectos secundarios inesperados y estos son generalmente leves o moderados y se controlan con la interrupción del fármaco y la reducción de dosis. No se han descrito muertes asociadas al uso de Entrectinib.

Los datos provienen de una serie pequeña que agrupa los pacientes incluidos en 3 estudios, pero esta limitación en los datos es esperable en una enfermedad con tan baja incidencia.

Entrectinib ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma no microcítico de pulmón avanzado o metastásico, Ros1 positivo determinado mediante una técnica validada y que no hayan recibido otro inhibidor TK, ya sea como primera línea o tras QT convencional. La dosis inicial recomendada es de 600 mg al día.

Presenta resultados comparables a Crizotinib, el otro fármaco aprobado en esta indicación, con la ventaja de que penetra a través de la barrera hematoencefálica y tiene mayor actividad frente a las metástasis en el sistema nervioso central.

2. **TÍTULO:** Entrectinib (Rozlytrek®) en el tratamiento del Carcinoma no microcítico de pulmón avanzado, Ros1 positivo.

3. **FECHA DE EVALUACIÓN:** Diciembre de 2020

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

4.1. IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO

4.1.1. Nombre genérico

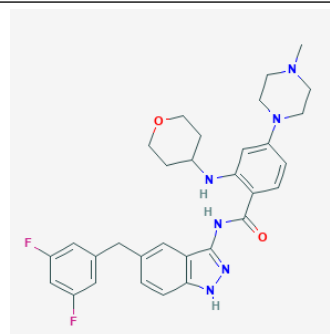
Entrectinib

4.1.2. Nombre comercial:

Rozlytrek ®

4.1.3. Estructura química:

Desde el punto de vista químico Entrectinib corresponde a la N-[5-[(3,5-difluorofenil)metil]-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(oxan-4-ilamino) benzamida (Figura 1).



4.1.4. Indicación clínica evaluada.

Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la tirosín-quinasa (TK) del receptor de c-Ros-1 (Ros1) que no han recibido tratamiento previo con ningún otro inhibidor de dicha TK.

4.1.5. Laboratorio Farmacéutico:

Roche Pharma AG

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Agentes antineoplásicos, inhibidores de la tirosina quinasa, código ATC: L01XE56

4.1.7. Vía de administración

Entrectinib se administra por vía oral y se puede tomar con o sin alimentos. Debe tragarse la cápsula entera.

4.1.8. Tipo de dispensación

Entrectinib es un fármaco de uso hospitalario y debe estar bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento del cáncer.

4.1.9. Presentaciones y precios.

Entrectinib (Rozlytrek®) se presenta en forma de cápsulas duras de 100 y 200mg.

4.2. ÁREA DE ACCIÓN FRAMACOLÓGICA

4.2.1. Mecanismo de acción

Las fusiones en el gen Ros1 que incluyen la región 3' del dominio tirosín-quinasa se pueden unir con diversos genes (se han descrito hasta 22 reagrupamientos diferentes, el más frecuente es con CD74) y se produce una proteína de fusión con capacidad de activar vías posteriores (PI3K/ AKT, Ras/ MAPK y STAT3) que provocan el crecimiento y proliferación celulares e inhiben la apoptosis. Este reagrupamiento sucede en un 1-2% de los casos de CNMP y, en general, no se solapa con otras alteraciones genéticas "driver" (como pueden ser EGFR, ALK u otras).

Clínicamente esta alteración se asocia al subtipo de adenocarcinoma y tiende a aparecer en pacientes jóvenes y no fumadores. El diagnóstico se puede establecer por inmunohistoquímica (preferiblemente como técnica de cribado) y confirmarlo mediante técnicas validadas (FISH o técnicas de secuenciación molecular (NGS)) (1).

Presenta características biológicas y clínicas semejantes a los tumores con reagrupamientos ALK (genéticamente tiene una alta homología con los cánceres de pulmón ALK positivos), incluyendo una elevada incidencia de metástasis en el sistema nervioso central (SNC) (hasta el 36% de los pacientes Ros1 positivos presentan metástasis en SNC en el momento del diagnóstico). Esto explica que algunos otros fármacos además de Entrectinib sean activos en ambas alteraciones, como por ejemplo Crizotinib, Ceritinib o Brigatinib.

Entrectinib es un inhibidor competitivo de la TK de Ros1 que inhibe la proliferación celular e induce la apoptosis en las células de CNMP portadoras de este reagrupamiento. En un panel que incluía varias líneas celulares presentó unas IC50 entre 0,02 - 0,08nM y su principal metabolito (M5) tiene también actividad antiproliferativa. En xenoinjertos y modelos animales esta actividad es dosis-dependiente y más potente que la de Crizotinib y Ceritinib. En su diseño se tuvo en cuenta que pudiera atravesar la barrera hematoencefálica.

Los datos farmacocinéticos muestran una buena absorción oral (la biodisponibilidad es del 60%), una unión amplia a proteínas plasmáticas y también una amplia distribución en tejidos. En el SNC se detecta en concentraciones que equivalen a un 20% la del plasma. Se cataboliza por la vía CYP3A4 y tiene una vida media de unas 20 horas. La eliminación tanto del compuesto inicial como del principal metabolito activo se produce, fundamentalmente, por vía fecal. El daño renal o hepático leve o moderado no influyen en su toxicidad. Por subgrupos, no parecen existir diferencias farmacodinámicas por sexo, pero en ancianos no se ha analizado específicamente.

No parece haber correlación entre la exposición (AUC) y la respuesta clínico-radiológica. Se eligió la dosis de 600mg/día para abarcar pacientes con un amplio rango de peso.

Debido a su vía de metabolización hay que evitar administrar simultáneamente inductores o inhibidores moderados o fuertes del CYP3A4 para evitar una reducción de eficacia o un aumento de efectos secundarios.

4.2.2. Posología

Se presenta como cápsulas de 100 y 200 mg. La dosis recomendada es de 600 mg en una dosis única diaria, que se administra 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.

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años. No está recomendado un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve ni en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (Entrectinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa ni en pacientes con insuficiencia renal grave).

El manejo de los efectos adversos puede requerir la interrupción temporal del fármaco, la reducción de la dosis, o la suspensión del tratamiento con Entrectinib. Se han establecido dos niveles recomendados para esta reducción: una primera reducción a 400mg/ día y, si es necesario, una segunda a 200 mg/ día. No se recomiendan dosis menores si no se puede mantener esta posología.

4.2.3. Forma de administración

Las cápsulas duras se deben tragar enteras, sin abrirlas ni disolverlas ya que su contenido es muy amargo. Se puede tomar con o sin alimentos, pero no se debe ingerir con pomelo o zumo de pomelo.

Si se olvida una dosis planificada de Entrectinib y han pasado menos de 12 horas los pacientes podrán tomar esa dosis (pero pasado ese tiempo se omitirá esa dosis y se continuará con la siguiente planificada). En caso de que se produzcan vómitos inmediatamente después de su ingestión el paciente podrá volver a tomar esa dosis.

4.2.4. Interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A4. Si no es posible evitar el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4, se limitará como máximo a 14 días y se reducirá la dosis de Entrectinib: 100 mg al día cuando se administre con inhibidores potentes de CYP3A4 o 200 mg al día si se administra con inhibidores moderados. Después de interrumpir el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4 se podrá reanudar la administración de Entrectinib con la dosis utilizada antes de la administración de estos inhibidores aunque puede ser necesario dejar un período de lavado para aquellos inhibidores de CYP3A4 que tienen una semivida prolongada.

La presencia de alimentos en el estómago no afecta a su biodisponibilidad, aunque Lansoprazol (un inhibidor de la bomba de protones) reduce el AUC en un

25%. En ensayos clínicos se ha detectado que puede producir una prolongación del intervalo QTc.

4.3. Evaluación de la eficacia

Los datos de eficacia aportados se refieren a los pacientes con reagrupamiento de Ros1 que se tradujeran en una proteína de fusión que fueron tratados en tres estudios prospectivos Fase I (ALKA-372-001, STRTRK1) y Fase II (STRTRK2) realizados para el desarrollo del fármaco (2). En estos estudios se incluyeron pacientes con CNMP localmente avanzado o metastásico, sin tratamiento previo con un inhibidor de TK para Ros1 (sí que podían haber recibido otros tratamientos como quimioterapia (QT) o radioterapia (RT)) y con ECOG 0-2. Los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) podían incluirse si estas metástasis eran asintomáticas o habían recibido previamente RT. Los criterios de exclusión eran estándar, pero además se añadieron la existencia de enfermedad pulmonar intersticial por TKI o la neuropatía periférica grado igual o superior a 2. Inicialmente se permitía que la determinación de Ros1 fuera local, pero en STRTRK2 se requirió una confirmación central. En este estudio STRTRK2 se requirió que además de Ros1 positivo los pacientes tuvieran una confirmación de ser EGFR y Kras negativos y además debían tener enfermedad medible.

El ensayo ALKA-372-001, primer estudio en humanos, fue un ensayo de incremento de dosis y el fármaco se tomaba tras ayuno. En el STRTRK1, una cohorte de expansión de la dosis de 600mg, el fármaco se tomaba con comida y para el STRTRK2 se eligió la dosis de 600mg y también se tomaba con alimentos. Este último tiene previsto incluir finalmente un total de 145 pacientes. En todos los casos el tratamiento se administraba en ciclos de 28 días y se mantuvo hasta progresión, toxicidad o retirada del consentimiento.

Se había previsto la realización de un análisis integrado de estos tres estudios. Los objetivos primarios de este análisis conjunto fueron la tasa de respuestas y la duración de la respuesta (DoR) (determinados ambos por un comité independiente) para medir la actividad y la duración del efecto del fármaco. Fueron objetivos secundarios el tiempo hasta la progresión (SLP), la supervivencia global, así como los datos de seguridad y tolerabilidad, farmacocinética y calidad de vida evaluada por el paciente (PRO). Se consideraron también de interés la tasa y la duración de las respuestas intracraneales (en los pacientes que tenían metástasis inicialmente) y el tiempo hasta la progresión en SNC si estas metástasis eran medibles.

Se establecieron 2 fases. Una primera de 13 pacientes para establecer que existiera como mínimo un 40% de respuestas y otra posterior para descartar que la tasa de respuesta fuera inferior a 50%. Se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de Entrectinib y tuvieron al menos 12 meses de seguimiento, de lo que resultó una cohorte de 53 pacientes (por ensayos: ALKA-372-001 9 pacientes, STRTRK1 7 pacientes y STRTRK2 37 pacientes).

Existe un análisis exploratorio posterior con 94 pacientes, aunque los datos no difieren significativamente con la cohorte inicial de 53. La mediana de la edad fue 53 años (rango 28-76) y un 20,2% tenían ≥ 65 años. El 63,8% eran mujeres y un 48,9% eran caucásicos. Según su Estado general, el ECOG fue 0/ 1 en un 48,9 y 43,6% respectivamente. El 59,6% no habían sido fumadores. Histológicamente un

98% fueron adenocarcinomas y el 70% habían sido diagnosticados en estadio IV (las localizaciones metastásicas más frecuentes fueron hueso (39,4%), SNC (42,6%) y pulmón (57,4%)). Habían recibido tratamiento previo para la enfermedad sistémica el 63,8% de ellos (incluyendo un 12,8% que habían recibido 3 o más líneas). De los pacientes con metástasis en SNC (40 pacientes) el 50% había recibido RT previamente.

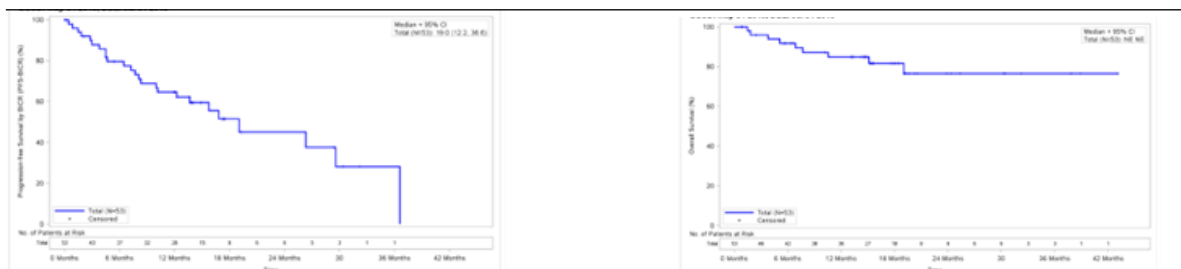
Los datos de eficacia se han comunicado con un seguimiento de 20,3 meses. La tasa de respuestas confirmadas es del 73,4% (IC95% 63,3 - 82,0). Las respuestas fueron 11,7% completas y 61,7% parciales; un 8,5% presentó progresión como mejor respuesta. La mediana de DoR fue 16,5 meses (IC95% 14,6-28,6) con una probabilidad de duración del 66% a 12 meses. La tasa de beneficio clínico fue 74,5%. La aparición de respuesta objetiva fue rápida y en la mayor parte de los casos se encontraron en la primera evaluación.

La mediana del tiempo hasta la progresión fue 16,8 meses y la de SLP en el SNC de 24,8 meses. No se ha alcanzado la mediana de supervivencia (26,6% de eventos, con una probabilidad de supervivencia a 12 meses del 85% y a 18 meses del 82%). La Figura 2 muestra las curvas de Kaplan y Meier de SLP y SG en el grupo original de 53 pacientes.

Por lo que se refiere a la actividad en el SNC la tasa de respuesta intracraneal fue del 50% (47,1% en los que no habían recibido RT previa) y la mediana de duración de la respuesta intracraneal 12,9 meses, ambas cifras ligeramente inferiores a las de la población general. El primer lugar de progresión fue intracraneal en el 36% de los pacientes (que alcanzó el 65% si existían metástasis en el SNC al inicio).

No se encontraron diferencias en función del gen acompañante en la traslocación: CD74 86% respuestas objetivas, 14,6 meses de duración del tratamiento, otros reagrupamientos 65% y 14,2 meses respectivamente (en el caso de no conocerse el gen acompañante fueron 83% de respuestas y 21,5 meses de tratamiento).

En el análisis de subgrupos cabe destacar que se obtuvieron respuestas independientemente de la edad y de haber recibido o no QT previamente. En el caso de haber recibido antes inhibidores de TK sólo 3 de 27 pacientes (11,1%) presentaron respuesta. En el ensayo STRTRK2 se recogieron datos de calidad de vida (PRO) con puntuaciones moderadamente altas que se mantuvieron a lo largo del tratamiento con Entrectinib.



Se ha publicado una actualización posterior con un seguimiento más prolongado (3) en el que las cifras de eficacia se mantienen: tasa de respuestas 79,2% (55%

en el SNC), Duración de la respuesta 24,6 meses (12,9 meses en SNC), tiempo hasta progresión 19,0 meses y una supervivencia a 3 años mayor del 60%. Otra actualización con 161 pacientes que tenían un seguimiento de al menos 6 meses (4) muestra datos equivalentes equiparables (si bien ligeramente inferiores), con una tasa de respuestas del 67,1%, duración de la respuesta 15,7 meses y, con una mediana de supervivencia global de 28,3 meses para los pacientes con metástasis en SNC (seguía sin alcanzarse en el resto).

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación.

Hasta el momento el único tratamiento autorizado en la indicación de CNMP Ros1-positivo ha sido Crizotinib (Xalkori®) que fue aprobado también en base a un ensayo Fase I/II (5). No hay datos comparativos directos y se han presentado datos de un estudio retrospectivo y no intervencionista comparando Entrectinib frente a datos de Crizotinib en Ros1 a partir de una base de datos de uso real con 54 pacientes. El tiempo hasta la interrupción del tratamiento con ambos fármacos (mediana de 14,6 meses con Entrectinib y 8,8 con Crizotinib) da como resultado una HR de 0,65 (IC95%: 0,39-1,1) y el tiempo hasta la progresión ha sido respectivamente de 19,0 y 8,8 meses (HR 0,42) (6).

No obstante, la diferencia más significativa entre ambos fármacos es la mayor capacidad de Entrectinib de penetrar en el SNC, que es baja en el caso de Crizotinib (7), y por tanto tiene una menor capacidad de producir respuestas. En comparación, una serie de pacientes asiáticos (8) Crizotinib obtuvo tasas de respuesta en SNC del 71% y SLP 15,9 meses.

4.5. Evaluación de la seguridad y tolerancia.

El análisis de los efectos adversos de Entrectinib se basa en los mismos estudios descritos, aunque se han analizado también los pacientes (algunos de ellos pediátricos) que fueron tratados en todas las indicaciones potenciales (que incluyen NTRK y ALK además de Ros1).

Respecto de Ros1 en concreto existen datos de 134 pacientes en los que la mediana de la duración del tratamiento fue 8,3 meses (algo mayor que en el resto de indicaciones).

Un 99,4% de los pacientes presentaron algún efecto adverso. La mayor parte de ellos fueron Grado 1 o 2. Del total de efectos secundarios, algunos requirieron interrupción (el 49%), o reducción de dosis (un 34%). Los más frecuentes fueron disgeusia 42%, (Grado 3-4 <1%), mareo 32% (<1%), estreñimiento 33% (0%), diarrea 26% (2%), aumento de peso 19% (7%), astenia 24% (0%), parestesias 17% (0%), náuseas 17% (0%), edema periférico 16% (0%), mialgia 14% (2%), vómitos 14% (0%), elevación de creatinina 13% (<1%), elevación de transaminasas 10% (2%), hiperestusias 9% (<1%).

Otros efectos secundarios menos recuentes fueron artralgia, anemia, hiperuricemia, rash, prurito, neuropatía sensitiva periférica y trastornos cognitivos todos ellos con frecuencias inferiores al 10%. En menos del 5% de los casos apareció debilidad muscular, hipotensión, neutropenia (es destacable que un 4% fue Grado 3-4), ataxia, pirexia, disartria, dolor cutáneo, linfopenia, elevación de creatin-kinasa, hipofosfatemia e hipotensión ortostática. Con menor frecuencia,

inferior al 1%,4 apareció prolongación del intervalo QT, elevación de amilasa, deshidratación, miocarditis, mioclonías, hipoxia, hipertensión e insuficiencia cardiaca.

Tuvieron consideración de graves un 39,9% de los efectos adversos y el 9,7% fueron considerados relacionados con el tratamiento: disnea 4,6%, derrame pleural 3,0%, embolismo pulmonar (2,0%), neumonía (4,0%), alteraciones cognitivas (1,4%) y síncope (1,4%). El 34% de los pacientes precisaron alguna reducción de dosis durante el tratamiento y un 5% hubieron de interrumpirlo definitivamente. Se produjo un 5,6% de muertes durante el tratamiento, ninguna de las cuales fue considerada como relacionada con Entrectinib.

Algunos efectos adversos se consideraron de especial interés, puesto que los receptores NTRK, inhibidos también por Entrectinib, participan en el desarrollo y mantenimiento del SNC. Entre ellos destacan las alteraciones cognitivas que se corrigieron con la interrupción del tratamiento y más frecuentes si existían metástasis en SNC. También se engloban en este grupo la neuropatía periférica, ataxia o síncope, también resueltas al interrumpir el tratamiento. También se consideraron especialmente relevantes la elevación de creatinina, alteraciones oculares (visión borrosa, fotofobia, ...), insuficiencia cardiaca, neumonitis y la prolongación del intervalo QTc (2,0%).

No hubo relación de los efectos adversos graves con la edad (<65 años 42,3%, ≥65 33,3%) ni por la presencia de metástasis en SNC, aunque sí aparecieron con más frecuencia en pacientes con peor estado general. Tampoco se consideró que ninguna muerte estuviera relacionada con el fármaco.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.

La valoración ESMO v1.1 de acuerdo con el Formulario 3 (estudios de un solo brazo en enfermedades “huérfanas” o con necesidades no cubiertas, cuyo objetivo primario es el tiempo hasta progresión o tasa de respuestas), fue publicada en julio de 2020, y le atribuye una puntuación de 3 sobre un máximo de 5, puesto que se trata de un tratamiento no curativo en el que se han considerado como objetivos primarios la tasa y la duración de las respuestas (9).

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

Sólo existe una publicación conjunta de los ensayos Fase I/ II disponibles que avale el beneficio de Entrectinib. Estos ensayos son heterogéneos y se incluyen cohortes de escalada de dosis, si bien los resultados son consistentes entre los distintos ensayos.

No obstante lo limitado de estos datos, podemos considerar razonable que sea así debido a la rareza de esta condición ya que, recordemos, supone únicamente el 1% de los CNMP. Los datos publicados (tasa y duración de la respuesta, duración del tratamiento y tiempo hasta la progresión) son adecuados para evaluar la magnitud de beneficio del fármaco.

No se han publicado resultados detallados de calidad de vida y tampoco existen, por la razón expuesta, revisiones sistemáticas ni metanálisis disponibles

5.3. Biomarcadores:

Sólo son candidatos potenciales a recibir Entrectinib en esta indicación los pacientes cuyos tumores tiene una traslocación activadora de la tirosin-quinasa del receptor de Ros1. Este gen, localizado en el cromosoma 6, codifica un receptor con actividad TK sin ligando conocido y en el que, cuando se producen traslocaciones cromosómicas que producen reagrupamientos con otros genes se induce una activación constitutiva del mismo que le lleva a actuar como oncogén (10). El diagnóstico se puede establecer por inmunohistoquímica (11) y confirmarlo mediante técnicas validadas (FISH o NGS).

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

Entrectinib ha demostrado actividad en pacientes con CNMP avanzado cuyos tumores son portadores de reagrupamientos del gen Ros1 con actividad biológica y que no han recibido tratamiento previo con inhibidores TKI activos frente a este oncogén. El perfil riesgo-beneficio se ha considerado favorable a partir de los datos aportados: la tasa de RO alcanzada es relevante en la población estudiada y dichas respuestas muestran una duración razonable por lo que es probable que este beneficio tenga impacto desde el punto de vista clínico. Desde el punto de vista de los efectos secundarios, se han caracterizado razonablemente bien a pesar de lo limitado del número de pacientes tratados. Los efectos adversos más frecuentes fueron poco específicos y los efectos Grado 3-4 fueron raros, de hecho, no se relacionó ninguna muerte con el uso del fármaco. Se recogieron específicamente efectos secundarios que pueden tener relación con su actividad anti-NTRK que puede desempeñar un papel en la actividad del SNC: sólo un 4% alcanzaron la consideración de Grado 3-4, fueron más frecuentes si existían metástasis en SNC y se corrigieron 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.

La aprobación es exclusivamente para pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con otro inhibidor TK de Ros1 ya que la eficacia de Entrectinib fue muy baja en este subgrupo de pacientes pretratados.

Hasta ahora el único tratamiento aprobado en esta indicación ha sido Crizotinib, también con una serie de 53 pacientes, a partir de datos de un ensayo Fase II realizado como expansión de la cohorte Ros1 en el ensayo Profile001. Los datos actualizados de eficacia de Crizotinib se encuentran en el rango de lo comunicado con Entrectinib, aunque este último presenta la ventaja potencial respecto de Crizotinib de un mayor efecto sobre el SNC si bien no existe ninguna comparación directa entre ambos.

Se ha previsto además la realización de un Estudio de Eficacia Post-Autorización (PAES) con ambos fármacos para tener una comparación directa pero los datos no se prevé que estén disponibles hasta 2027. Desde el punto de vista de la toxicidad de Crizotinib no es muy diferente de la que aparece con Entrectinib y, de hecho, algunos efectos secundarios como los gastrointestinales o edemas son

mayores con Crizotinib, que también presenta algunos efectos específicos como las alteraciones oculares.

En ambos fármacos la metabolización se produce por la vía de CYP3A4 que obliga a monitorizar el uso concomitante de fármacos que puedan ser inductores o inhibidores potentes de esa enzima. También la posología es similar (2 cápsulas al día en el caso de Crizotinib, 3 para Entrectinib) parece que pueda comprometer el cumplimiento de las tomas.

Existen ensayos todavía abiertos que están evaluando otros inhibidores de Ros1 como Lorlatinib o Repotrectinib. Hay que destacar también que dado el beneficio que consiguen estos inhibidores TKI de Ros1, otras opciones de tratamiento como quimio o inmunoterapia quedan relegadas a líneas posteriores de tratamiento.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

La Agencia Norteamericana, FDA, aprobó en agosto de 2019 Entrectinib para el tratamiento de pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón avanzado cuyos tumores fueran Ros-1 positivos (12). En Agosto de 2020 la Agencia Europea (EMA) aprobó también una aprobación condicional de este fármaco es esta misma indicación aunque limitada a los pacientes que no hubieran recibido previamente otro inhibidor de Ros1. [III, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 3]

La Guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) (13) en su última revisión (septiembre de 2020) incluye Entrectinib, junto con Crizotinib, Lorlatinib y Repotrectinib entre las opciones terapéuticas para carcinoma de pulmón Ros1 positivo (Nivel de Evidencia III, Grado de recomendación B). La Sociedad Norteamericana de Oncología no tiene una actualización reciente de los cánceres de pulmón con alteraciones moleculares por lo que hasta el momento la única recomendación que contiene es la de realizar la determinación de Ros1 en el diagnóstico del adenocarcinoma de pulmón avanzado (14). La Guía NICE avala la recomendación de Entrectinib en su indicación aprobada y lo considera coste-efectivo dentro de los criterios del NHS británico (15).

El grupo norteamericano NCCN recomienda Entrectinib en esta indicación como preferible a Crizotinib y hace, sobre todo, hincapié en el mayor ⁽¹⁶⁾ beneficio sobre la afectación del SNC.

La última edición de la Guía SEOM apareció en noviembre de 2018 y sólo menciona Entrectinib como opción investigacional en pacientes Ros1 positivos ⁽¹⁷⁾.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica.

Entrectinib es un fármaco dirigido a la TK de Ros1 (así como otras TK) y que ha demostrado actividad en pacientes con CNMP avanzado y no susceptible de tratamiento local. Tiene una tasa de respuestas objetivas confirmadas elevada (73,6%, de ellas, un 11,7 completas) incluyendo pacientes con afectación del SNC (tasa de respuestas en este caso del 50%) y prácticamente independiente de si se había administrado o no RT previamente. La mediana de duración de la respuesta y del tiempo hasta la progresión pueden ser consideradas como muy significativas y superiores a lo que se consigue con un tratamiento de QT convencional, puesto que la supervivencia a 18 meses es superior al 80%.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron manejables y se corrigieron con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. En líneas generales no son

diferentes ni más intensos de los que presenta Crizotinib. Estos efectos secundarios no comprometen el beneficio que consigue el fármaco.

El aspecto diferencial más significativo es la alta eficacia intracraneal de Entrectinib tanto a la hora de tratar pacientes con afectación neurológica inicial como para retrasar la progresión a nivel del SNC. No obstante, hay que tener en cuenta que se trata todavía de cifras de pacientes muy pequeñas por lo que obligan a tomarlas con reserva.

En el grupo de pacientes adultos (mayores de 18 años) no hay otras consideraciones relevantes en su seguridad o tolerabilidad.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

Entrectinib aparece como una nueva opción para el tratamiento de pacientes con reagrupamientos de Ros1, además de ser activo en una nueva vía de activación tumoral como es la familia de genes NTRK1/ 2/ 3 lo que abre una nueva vía para el control de tumores, tanto infantiles como de adultos, en los que están activados estos genes. Clínicamente, esta vía de activación oncogénica se asocia al subtipo de adenocarcinoma y tiende a aparecer en pacientes jóvenes y no fumadores.

El beneficio en obtener un elevado porcentaje de control de la enfermedad y durante un tiempo significativo reduce durante este tiempo el impacto de la enfermedad sobre el paciente (aunque no existen datos acerca de la calidad de vida es razonable asumir que un mayor control del tumor va ligado a mejor control sintomático y una mayor calidad de vida, especialmente cuando esto incluye un mejor control de la enfermedad en el SNC).

También podemos suponer una frecuentación hospitalaria, menor número de ingresos y reducida necesidad de medidas de soporte costosas. Los efectos secundarios se controlan con reducciones de dosis o interrupciones del tratamiento.

En España podemos suponer que unos 150-200 pacientes al año pueden ser candidatos al uso de este fármaco en esta indicación (30.000 nuevos casos al año, 60-70% de ellos en estadios avanzados (incluyendo recaídas), 85% correspondientes a carcinomas no microcíticos y 1% Ros1 positivos) (18).

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información.

Por la propia naturaleza de esta indicación y la escasa incidencia de este subtipo específico los datos de Entrectinib, aunque significativos y consistentes, son indudablemente escasos. Sin embargo, hay que ser conscientes de que, por la misma razón, no es esperable encontrar estudios comparativos entre diferentes inhibidores. Será necesario esperar a los resultados del PAES solicitado por la Agencia reguladora Europea para completar el perfil de eficacia, toxicidad y calidad de vida de Entrectinib.

Tampoco existen datos de la caracterización molecular de las progresiones ya que no se requirió realizar biopsias a la progresión y estos datos podrían ser relevantes.

6. CONCLUSIONES

El cáncer de pulmón es una enfermedad heterogénea en la que, cada vez más, es importante identificar los diferentes subtipos para los que existen tratamientos

específicos. Los tumores cuyo crecimiento depende de reagrupamientos del gen Ros1 constituyen uno de estos subgrupos significativos, aunque infrecuentes. En los tumores avanzados Ros1 positivos el objetivo del tratamiento es el control de la enfermedad durante el mayor tiempo posible con un tratamiento bien tolerado que, a la vez que el control de síntomas, mejore la calidad de vida de los pacientes.

Entrectinib es un inhibidor oral múltiple, una de cuyas dianas es la TK Ros1, independientemente de cual fuera el gen acompañante. En esta indicación ha mostrado actividad, evaluada tanto en forma de una tasa de respuestas objetivas significativa (73,4%, (de ellas, un 11,7 fueron completas)) como de un tiempo hasta la progresión estimable (16,8 meses). La probabilidad de supervivencia a 18 meses es del 82% (mediana no alcanzada).

Hay que destacar que esta eficacia incluye también al SNC con respuestas y control de enfermedad importantes (50% y 24,8 meses respectivamente) y es independiente de la edad y del gen con el que se produce el reagrupamiento.

Todos estos datos provienen de una serie de pacientes incluidos en 3 ensayos diferentes, pero dada la baja frecuencia de este tipo tumoral supone un conjunto de datos razonable y semejante al de otros fármacos en esta indicación.

Por lo que se refiere a la toxicidad, los efectos secundarios fueron en general poco intensos (grados 1 y 2) y los efectos más intensos se corrigieron con la interrupción del fármaco y la reducción de dosis, requiriendo raramente interrupciones definitivas. Del mismo modo, los efectos sobre el sistema nervioso, ligados a su actividad frente los genes TRK, fueron poco frecuentes y reversibles.

Se recomienda su uso tanto en primera como en segunda línea si el paciente ha recibido previamente quimioterapia ya que su eficacia se mantiene, pero no tras otro TK con actividad anti-Ros1 porque es este caso su efectividad es mucho menor.

La dosis recomendada es de 600 mg al día en una sola toma, no presenta interacción con el contenido gástrico y no muestra otras dificultades en su toma. Se han establecido dos niveles recomendados para las posibles reducciones de dosis: 400 y 200 mg al día.

7. RECOMENDACIONES FINALES

El tratamiento con Entrectinib está indicado para el tratamiento de carcinomas no microcíticos de pulmón avanzados cuyos tumores sean portadores de reordenamientos del gen Ros1 en primera línea de tratamiento o bien tras QT previa.

Este tratamiento deberá instaurarse y ser controlado por un especialista en el manejo de este grupo de fármacos, prestando una atención especial a los fármacos con los que potencialmente puede interferir y a los efectos secundarios que pudieran ser graves.

El fármaco se mantendrá hasta que aparezca una toxicidad no controlable o exista progresión del tumor de acuerdo con criterios Recist 1.1. Se recomienda que las exploraciones para evaluar la respuesta y el control de enfermedad se realicen cada 6 semanas.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales promovidos por AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Pierre Fabre y Roche. Ha participado como consultor para Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Merck Sharp Dohme, Roche y Takeda. Ha recibido ayudas de viaje de Roche.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1 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 diciembre de 2020
2. 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.
3. De Braud FGM, Siena S, Barlesi F, Drilon A, Simmons BP, Huang X, et al. Entrectinib in Locally Advanced/Metastatic ROS1 and NTRK Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Updated Integrated Analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Ann Oncol.* 2019; 30 (suppl 5): v602-v660. 10.1093/annonc/mdz260
4. Krebs MG, Braud FD, Siena S, Drilon A, Doebele RC, Patel MR, et al. 1287P Efficacy and safety of entrectinib in locally advanced/metastatic ROS1 fusion-positive NSCLC: An updated integrated analysis. *Ann Oncol.* 2020;31:S831-3.
5. Shaw AT et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced NSCLC: updated results, including overall survival, from PROFILE 1001, *Ann Oncol*, July 2019; Volume 30, Issue 7: Pages 1121–1126.
- 6 Rozlytrek: CHMP Public Assessment Report. EMA [Internet] [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf
7. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:829-838.
8. Wu Y-L, Yang JC-H, Kim D-W, Lu S, Zhou J, Seto T, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(14):1405-11.
9. Scorecard 210 1 | ESMO [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-210-1>
- 10 ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. *J Clin Oncol.* 2012; 30(8): 863–870.
- 11 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

-
12. FDA prescribing information: Entrectinib | FDA [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf
13. 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 diciembre de 2020.
14. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(9):911-919.
15. Committee discussion | Entrectinib for treating ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 20 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta643/chapter/3-Committee-discussion>
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021, 12/15/20. NCCN Evidence Blocks, Non-Small Cell Lung Cancer. E: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf. Acceso 20 de diciembre de 2020.
17. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):3-17.
18. Informe SEOM: Cifras del Cáncer 2020. En: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf. Acceso 7 de Diciembre de 2020.