

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de larotrectinib (Vitrakvi®) en tumores con fusión de genes *NTRK*

IPT, 39/2022. V1

Fecha de publicación: 13 de mayo de 2022¹

Las fusiones del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase* [*NTRK*]) son alteraciones genéticas que resultan en la sobre-producción de proteínas de fusión de la quinasa del receptor de tropomiosina (TRK), que provoca la proliferación de las células cancerosas y el consecuente crecimiento del tumor. El primer informe de una fusión de genes *NTRK* se describió en cáncer colorrectal en 1986 (1) y más recientemente, se han identificado fusiones de genes *NTRK* en diferentes tipos de tumores adultos o pediátricos con frecuencias variables (2).

La fusión de genes *NTRK* es una anomalía genética rara, se encuentra en aproximadamente el 0,3-1% de los tumores sólidos (3, 4). Los oncogenes *NTRK* están mutados con alta frecuencia (> 90%) en tumores raros tales como el carcinoma secretor de mama, carcinoma secretor análogo mamario (MASC) de glándulas salivares, el fibrosarcoma congénito infantil o el nefroma mesoblástico congénito de tipo celular. También se han identificado con frecuencias intermedias (del 5 al 25%) en otros tumores también poco frecuentes como son el tumor de Spitz, el glioma del tronco encéfalo infantil, los tumores gastrointestinales estromales y el cáncer papilar de tiroides, entre otros (2). En los tumores más frecuentes como el carcinoma colorrectal, de mama, pulmón, páncreas, melanoma, la frecuencia es inferior al 1% (2).

Larotrectinib, inhibidor selectivo de TRK, de administración oral, es el primer fármaco aprobado en la Unión Europea basado en una indicación agnóstica, sin especificación del tipo o localización del tumor, para el tratamiento de tumores con fusión de genes *NTRK* (5).

Desde una perspectiva psicosocial, el cáncer interfiere en la calidad de vida del paciente y su familia (6). Es frecuente, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (7). La personalización o individualización de la farmacoterapia persigue, en cada paciente concreto, maximizar los beneficios y minimizar los daños de las intervenciones terapéuticas.

LAROTRECTINIB (VITRAKVI®)

Larotrectinib en monoterapia ha recibido una «aprobación condicional» para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión de alguno de los genes del receptor de tirosina quinasa neurotrófico *NTRK*, con una

enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias. Esta aprobación está supeditada a la presentación de datos clínicos completos de los estudios en curso por el titular de la autorización de comercialización (8). La autorización se renueva anualmente hasta que se hayan completado los estudios.

Larotrectinib se encuentra disponible como cápsulas duras de 25 mg y 100 mg o como solución oral que contiene 20 mg por mililitro (20 mg/ml). La solución oral presenta biodisponibilidad oral equivalente a las cápsulas por lo que son intercambiables. Se pueden tomar con o sin alimentos, pero no se debe tomar con pomelo ni zumo de pomelo.

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 (9).

La dosificación en los pacientes pediátricos se basa en el área de superficie corporal (BSA). La dosis recomendada en pediatría 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 (9).

Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento o la reducción de dosis de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. Se debe suspender permanentemente la administración de larotrectinib en los pacientes incapaces de tolerarlo tras tres modificaciones de la dosis.

Se debe reducir la dosis inicial de larotrectinib en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Si es necesaria la administración concomitante con un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de larotrectinib en un 50%. No se recomienda la administración conjunta con inductores potentes o moderados de la CYP3A4 debido a que puede reducir las concentraciones de larotrectinib.

Farmacología (9)

Larotrectinib es un inhibidor selectivo de los receptores de la tropomiosina quinasa (TRK), competitivo con el trifosfato de adenosina (ATP), que fue diseñado para evitar actividad sobre otras quinasas. 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 (9). En los modelos tumorales in vitro e in vivo, larotrectinib demostró actividad antitumoral en células con activación constitutiva de las proteínas TRK resultante de fusiones de genes, delección de un dominio regulador proteico o en células con sobreexpresión de proteínas TRK (9).

Los genes de fusión resultantes de reordenamientos cromosómicos 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 presentando una activación constitutiva del dominio quinasa, con la subsiguiente activación de las vías de señalización celular “aguas abajo” implicadas en la proliferación y la supervivencia de las células, dando lugar al desarrollo de un cáncer con fusión de *NTRK*.

Se han observado mutaciones de resistencia adquirida a inhibidores de TRK. Larotrectinib presentó una actividad mínima en

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 26 de junio de 2020* actualizado el 31 de marzo de 2022.

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.

A día de hoy no se han identificado las causas moleculares de la resistencia primaria a larotrectinib. Es por ello que se desconoce si puede existir alguna alteración concomitante, además de la fusión del gen *NTRK* que afecte a la eficacia de la inhibición TRK (9).

Eficacia (5, 9, 10, 14)

La eficacia de larotrectinib se basa en datos agrupados de tres ensayos clínicos independientes fase I, fase I/II y fase II, multicéntricos, abiertos y de un solo brazo, en pacientes oncológicos adultos y pediátricos (5). Los ensayos se encontraban en curso en el momento de la aprobación. En la Tabla 1 se muestra un resumen de los mismos (9).

Tabla 1: Ensayos clínicos que contribuyeron a los análisis de la eficacia en tumores sólidos y primarios del sistema nervioso central (SNC) (9)

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 I, 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 I/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) ^e			102

^a 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

^b GIST: tumor del estroma gastrointestinal

^c CPNM: cáncer de pulmón no microcítico

^d CPM: cáncer de pulmón microcítico

El estudio NCT02122913 (estudio 14001) es un ensayo de fase I de búsqueda de dosis, en adultos con tumores sólidos avanzados con o sin fusiones del gen *NTRK*, el estudio NCT02576431 (estudio 15002, NAVIGATE) es un ensayo "basket" de fase II en pacientes adultos y adolescentes con fusiones *NTRK* y el estudio NCT02637687 (estudio 15003, SCOUT) es un ensayo de fase I/II de búsqueda de dosis en pacientes pediátricos con tumores sólidos avanzados o tumores

malignos primarios del SNC con o sin fusiones de genes *NTRK*. La evaluación de la eficacia se llevó a cabo en el conjunto agrupado de pacientes de los 3 ensayos clínicos. No todos los pacientes recibieron la dosis recomendada de larotrectinib (5).

En los 3 estudios se incluyeron pacientes con tumor sólido localmente avanzado o metastásico. Los pacientes con neoplasia maligna primaria del sistema nervioso central (SNC) se pudieron incluir en los estudios NAVIGATE y SCOUT. Los pacientes debían haber recibido tratamiento estándar previo adecuado para su tipo de tumor y estadio de la enfermedad o, en opinión del investigador, que requiriesen una cirugía radical (como una amputación de un miembro, una resección facial o un procedimiento causante de parálisis) o que probablemente no tolerarían o no alcanzarían un beneficio clínicamente significativo de los tratamientos con pautas de cuidado estándar disponibles en el contexto de una enfermedad avanzada. En los 3 estudios se permitió a los pacientes con progresión de la enfermedad continuar con larotrectinib si, en opinión del investigador, el paciente continuaba obteniendo un beneficio clínico (5).

En los ensayos 14001 y SCOUT la variable principal fue la seguridad y las variables secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva [proporción de pacientes con mejor respuesta confirmada (respuesta completa RC o parcial RP)] y la duración de la respuesta (DR) [tiempo desde el inicio de RC o RP confirmada hasta progresión de la enfermedad o muerte] en el estudio 14001 y caracterizar las propiedades farmacocinéticas, identificar la dosis máxima tolerable y/o dosis apropiada para ensayos clínicos adicionales y describir la actividad antitumoral en el estudio SCOUT. En el estudio NAVIGATE, la variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) tras un seguimiento de al menos 6 meses [definida como la proporción de pacientes con la mejor respuesta global de respuesta completa confirmada (RC) o respuesta parcial confirmada (RP)] determinada por un comité de revisión radiológica independiente ciego (CRIC) y las variables secundarias fueron la DR evaluada por CRIC y por investigador, la TRG evaluada por el investigador, en pacientes con tumores primarios no SNC, tiempo transcurrido hasta la primera respuesta, tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 6 y 12 meses, tasa de supervivencia global (SG) a los 6 y 12 meses y calidad de vida medida con los cuestionarios EORTC QLQ-C30, EQ5D5L y PedsQL (en población pediátrica).

La respuesta global se definió como la mejor respuesta entre la fecha de la primera dosis de larotrectinib y la fecha de progresión documentada de la enfermedad, o inicio de una terapia posterior o cirugía relacionada con el cáncer, lo que ocurriera primero. La reducción del tamaño tumoral se calculó como la variación porcentual desde el inicio en la suma de los diámetros de las lesiones tumorales diana. La reducción del tamaño tumoral se obtuvo calculando la mediana y el rango intercuartil entre los pacientes (5).

En los 3 estudios, los criterios de respuesta tumoral se basaron en los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) versión 1.1 para tumores sólidos (excluyendo tumores primarios del sistema nervioso central [SNC]) y en los criterios de Neurooncología (RANO) para gliomas. La evaluación de la enfermedad se realizó mediante tomografía computerizada (TC), tomografía por emisión de positrones (TEP) y/o resonancia magnética (RM) al inicio, cada dos ciclos (8 semanas) o el día 1 de los ciclos impares, y al final del tratamiento. Tras el primer año, la evaluación fue cada 12 semanas (10).

El análisis primario combinado de eficacia de los 3 estudios, incluyó 93 pacientes (pediátricos y adultos) con tumores sólidos con fusión de un gen *NTRK*, excluyendo tumores primarios del SNC, con enfermedad medible conforme a los criterios de evaluación de la respuesta de tumores sólidos (RECIST v1.1) y tratados al menos con una dosis de larotrectinib. De estos 93 pacientes, 8 procedían del ensayo 14001, 58 del ensayo NAVIGATE y 27 del SCOUT. Las características basales de los 93 pacientes fueron: mediana de edad 41 años (intervalo: 0,1-78 años); 30% < 18 años; 70% raza blanca y 53% varones; la mayoría de los pacientes (89%) tenían una puntuación ECOG basal de 0 o 1 (45 y 44%, respectivamente) y un 11% ECOG de 2 (5). Los tumores más frecuentes de los pacientes fueron: sarcoma de partes blandas (23%), tumor de glándulas salivales (18%), fibrosarcoma infantil (14%), cáncer de tiroides (11%), cáncer de pulmón y melanoma (8% para cada uno) y cáncer de colon (6%) (9). La mayoría de los pacientes tenían fusiones *NTRK3* o *NTRK1* (53% y 44%, respectivamente). La mediana del tiempo desde el diagnóstico inicial hasta el tratamiento con larotrectinib fue de 2,1 años y la mayoría de los pacientes tenían enfermedad metastásica (83%) (5). El 97% de los pacientes había recibido tratamiento oncológico previo (cirugía, radioterapia o terapia sistémica), el 48% había recibido radioterapia previa y el 77% había recibido terapia sistémica previa. Para el 23% de los pacientes, larotrectinib fue la terapia sistémica inicial. La mediana del número de regímenes sistémicos previos fue de 1 (rango: 0-10). En el momento del corte de datos de 30 de julio de 2018, el 57% de los pacientes estaba en tratamiento y el 31% presentaban progresión de la enfermedad (5).

En los 93 pacientes, la mediana del tiempo de tratamiento fue de 12,1 meses (intervalo: 0,66 a 40,7 meses). El 52% de los pacientes habían recibido larotrectinib durante ≥ 12 meses y el 30% durante ≥ 18 meses. En estos pacientes la variable principal de eficacia, TRG, fue del 72% (IC 95%: 62-81), con un 17% de respuestas completas (RC y RC quirúrgica) y un 55% de respuestas parciales (RP). En la subpoblación adulta (n=65), la TRG fue del 68% y en la subpoblación pediátrica (n=28) la TRG fue del 82%. Hubo una tasa de concordancia del 90% (84/93) entre la evaluación del CRI y la del investigador (INV) en la respuesta tumoral (RC o RP confirmadas, sí versus no). El 88% (IC 95%: 81-95) de los pacientes estaban vivos un año después del inicio del tratamiento con larotrectinib. La mediana de SLP fue 27,4 meses (IC 95% 13,8-NA). La mediana de SG no se había alcanzado en el momento del análisis y la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera respuesta fue de 1,81 meses (IC 95% 0,95-14,55). La gran mayoría de los pacientes que respondieron lo hicieron en la primera evaluación del tumor. La mediana de reducción del tamaño del tumor fue del 66% (rango: 41,2-100%). Respecto a los resultados de las variables secundarias, la mediana de la DR no se había alcanzado en el momento del corte de datos, en el 88% de los pacientes la DR fue ≥ 6 meses y en el 75% la DR fue ≥ 12 meses, con un rango de duración de la respuesta correspondiente de IC 95%: 1,6+ a 38,7+ meses.

La mediana del tiempo de tratamiento en pacientes con fusión de *NTRK* (n = 93) fue de 12,1 meses (rango 0,66 a 40,7).

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). En el momento del corte de datos, 8 de los 9 pacientes con tumores primarios del SNC fueron evaluados para la respuesta por parte del investigador tras un tiempo de tratamiento

que oscilaba entre 2,8 y 9,2 meses, y 6 de los 9 pacientes aún estaban en tratamiento y el tiempo transcurrido hasta la primera respuesta fue de 1,81 meses, 1 paciente con RP y 7 con enfermedad estable (EE).

En la Tabla 2 se presentan los resultados de eficacia combinados para la TRG, la DR 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 2: Resultados combinados de eficacia en los tumores sólidos incluyendo y excluyendo tumores primarios del SNC (fecha de corte: 30-Julio-2018) (9)

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.

Debido a la rareza del cáncer con fusión *NTRK*, se estudió a pacientes con múltiples tipos de tumor con un número limitado de pacientes en algunos de ellos, por lo que hay incertidumbre en la 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 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 del gen *NTRK* fue del 58% y en 37 pacientes sin otras alteraciones genómicas, la TRG fue del 84% (9). Sin embargo, la TRG es considerada alta para ambos grupos de pacientes (5).

La SLP fue del 64% a los 12 meses (IC 95%: 51-76%). La SG fue del 88% a los 12 meses (IC 95%: 81-95%), siendo datos inmaduros para ambas variables.

Los estudios 1 y 3 incluyeron pacientes sin fusión *NTRK* y no se observó respuesta en dichos pacientes.

Se observó resistencia adquirida después del tratamiento con larotrectinib en 10 pacientes en el conjunto de los tres ensayos, que experimentaron progresión de la enfermedad durante el tratamiento después de haber logrado una respuesta objetiva o una enfermedad estable durante al menos 6 meses. La secuenciación de las muestras de tumor y plasma de estos pacientes reveló que las mutaciones adquiridas alteraban el dominio de la quinasas de la TRK, lo que explica la mayoría de los eventos de progresión.

Datos actualizados fecha de corte Julio-2020 (14)

En esta actualización, el análisis agrupado de los 3 ensayos incluyó 225 pacientes, que se distribuían de la siguiente forma dentro de cada estudio:

-Estudio NCT02122913 (estudio 14001): 13 pacientes adultos con fusión *NTRK* (es decir, 5 pacientes más que en el momento de la autorización). Los tipos de tumores incluidos fueron tiroides (4 pacientes), glándulas salivales (3 pacientes), sarcoma de partes

blandas (2 pacientes) y GIST (2 pacientes), CPNM y cáncer primario desconocido (1 paciente cada uno).

-Estudio NAVIGATE: 118 pacientes con fusión NTRK (56 pacientes más que en el momento de la autorización). Los tipos de tumores incluidos fueron tiroides (n=24), sarcoma de partes blandas (n=20), glándula salival (n=19), CPNM (n=13), tumor primario del SNC (n=9), colorrectal (n=8), melanoma (n=6), tumor de mama secretor (n=4), tumor de mama no secretor (n=3), GIST, tumor biliar y tumor de páncreas (2 pacientes cada uno) y CPM, tumor de apéndice, sarcoma óseo, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata y cáncer de cuello uterino (1 paciente cada uno).

-Estudio SCOUT: 94 pacientes pediátricos con fusión NTRK (62 pacientes más que en el momento de la autorización): fibrosarcoma infantil (n=40), sarcoma de partes blandas (n=26), tumor primario del SNC (n=24), nefroma mesoblástico congénito (n=2), sarcoma óseo y melanoma (1 paciente cada uno).

El conjunto de análisis primario combinado de la eficacia actualizado en julio de 2020 incluyó a 192 pacientes con cáncer con fusión positiva de TRK reclutados 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. Además, 33 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”). Treinta y dos de los 33 pacientes con tumores primarios del SNC habían recibido tratamiento oncológico previo (cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica previa).

En la Tabla 3 se muestra un resumen de los mismos, actualizados con fecha de julio de 2020 (14).

Tabla 3: Ensayos clínicos que contribuyeron a los análisis de la eficacia en tumores sólidos y primarios del sistema nervioso central (SNC). Actualización julio 2020 (14)

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 • 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)	Tiroides (n=4) Glándula salival (n=3) GIST (n=2) ^a Sarcoma de partes blandas (n=2) CPNM (n=1) ^{b, c} Cáncer primario desconocido (n=1)	13
Ensayo 2 “NAVIGATE” NCT02576431 • 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)	Tiroides (n=24) ^b Sarcoma de partes blandas (n=20) Glándula salival (n=19) CPNM (n=13) ^{b, c} Primario del SNC (n=9) Colorrectal (n=8) Melanoma (n=6) Mama, no secretor (n=4) Mama, no secretor (n=3) GIST (n=2) ^a Biliar (n=2) Páncreas (n=2) CPM (n=1) ^{b, d} Apéndice (n=1) Sarcoma óseo (n=1) Hepáticoe (n=1) Próstata (n=1) Cuello uterino (n=1)	118

Ensayo 3 “SCOUT” NCT02637687 • 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=40) Sarcoma de partes blandas (n=26) Primario del SNC (n=24) Nefroma mesoblástico congénito (n=2) Sarcoma óseo (n=1) Melanoma (n=1)	94
Número total de pacientes (n)*			225

Actualización de julio de 2020

* constituido por 192 pacientes con evaluación de la respuesta tumoral por parte del CRI y 33 pacientes con tumores primarios del SNC (incluidos astrocitoma, glioblastoma, glioma, tumores glioneuronales, tumores neuronales y neurogliales mixtos y tumor neuroectodérmico primitivo, no específico) con evaluación de la respuesta tumoral por parte del investigador

^a GIST: tumor del estroma gastrointestinal

^b metástasis cerebrales observadas en 7 pacientes con CPNM, 4 pacientes con cáncer de tiroides, 2 pacientes con melanoma, 1 paciente con CPM y 1 paciente con cáncer de mama (no secretor)

^c CPNM: cáncer de pulmón no microcítico

^d CPM: cáncer de pulmón microcítico

^e carcinoma hepatocelular

La identificación de las fusiones de los genes *NTRK* se realizó utilizando los métodos de análisis molecular de secuenciación de nueva generación (NGS) en 196 pacientes, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en 12 pacientes, la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) en 14 pacientes y la tecnología Nanostring, secuenciación Sanger y Microarray Cromosómico en 1 paciente cada una (14).

Las características basales de los 192 pacientes combinados con tumores sólidos con una fusión de un gen *NTRK* fueron las siguientes: mediana de edad 38 años (intervalo: 0,1-84 años); 37% <18 años y 64% ≥ 18 años; 72% de raza blanca y 51% varones; ECOG PS 0-1 (87%), 2 (11%) o 3 (2%). El 92% de los pacientes habían recibido tratamiento oncológico previo, definido como cirugía, radioterapia o terapia sistémica. De ellos, el 73% habían recibido terapia sistémica previa, con una mediana de 1 pauta terapéutica sistémica previa. El 27% de todos los pacientes no habían recibido terapia sistémica previa. De esos 192 pacientes, los tipos de tumores más frecuentemente representados fueron el sarcoma de partes blandas (25%), el fibrosarcoma infantil (21%), el cáncer de tiroides (15%), el tumor de glándulas salivales (11%) y el cáncer de pulmón (8%).

Las características basales de los 33 pacientes con tumores primarios del SNC con una fusión de un gen *NTRK* evaluada por el investigador fueron las siguientes: mediana de edad 9 años (intervalo: 1,3-79 años); 26 pacientes <18 años y 7 pacientes ≥ 18 años; 24 pacientes de raza blanca y 17 pacientes varones; ECOG PS 0-1 (28 pacientes) o 2 (4 pacientes). Treinta y dos (97%) de los pacientes habían recibido tratamiento oncológico previo, definido como cirugía, radioterapia o terapia sistémica. Hubo una mediana de 1 pauta terapéutica sistémica previa recibida.

El análisis se realizó de forma agrupada para los 3 ensayos. La población del análisis primario actualizada a fecha de julio de 2020 fueron 192 pacientes con fusión *NTRK* y sin afectación primaria del SNC. Se hicieron análisis suplementarios en otras poblaciones, como la población de pacientes con afectación primaria del SNC, que no fue evaluada por CRI (n=33).

Conjunto de análisis primario combinado (14)

El conjunto de análisis primario combinado consistió en 192 pacientes y no se incluyeron tumores primarios del SNC. La mediana del tiempo en tratamiento antes de la progresión de la enfermedad fue de 34,5 meses (intervalo: 1,6 a 58,5 meses) basado en el corte de datos de Julio 2020. El 79% de los pacientes habían recibido larotrectinib durante 12 meses o más y el 66% durante 24 meses o más, con el seguimiento aún en curso en el momento del análisis.

En el momento del análisis, la mediana de la DR es de 34,5 meses (intervalo: 1,6+ a 58,5+), un estimado 79% [IC 95%: 72, 86] de los pacientes presentaban respuestas de 12 meses o más de duración y un 66% [IC 95%: 57, 73] de 24 meses o más. El 89% [IC 95%: 85, 94] de los pacientes tratados estaban vivos un año después del inicio del tratamiento y el 82% [IC 95%: 76, 88] después de dos años sin que se hubiera alcanzado aún la mediana de la supervivencia global. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 33,4 meses en el momento del análisis, con una tasa de supervivencia libre de progresión del 67% [IC 95%: 60, 74] al cabo de un año y del 57% [IC 95%: 49, 65] a los dos años.

La mediana del cambio en el tamaño del tumor en el conjunto de análisis primarios combinados fue de una reducción del 70%.

Pacientes con tumores primarios del SNC (14)

En el momento del corte de los datos, en los 33 pacientes con tumores primarios del SNC se observó una respuesta confirmada en 8 pacientes (24%), mostrando 3 de los 33 pacientes (9%) una respuesta completa y 5 pacientes (15 %) una respuesta parcial. En 2 pacientes (6%) adicionales se observó una respuesta parcial aún no confirmada. Otros 20 pacientes (61%) tenían enfermedad estable. Tres pacientes (9%) tenían enfermedad progresiva. En el momento del corte de los datos, el tiempo de tratamiento oscilaba entre 1,2 y 31,3 meses y se encontraba en curso en 18 de los 33 pacientes, uno de los cuales recibió tratamiento después de la progresión.

En las Tabla 4 se presentan los resultados de eficacia combinados para la TRG, la DR y el tiempo transcurrido hasta la primera respuesta en la población de análisis primario (n=192) y después, añadiendo la población con tumores primarios del SNC (n=33), resultando en la población combinada (n=225).

Tabla 4. Resultados combinados de eficacia en los tumores sólidos incluyendo y excluyendo tumores primarios del SNC (14).

Parámetro de eficacia	Análisis de los tumores sólidos excluyendo tumores primarios del SNC (n=192) ^a	Análisis de los tumores sólidos incluyendo tumores primarios del SNC (n=225) ^{a,b}
TRG, n (%) (IC 95%)	139 (72%) (65-79)	147 (65%) (59-72)
RC, n (%)	44 (23%)	47 (21%)
RCp, n (%) ^c	13 (7%)	13 (6%)
RP, n (%)	82 (43%)	87 (39%) ^d
Tiempo transcurrido hasta primera respuesta, mediana, meses (intervalo)	1,84 (0,89-16,20)	1,84 (0,89-16,20)
DR, mediana, meses (intervalo)	34,5 (1,6+, 58,5+)	34,5 (1,6+, 58,5+)
% con duración ≥ 12 meses	79%	79%
% con duración ≥ 24 meses	66%	66%

Abreviaturas: DR= duración de la respuesta; IC= intervalo de confianza; TRG= tasa de respuesta global; RC= respuesta completa; RCp= respuesta patológica completa; RP= respuesta parcial

+ 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 (192 pacientes).

^b Evaluación del investigador utilizando los criterios RANO o los criterios RECIST v1.1 para los tumores primarios del SNC (33 pacientes).

^c Una respuesta patológica completa fue una respuesta completa lograda por los pacientes tratados con larotrectinib y sometidos posteriormente a una resección quirúrgica sin células tumorales viables y con márgenes negativos en la evaluación posquirúrgica de la patología. La mejor respuesta prequirúrgica de estos pacientes se reclasificó como respuesta patológica completa tras la intervención conforme a RECIST v.1.1.

^d Un 1% adicional (2 pacientes con tumores primarios del SNC) mostró respuestas parciales, a la espera de confirmación.

Resultados en subpoblaciones:

La TRG en pacientes adultos (n=122) fue del 64% y del 87% en pacientes pediátricos (n=70). En 198 pacientes con caracterización molecular amplia antes del tratamiento con larotrectinib, la TRG en 95 pacientes que tenían otras alteraciones genómicas además de la fusión al gen NTRK fue de 55% y en 103 pacientes sin otras alteraciones genómicas, la TRG fue de 70%.

En función del tumor, se observaron TRG≥75% para fibrosarcoma infantil, tumor de glándulas salivares y cáncer de pulmón; mientras que, en el sarcoma de partes blandas, cáncer de tiroides, cáncer de colon y melanoma, las tasas de respuesta oscilaron entre el 38% y el 69%. El resto de tumores estaban escasamente representados.

En la Tabla 5, se muestran los resultados de eficacia combinados de larotrectinib para la TRG y la DR en la población de análisis primario incluyendo los pacientes con tumores primarios del SNC (n=225), por tipo de tumor (fecha corte datos: Julio-2020).

Tabla 5: Tasa de respuesta global y duración de la respuesta por tipo de tumor (fecha corte datos: julio 2020) (14)

Tipo de tumor	Pacientes (n=225)	TRG ^a		DR		
		%	IC del 95%	meses ≥ 12	meses ≥ 24	Intervalo (meses)
Sarcoma de partes blandas	48	69%	54%, 81%	78%	63%	1,9+, 54,7
Fibrosarcoma infantil	40	93%	80%, 98%	80%	62%	1,6+, 38,5+
Primario del SNC	33	24%	11%, 42%	75%	NR	3,8, 22,0+
Tiroides	28	64%	44%, 81%	94%	76%	2,8+, 39,2+
Glándula salival	22	86%	65%, 97%	89%	84%	7,4, 58,5+
Pulmón	15	87%	60%, 98%	64%	64%	1,9+, 45,1+
Colon	8	38%	9%, 76%	67%	67%	5,6, 27,3
Melanoma	7	43%	10%, 82%	50%	NA	1,9+, 23,2+
Mama	7					
Secretor ^b	4	75%	19%, 99%	0%	0%	9,4+, 11,1
No secretor ^c	3	67%	9%, 99%	100%	NR	15,2, 23,0+
Tumor del estroma gastrointestinal	4	100%	40%, 100%	75%	38%	9,5, 31,1+
Sarcoma óseo	2	50%	1%, 99%	0%	0%	9,5
Colangiocarcinoma ^d	2	0%	NP	NP	NP	NP
Páncreas	2	0%	NP	NP	NP	NP
Nefroma mesoblástico congénito	2	100%	16%, 100%	100%	100%	6,4+, 24,2+
Cáncer primario desconocido	1	100%	3%, 100%	0%	0%	7,4
Apéndice	1	0%	NP	NP	NP	NP
Hepático ^d	1	0%	NP	NP	NP	NP
Próstata	1	0%	NP	NP	NP	NP
Cuello uterino	1	0%	NP	NP	NP	NP

DR: duración de la respuesta

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

NA: no alcanzado

+ denota respuesta en curso

^a evaluado por el análisis del comité de revisión independiente conforme a RECIST v1.1 para todos los tipos de tumores excepto los pacientes con un tumor primario del SNC que se valoraron conforme a la evaluación del investigador utilizando los criterios RANO o los criterios RECIST v1.1

^b con 2 respuestas completas, 1 respuesta parcial

^c con 1 respuesta completa, 1 respuesta parcial

^d un paciente que no es evaluable

En 198 pacientes con caracterización molecular amplia antes del tratamiento con larotrectinib, la TRG en 95 pacientes que tenían otras alteraciones genómicas además de la fusión al gen NTRK fue de 55% y en 103 pacientes sin otras alteraciones genómicas, la TRG fue de 70% (14).

Seguridad (5, 9, 14)

La evaluación de la seguridad de larotrectinib, se basa en el análisis agrupado de pacientes de los 3 ensayos clínicos, y no distingue entre población adulta y pediátrica, ni pacientes con o sin fusión de genes *NTRK*, ni por la dosis administrada de larotrectinib.

La evaluación inicial de la seguridad con fecha de corte de datos de 19-Febrero-2018 comprende datos de todos los pacientes adultos y pediátricos que presentaban un tumor maligno con o sin una fusión del gen *NTRK* y que recibieron al menos una dosis de larotrectinib (n=176): estudio 1 (≥ 18 años de edad, n=70), estudio 2 (≥ 12 años de edad, n=63) y estudio 3 (población pediátrica, n=43). En el estudio 1, ocho (11%) pacientes tenían cáncer con fusión de TRK, mientras que la mayoría eran pacientes con cáncer sin fusión de TRK (62 [89%]). En el estudio pediátrico (estudio 3), se incluyeron 9 (21%) pacientes con cáncer sin fusión de TRK y 34 (79%) pacientes con cáncer con fusión de TRK. En lo que respecta a la población pediátrica, un 5% era <1 año, un 8% tenía de 1 a <6 años, un 5% de 6 a <12 años y un 7% de 12 a <18 años.

En una actualización de los datos de seguridad con fecha de corte de 30-Julio-2018 tras un seguimiento adicional de 5,5 meses, el conjunto de análisis de seguridad general comprendió 208 pacientes (56 pacientes pediátricos y 152 pacientes adultos), y no se identificó ningún cambio clínicamente relevante en el perfil de toxicidad de larotrectinib en comparación con el análisis inicial. La evaluación de seguridad se basa en datos con la fecha de corte de datos del 30-Julio-2018, a menos que se especifique lo contrario.

El 45% de los pacientes en el conjunto de seguridad general (n = 208) y el 68% de los pacientes del conjunto con fusión *NTRK* (n = 137) todavía estaban en tratamiento con larotrectinib en el momento del corte de datos. La causa más frecuente para suspender el tratamiento fue la progresión de la enfermedad (42%) y $\leq 4\%$ de los pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos (EA). La mayoría de los pacientes precisaron modificaciones de dosis ($\geq 80\%$), un 15% reducciones de dosis (9% debidas a EA) y en un 11% los EA llevaron a interrumpir el tratamiento. La mayoría de las reacciones adversas que llevaron a reducir la dosis ocurrieron en los primeros tres meses de tratamiento. Un 98% de los pacientes sufrió al menos un EA, y un 80% estuvieron relacionados con larotrectinib. Los EA más frecuentes fueron: fatiga (36%), mareos (29%), náuseas (28%), estreñimiento (27%), elevación de las transaminasas (AST y ALT, 26% cada una), tos y anemia (26% cada uno), vómitos (24%), diarrea (23%), pirexia (18%), mialgia (16%) y disminución de apetito (13%), infección e infestación (43%). La hipertensión se notificó en el 10% de los pacientes (16% en pacientes pediátricos frente al 8% en adultos). La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. Las frecuencias de EA grado 3 y 4 en el conjunto agrupado de pacientes con cáncer con fusión de *NTRK* (n = 93) fue similar, un 43% EA de grado 3 y un 9% EA de grado 4, siendo el EA de grado 3 más frecuente la anemia (10%). No hubo EA fatales. El 28% de los pacientes tuvo al menos un efecto adverso grave (EAG), siendo los más frecuentes: pirexia (3%), diarrea y sepsis (2% cada una). Los EA de especial interés (EA EI) con larotrectinib son la elevación de las transaminasas (ALT o AST), la neutropenia y los efectos neurológicos. El aumento de las transaminasas (ALT y AST) fue mayor en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos, si bien no hubo indicios de toxicidad hepática acumulativa en términos de aumentos de ALT/AST por larotrectinib. La mayoría de los aumentos de ALT y AST ocurrieron en los primeros 3 meses de tratamiento. La neutropenia se observó principalmente en pacientes pediátricos (el 30% de los pacientes pediátricos presentó neutropenia (9)), si bien

no fue motivo para suspender el tratamiento. Los EA neurológicos más frecuentes fueron mareos, alteraciones de la marcha, parestesia, ansiedad y neuropatía sensorial periférica, y fueron menores en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos, con la excepción de la alteración de la marcha. La mayoría de las reacciones neurológicas, aparecieron en los primeros tres meses de tratamiento.

A fecha del primer corte de datos (19-Febrero-2018), en el conjunto de análisis de seguridad general, en total, se informaron 30 muertes, si bien ninguna se consideró relacionada con larotrectinib. Un total de 11 pacientes (6%) tuvieron EA con resultado de muerte dentro de los 30 días posteriores a recibir la última dosis de larotrectinib (5 pacientes en el estudio 1, 4 en el estudio 2 y 2 en el estudio 3). Todos se atribuyeron a la progresión de la enfermedad (7 pacientes) o a una complicación de la neoplasia maligna primaria (4 pacientes). Las razones de las muertes que ocurrieron más de 30 días después de la última dosis de larotrectinib fueron la progresión de la enfermedad (14 pacientes) y de causa desconocida (4 pacientes).

La suspensión de larotrectinib por EA ocurrió en el 3% de los pacientes (un caso de elevación de ALT, elevación de AST, perforación intestinal, ictericia, obstrucción del intestino delgado). Las interrupciones del tratamiento por EA en la población agrupada con fusión de genes *NTRK* fueron del 5%. No se ha detectado un patrón claro de EA que lleven a suspender el tratamiento. A la dosis recomendada de larotrectinib, hubo pocos pacientes que interrumpieron el tratamiento por EA (5% pacientes adultos y 2% pediátricos).

No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los pacientes tratados con la dosis recomendada de larotrectinib en comparación con los tratados con otras dosis.

Las reacciones adversas de vómitos (35% frente a 14% en los adultos), reducción del recuento de leucocitos (22% frente a 9% en los adultos), reducción del recuento de neutrófilos (30% frente a 7% en los adultos), aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (14% frente a 2% en adultos) y elevación de las transaminasas (ALT 41% frente a 27% en los adultos y AST 35% frente a 26% en los adultos) fueron más frecuentes en los pacientes pediátricos que en los adultos (9). Los EAs relacionados con el tratamiento más comunes en la población pediátrica fueron: elevación de ALT y AST (36% y 32%, respectivamente), disminución del recuento de leucocitos (20%), disminución del recuento de neutrófilos (20%), anemia (16%), náuseas (14%), fatiga (13%), estreñimiento (13%) y vómitos (11%). Se informó aumento de peso en 10 (23%) pacientes pediátricos en comparación con 16 (12%) pacientes adultos.

El porcentaje de pacientes con uno o más EAs fue muy similar para hombres y mujeres (99% y 98% respectivamente). Los varones tuvieron una mayor incidencia (10% o más en relación con las mujeres) de mareos (38% frente a 18%), aumento de ALT (31% frente a 20%), dolor de cabeza (19% frente a 9%).

El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) fue consistente con el observado en pacientes más jóvenes (< 65 años). Hubo un aumento en términos de EAG y hospitalizaciones al aumentar la edad. Se informó una mayor frecuencia de trastornos del sistema nervioso en ≥ 65 años en comparación con pacientes < 65 . También la fatiga y la anemia, alteraciones en la marcha y el aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, se comunicaron con mayor frecuencia en la cohorte de mayor edad. La comparación del perfil de seguridad entre distintos grupos de edad resulta difícil debido a la gran heterogeneidad de la población en términos de histología tumoral y tratamientos previos. La incidencia de EAs

varió según el grupo de edad pero no la naturaleza de los mismos. Hubo diferencias en el perfil de seguridad entre las cohortes pediátricas, así, en la cohorte de edad más joven se informaron mayor proporción de EA de neutropenia, anemia, pirexia, trastornos gastrointestinales (diarrea, vómitos, estreñimiento y náuseas) y aumento de peso, en comparación con las cohortes de mayor edad.

Existe incertidumbre con respecto a la toxicidad a largo plazo de larotrectinib y los efectos sobre el desarrollo en pacientes pediátricos. El titular de la autorización de comercialización (TAC) deberá presentar el informe final del estudio 3 con un enfoque particular en el desarrollo neurológico, incluida la función cognitiva, obtener más datos de farmacocinética en niños para establecer la dosis óptima en dicha población, así como continuar con los estudios 15002 y 15003 para tener más datos de eficacia y seguridad.

No hay datos sobre el uso de larotrectinib en mujeres embarazadas. Se debe evitar el uso de larotrectinib durante el embarazo. Las mujeres con potencial reproductivo que deben asegurarse de evitar de forma efectiva la concepción durante el tratamiento con larotrectinib y durante al menos un mes después de la dosis final. También, se desconoce si larotrectinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche humana, por lo que no se puede excluir un riesgo para los lactantes. La lactancia debe suspenderse durante el tratamiento con larotrectinib y durante 3 días después de la dosis final.

Datos actualizados fecha de corte 15-Julio-2019 (11)

El perfil de seguridad con fecha de corte de datos de 15-Julio-2019 no mostró cambios significativos ni nuevas señales de seguridad en el conjunto agrupado de pacientes con cáncer con fusión de *NTRK* (n = 169), un 99% de los pacientes sufrió al menos un EA, de éstos aproximadamente un 80% estuvieron relacionados con larotrectinib. Aproximadamente un 50% fueron EA de grado 3-4 (15% relacionados con el tratamiento). No hubo EA fatales relacionados con el tratamiento. El 32% de los pacientes tuvo al menos un EAG (4% relacionados con el tratamiento), y un 6% suspendieron el tratamiento por EA (1% relacionados con el tratamiento) (11).

La suspensión permanente de larotrectinib debido a reacciones adversas surgidas durante el tratamiento, independientemente del origen, ocurrió en el 5% de los pacientes (un caso cada uno: de aumento de la ALT, aumento de la AST, adenocarcinoma de conductos biliares, alteración de la marcha, perforación intestinal, ictericia, progresión de neoplasia maligna, reducción del recuento de neutrófilos, obstrucción del intestino delgado, compresión de la médula espinal e infección vírica). La mayoría de las reacciones adversas que llevaron a una reducción de la dosis tuvieron lugar en los primeros tres meses de tratamiento.

Datos actualizados fecha de corte 20-Julio-2020 (14)

La seguridad de larotrectinib fue evaluada en 248 pacientes con cáncer positivo para fusión TRK en alguno de los tres ensayos clínicos en curso, los estudios 1, 2 (“NAVIGATE”) y 3 (“SCOUT”). Las características de la población de seguridad consistían en pacientes con una mediana de edad de 32,5 años (intervalo: 0,1; 84) con un 39% de pacientes pediátricos. La mediana del tiempo en tratamiento para la población global de seguridad (n=248) fue de 12,5 meses (intervalo: 0,03; 57,5).

Respecto a las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$), en la población global de seguridad fueron similares a las previamente notificadas a excepción de la mialgia que se incluyó con una frecuencia del 20%. En cuanto a las reacciones adversas de grado 3 y

4, los vómitos pasaron de ser poco frecuentes a frecuentes, y se ha añadido el aumento de la fosfatasa alcalina en sangre como reacción adversa poco frecuente.

En cuanto a las reacciones adversas frecuentes en pacientes pediátricos se han añadido mareo y anemia y como muy frecuentes el aumento de peso. De los 248 pacientes tratados con larotrectinib, 98 (40%) pacientes tenían de 28 días a 18 años de edad. De estos 98 pacientes, el 36% tenían una edad comprendida entre 28 días y <2 años (n=35), el 46% entre 2 años y <12 años (n=45) y el 18% entre 12 años y <18 años (n=18). El perfil de seguridad en la población pediátrica (<18 años) fue concordante en cuanto a tipos de reacciones adversas notificadas con las observadas en la población adulta. La mayoría de las reacciones adversas presentaron una gravedad de grado 1 o 2 y se resolvieron sin modificar la dosis ni interrumpir el tratamiento con larotrectinib. Las reacciones adversas de vómitos (48% frente a 16% en los adultos), reducción del recuento de leucocitos (17% frente a 9% en los adultos), reducción del recuento de neutrófilos (31% frente a 6% en los adultos) y aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (13% frente a 5% en adultos) fueron más frecuentes en los pacientes pediátricos que en los adultos.

De los 248 pacientes de la población de seguridad global que recibieron larotrectinib, 40 (16%) eran ≥ 65 años y 11 (4%) ≥ 75 años. El perfil de seguridad en los pacientes ≥ 65 años está en línea con el observado en los pacientes de menor edad. Las reacciones adversas de mareo (48% frente a 35% en todos los adultos), anemia (38% frente a 24% en todos los adultos), debilidad muscular (23% frente a 12% en todos los adultos), y alteración de la marcha (10% frente a 5% en todos los adultos) fueron más frecuentes en ≥ 65 años.

Evaluaciones por otros organismos

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 (15). Las guías ESMO aún no recogen la opción de tratamiento con larotrectinib (15).

Larotrectinib recibió una aprobación acelerada por U.S. Food and Drug Administration (FDA) en noviembre de 2018 para una indicación “agnóstica” (no restringida a un tipo histológico tumoral) para tumores sólidos con fusión de genes *NTRK* (16).

Larotrectinib en tumores con fusión de genes *NTRK* ha sido objeto de evaluación por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE). En su informe de mayo de 2020 [TA630], se recomienda larotrectinib como una opción para el tratamiento de tumores sólidos con fusión positiva de *NTRK* en adultos y niños si la enfermedad es localmente avanzada o metastásica o la cirugía podría causar graves problemas de salud y no tienen opciones de tratamiento satisfactorias, a través del Fondo de Medicamentos contra el Cáncer (CDF, Cancer Drugs Fund), mientras se recopilan más datos que puedan abordar algunas de las incertidumbres clínicas ya que por el momento, no se encuentra financiado por el Servicio Nacional de Salud en Inglaterra (NHS) (17). También la agencia canadiense CADTH (Canadian Journal of Health Technologies), en septiembre de 2021 establece recomendaciones con restricciones (18), así como otras agencias reguladoras de nuestro entorno (Italia, Países Bajos) (19, 20).

Valoración del beneficio clínico

La Escala de Magnitud de Beneficio Clínico de la ESMO (ESMO-MCBS) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable (21). Si se aplica la escala ESMO-MCBS versión 1.1, utilizando el Formulario 3 (estudios de un solo brazo, enfermedades con necesidades no cubiertas y con TRO o SLP como variables primarias de eficacia), se obtiene una valoración de 3 (22) en una escala de 1 y 5. Los niveles 4 y 5 de esta escala de 5 puntos corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico, en tanto que los niveles 1-3 beneficio clínico de no relevante a moderada. Se debe tener en cuenta que la valoración sistemática del beneficio clínico en ensayos de un solo brazo es poco fiable, ya que no puede valorar realmente el beneficio sobre el tratamiento habitual si lo hay.

DISCUSIÓN

Actualmente no se dispone de guías europeas con recomendaciones específicas para el manejo clínico de pacientes con cáncer con fusión en TRK. Si bien, se ha publicado un consenso de diversas sociedades científicas internacionales de manejo de pacientes con reordenamiento de *NTRK* en el ámbito pan-tumoral, con especial énfasis en las pruebas de diagnóstico y la selección de pacientes, que se recomienda el tratamiento con inhibidores de TRK a pacientes portadores de genes de fusión *NTRK* (12). En las actualizaciones de guías como NCCN ya comienzan a incluirse para cada una de los tipos tumorales la necesidad del tratamiento dirigido en el caso de expresar estos reordenamientos de *NTRK*. ESMO ha desarrollado una escala (ESCAT) (23) donde se considera que los tratamientos dirigidos a una alteración molecular concreta, lo cuales han demostrado su beneficio clínico en estudio tipo basket, deben considerarse para el tratamiento de dicha mutación en la práctica clínica habitual (Nivel de evidencia I-C), siendo este el caso de tumores que presentan fusiones *NTRK*. Sin embargo, pone de manifiesto las incertidumbres del verdadero valor que aportan los fármacos desarrollados con el diseño de estudio basket debido al bajo número de pacientes representados con la misma histología tumoral (24).

Larotrectinib es el primer inhibidor de la tirosina quinasa que ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), para una indicación de tumor agnóstica (tratamiento basado exclusivamente en una alteración molecular independientemente del tipo y localización del tumor). Otro inhibidor de la tirosina del receptor de las tropomiosina quinasas, entrectinib, fue diseñado específicamente para atravesar la barrera hematoencefálica (13) en pacientes con fusiones de genes *NTRK*, incluidos los tumores cerebrales.

Larotrectinib se ha aprobado utilizando los datos de eficacia resultantes de combinar ensayos heterogéneos en su diseño, destacando por su metodología el estudio NAVIGATE (ensayo "basket"), que la EMA consideró adecuado debido a la baja prevalencia de tumores con genes de fusión *NTRK* y la dificultad para reclutar una muestra significativa de pacientes (5). Este tipo de ensayos pueden ser útiles para estudiar diferentes tipos de tumores, algunos de ellos raros, que comparten una alteración molecular, facilitando el reclutamiento. Aunque generan ciertas dudas al asumir que el perfil molecular puede ser suficiente para reemplazar la consideración sobre el tipo histológico del tumor, la mayor incertidumbre se produce por la carencia de un grupo control. Estos ensayos son estadísticamente difíciles de evaluar por el reducido tamaño de las cohortes. En este caso, el diseño descriptivo, carente de

grupo control, con variables principales subrogadas (TRG) y que se encontraban en curso en el momento de la autorización, con la consecuente inmadurez de los datos, impide medir la eficacia incremental sobre el tratamiento estándar y valorar la relevancia clínica de los resultados y conocer en qué medida estos se deben al tratamiento o a la evolución natural de los pacientes. Además, el análisis agrupado de eficacia tiene limitaciones por la heterogeneidad del diseño de los estudios incluidos: fases diferentes (estudio 14001 de fase I, estudio NAVIGATE de fase II, y estudio SCOUT de fase I/II), variables primarias diferentes (el objetivo primario del ensayo 14001 y SCOUT fue determinar la seguridad y tolerabilidad de larotrectinib, mientras que el del ensayo NAVIGATE fue determinar la eficacia evaluada como TRG) y diferentes criterios de inclusión (el estudio 14001 incluyó pacientes adultos, SCOUT pacientes pediátricos, y NAVIGATE pacientes adultos y adolescentes).

Larotrectinib se ha estudiado en una muestra pequeña y heterogénea de pacientes pediátricos y adultos con tumores sólidos no resecables o metastásicos con una fusión del gen *NTRK*, en ensayos de fase I/II y II, abiertos de un solo brazo, sin comparador, en número limitado de tipos de tumores (5). Los resultados del primer corte de datos (julio 2018) mostraron que la enfermedad metastásica estaba presente en el 82% de los pacientes y el 18% tenía enfermedad localmente avanzada, irreseccable. La mayoría de los pacientes (98%) habían recibido tratamiento previo, incluida cirugía, radioterapia o terapia sistémica para el tumor (el 77% recibió quimioterapia sistémica previa). En el momento del corte de datos (mediana de tiempo en tratamiento de 12,1 meses), el 57% de los pacientes continuaba en tratamiento y en el 31% se había documentado progresión de la enfermedad y el 15% había fallecido (5). En la población agrupada de eficacia, se obtuvo una TRG del 72% (16% RC y 55% RP). 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 del gen *NTRK* fue de 58% mientras que, en 37 pacientes sin otras alteraciones genómicas, la TRG fue de 84% (5). Las tasas de respuesta (variable subrogada) estarían relacionadas con la eficacia del fármaco y no con la frecuencia *NTRK* del tipo de tumor (25). En un análisis adicional en el que se incluían pacientes con afectación del SNC, la TRG fue del 67% (15% RC y 51% RP), los 9 pacientes continuaban vivos a fecha del último corte de datos (5). Larotrectinib no fue diseñado para cruzar la barrera hematoencefálica, por lo que se dispone de pocos datos para establecer la eficacia de larotrectinib en pacientes con tumores cerebrales.

Debido a la rareza del cáncer con fusión de TRK, se estudió a pacientes con múltiples tipos de tumor con un número limitado de pacientes en algunos de ellos, causando incertidumbre en la tasa de respuesta global (TRG) estimada por tipo de tumor (9) y en la interpretación de los resultados. La TRG en la población total puede no reflejar la respuesta esperada en un tipo de tumor específico.

Resulta difícil valorar la relevancia clínica de la TRG alcanzada en cada tipo de tumor, debido a las limitaciones del análisis agrupado y al pequeño tamaño muestral incluido para algunos tumores. En los estudios, los tumores raros con frecuencia alta de fusión del gen *NTRK* (sarcoma de partes blandas, fibrosarcoma infantil, carcinoma de glándulas salivares), con pocas opciones terapéuticas actuales, estaban sobrerrepresentados, y presentaron TRG más elevadas (TRG \geq 69%). Por el contrario, los pacientes con tumores más prevalentes con baja frecuencia de fusión del gen *NTRK* estaban poco representados en los estudios, y, si bien también

obtuvieron altas tasas de respuesta fueron menores (TRG 38-64%), por lo que existe mayor incertidumbre en estos pacientes, y sería necesario disponer de más datos en esta población de pacientes. No obstante, larotrectinib está dirigido a últimas líneas de tratamiento, cuando no hay otras opciones terapéuticas. La TRG también fue mayor para la subpoblación pediátrica (TRG 87%) que para la subpoblación adulta (TRG 64%) en la última actualización de datos (14).

La mediana de la duración de la respuesta fue de 34,5 meses (intervalo: 1,6+ a 58,5+) a fecha de corte de datos de julio de 2020, la mediana de la SLP fue de 33,4 meses, tasa de SLP del 67% [IC 95%: 60, 74] al cabo de un año y del 57% [IC 95%: 49, 65] a los dos años. El 89% [IC 95%: 85, 94] de los pacientes tratados estaban vivos un año después del inicio del tratamiento y el 82% [IC 95%: 76, 88] después de dos años sin que se hubiera alcanzado aún la mediana de la SG (14).

Los datos de SLP y SG deben interpretarse con precaución al proceder de tumores con pronósticos inherentes muy diferentes. El tiempo medio de respuesta fue rápido, de 1,84 meses. La mayoría de pacientes que respondieron lo hicieron en la primera evaluación del tumor.

La mediana de reducción de tamaño del tumor en el conjunto de análisis primarios combinados fue del 70% con larotrectinib (14). Los pacientes con tumores sin la fusión de *NTRK* no se benefician del tratamiento con larotrectinib.

Con respecto a la población pediátrica, desde el punto de vista de la eficacia, los datos iniciales disponibles informaron de un alto grado de actividad, con una TRG del 82% (<18 años), del 100% (12/12) en la cohorte de edad de 1 mes a <2 años y del 86% (6/7) en la cohorte de 2 a < 6 años (5). Si bien las tasas de respuesta no parecen depender tanto de la edad como del tipo de tumor.

En el contexto de una autorización condicional, se deberán presentar datos del análisis agrupado e informe final del estudio NAVIGATE, el informe final del estudio SCOUT con un seguimiento a 5 años y un modelo actualizado de farmacocinética poblacional del estudio SCOUT, cuyos resultados no se esperan hasta 2024, 2027 y 2021, respectivamente.

En cuanto a la seguridad de larotrectinib, la información es limitada al no disponer de datos a largo plazo; los datos actualizados de julio de 2020, la mediana del tiempo en tratamiento para la población de seguridad global (n=248) fue de 12,5 meses (intervalo: 0,03; 57,5). Las características de la población de seguridad consistían en pacientes con una mediana de edad de 32,5 años (intervalo: 0,1-84) y un 39% de pacientes pediátricos. Las reacciones adversas de larotrectinib más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron: aumento de la ALT (31%), aumento de la AST (29%), vómitos (29%), estreñimiento (28%), fatiga (26%), náuseas (25%), anemia (24%), mareo (23%) y mialgia (20%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. Los EA grado 4 fueron: reducción del recuento de neutrófilos y aumento de ALT, aumento de AST, reducción del recuento de leucocitos y aumento de la fosfatasa alcalina en sangre. Los EA que requieren especial seguimiento son la neurotoxicidad, hepatotoxicidad y toxicidad embriofetal. Hubo $\leq 2\%$ de pacientes en los ensayos clínicos con larotrectinib que lo suspendieron por EA (14).

Con el fin de aportar más datos del perfil de seguridad de larotrectinib y los efectos sobre el desarrollo en pacientes pediátricos, en particular, el desarrollo neurológico, incluida la función cognitiva, el titular de la autorización deberá presentar el informe final del estudio SCOUT, incluyendo datos de seguimiento

a 5 años, así como informes periódicos de seguridad. Otro de los compromisos adquiridos con la EMA es la puesta en marcha de estudios de resistencia adquirida a larotrectinib.

Debido a las limitaciones de los estudios (diseño abierto y sin comparador, que se encuentran en curso, tumores con un número limitado de pacientes, variables principales subrogadas (TRG), así como la inmadurez de los datos), y que aún persisten algunas de las incertidumbres (magnitud precisa del efecto de larotrectinib, mecanismos de resistencia primaria y secundaria a larotrectinib, dosificación en pediatría, algoritmo diagnóstico), se deben completar los estudios en marcha, para disponer de un mayor seguimiento de los pacientes que confirmen las TRG y DR. Así mismo, el titular de la autorización deberá proporcionar más datos farmacocinéticos en pediatría que permita una reevaluación de la dosis de larotrectinib en este grupo de población. Aunque los datos procedentes de la actualización de julio de 2020 parecen ir en línea con los de análisis previos, persistiendo las incertidumbres ya comentadas anteriormente.

Aunque se han recogido resultados con larotrectinib y con el tratamiento sistémico disponible para diferentes tipos de cáncer, hay que tener en cuenta que los datos no están ajustados ni pertenecen a poblaciones superponibles, por lo que no se pueden establecer comparaciones válidas y tendrían solo valor orientativo (5).

Se debe tener en cuenta que en los estudios de larotrectinib alrededor de un 40% de los pacientes son pediátricos los cuales tienen mejor pronóstico. No hay información de las variables de eficacia considerando la población adulta y la población pediátrica por separado por lo que en términos de SLP y SG, los resultados en el estudio de larotrectinib pueden verse influenciados por el ratio adulto/pediátrico.

Entrectinib, otro inhibidor selectivo de TRK, autorizado de forma condicional en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años con tumores sólidos que expresan genes de fusión *NTRK* con enfermedad localmente avanzada, metastásica, ausencia de opciones terapéuticas y que no hayan recibido otro inhibidor de *NTRK* previamente, en base al análisis agrupado de tres ensayos clínicos tipo "basket", no controlados, de fase I (ALKA y STARTRK-1) y de fase II (STARTRK-2), en los que se incluyó un total de 93 pacientes con genes de fusión de *NTRK*, 90 de ellos en el estudio STARTRK-2, 2 pacientes en el STARTRK-1 y 1 paciente en el estudio ALKA (26). La TRG fue del 63,5% (respuesta completa 6,8% y respuesta parcial 56,8%), la mediana de duración de la respuesta fue de 12,9 meses (IC95%: 9,3 - no alcanzada), con un 18,9% de los pacientes con más de un año de duración, la mediana de SLP de 11,2 meses (IC95%: 8 - 15,7) y la mediana de SG con un 30% de muertes en el corte de datos (octubre de 2018), fue 23,9 meses (IC95% 16 - no alcanzada) (26). La respuesta obtenida fue variable de acuerdo a la histología tumoral por lo que no se han podido extraer conclusiones robustas sobre la respuesta en cada una de las histologías tumorales por el bajo tamaño muestral.

En el análisis agrupado de eficacia para entrectinib no se incluyeron pacientes con tumores primarios del SNC, se realizó un análisis específico en el grupo de pacientes con afectación de SNC al inicio del estudio. Se identificaron 16 pacientes con lesiones en el SNC, 8 de ellos con enfermedad medible. En los pacientes con enfermedad medible, la respuesta intracraneal evaluada por el comité independiente se notificó en 5 pacientes (RC en 1 y RP en 4), con una tasa de respuesta objetiva del 62,5% (IC95% 24,5-91,5). La mediana de duración de la respuesta intracraneal fue de 8,0 meses y la mediana de SLP intracraneal fue de 8,9 meses. Respecto al tiempo a la progresión en SNC, no se había alcanzado la mediana en el

momento del corte de datos, ya que sólo 3 de los 74 pacientes mostraron evidencia de progresión a nivel del SNC confirmada por escáner (27). Los resultados de eficacia se limitan a una cohorte de 74 pacientes (24).

Los datos de seguridad de entrectinib proceden de 504 pacientes de 4 estudios (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 y STARTRK-NG) hasta el corte del 31 de octubre de 2018, siendo 29 de ellos pediátricos, 327 pacientes (64,9%) había suspendido el tratamiento, siendo el motivo para el 75,5% la progresión, seguido de efectos adversos en el 13,5% de los casos (26). Los efectos adversos más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: disgeusia (41,4%), fatiga (27,9%), mareos (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%), vómitos (13,5%), artralgias (12,4%), anemia (12,1%) y elevación de AST (11,0%). Los efectos adversos de grado ≥ 3 más frecuentes fueron: anemia (9,7%), ganancia de peso (7,3%), infección pulmonar (6%), disnea (5,8%), fatiga (5%) neutropenia (4,4%) y alteraciones cognitivas (4,4%). Entre los efectos adversos graves se notificaron trastornos respiratorios, infecciones, trastornos cognitivos y fracturas óseas. Hasta el 80% de los pacientes requirieron modificación de la dosis (pérdida, retraso, reducción o incremento de dosis), un 15% reducciones de dosis o modificaciones de dosis debido a efectos adversos y menos de un 4% de los pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos. El perfil de reacciones adversas fue similar al de la población adulta con algunas diferencias como la tasa de fracturas óseas que se produjo en el 21,9% de los pacientes sin contusión o mínima contusión previa, así como mayor incidencia en ganancia de peso, toxicidad hematológica, hepática, renal y ocular (26).

La autorización condicional de entrectinib está supeditada a la presentación de los datos de los estudios actualmente en curso y de los solicitados por la EMA (26).

Estudios recientes han utilizado el índice de modulación del crecimiento (GMI) para determinar si un fármaco en investigación proporciona beneficio en comparación con el último tratamiento previo que ha recibido el paciente cuando la población disponible para el estudio es muy limitada y no es posible hacer estudios comparativos (28). Se comparan resultados en un mismo paciente del fármaco actual que está recibiendo con el tratamiento previo más reciente recibido, utilizando al paciente como su propio control. El GMI es la relación entre la SLP del tratamiento actual que recibe el paciente y el tiempo hasta la progresión (TTP) de la última línea de tratamiento que ha recibido el paciente. Un $GMI \geq 1,33$ se considera un umbral de actividad clínica significativa (28). Utilizando el GMI, larotrectinib ha mostrado en un estudio exploratorio retrospectivo mejorar la SLP para la mayoría de los pacientes con tumores de fusión TRK avanzados evaluados, en comparación con el último tratamiento recibido (28). Los pacientes del estudio habían recibido ≥ 1 línea de terapia previa para la enfermedad localmente avanzada/metastásica. En los 72 pacientes analizados, la mediana de GMI fue de 2,68 (rango 0,01-48,75) y 47 (65%) pacientes tenían $GMI \geq 1,33$; además, 13/25 pacientes (52%) con $GMI < 1,33$ aún no había presentado progresión de la enfermedad con larotrectinib. La mediana de TTP en el tratamiento anterior fue de 3,0 meses (IC 95%: 2,6-4,4). La mediana de SLP con larotrectinib no se había alcanzado (HR= 0,220; IC 95 %: 0,146-0,332). Este análisis sugiere que larotrectinib mejora la SLP en pacientes con cáncer de fusión TRK en comparación con la terapia anterior (28).

Si bien, las fusiones del gen NTRK predicen el beneficio de los inhibidores TRK independientemente del tipo de tumor, la

importancia pronóstica de las fusiones del gen NTRK en un entorno pantumoral sigue sin estar clara (29). Los resultados de un estudio retrospectivo que evaluó las características y el pronóstico del cáncer de fusión de TRK en el entorno de vida real, mostraron que la SG en pacientes con NTRK tratados con tratamiento estándar fue igual, o incluso inferior a la SG de los pacientes tratados con el mismo tratamiento estándar pero sin presentar fusión NTRK, resultados en línea con la hipótesis de que NTRK es un biomarcador predictivo de respuesta a inhibidores de TRK (29). En este estudio la mediana de SG fue de 12,5 meses (IC 95%: 9,5–no alcanzado) y de 16,5 meses (IC 95 %: 12,5–22,5) en las cohortes de pacientes que presentaban fusión del gen NTRK ($n = 27$) y de tipo salvaje (NTRK *wilde-type*, $n = 107$), respectivamente (HR 1,44; IC 95%: 0,61-3,37; $p = 0,648$), diferencia no estadísticamente significativa (29). En la actualidad, no se disponen de estudios comparativos directos que permitan identificar la existencia de diferencias en la eficacia y seguridad de larotrectinib y entrectinib. A diferencia de entrectinib, que está autorizado a partir de los 12 años, la indicación de larotrectinib incluye a toda la población pediátrica independientemente de la edad. La aprobación de entrectinib en pacientes entre 12 y 18 años se basa en que el comportamiento farmacocinético se considera análogo al de la población adulta sin disponer de pacientes tratados con entrectinib en dicho rango de edad en los diferentes estudios (24). La TRG obtenida por larotrectinib es superior a la obtenida con entrectinib, así como la mediana de SLP. La población de larotrectinib presenta una mayor representación de tipos tumorales en las que en ambos fármacos han obtenido altas tasas de respuesta como en el caso de tumores del estroma gastrointestinal, carcinoma de glándula salivar análogo del carcinoma secretor de mama (MASC: mammary analogue secretory carcinoma) o sarcomas (24). La población tratada con larotrectinib incluye población pediátrica (40%) que presenta mejores datos de respuesta (5), así como menos pacientes con afectación cerebral (8% con larotrectinib según investigador y 22% con entrectinib según comité de revisión independiente) y pacientes con resección quirúrgica del tumor lo que dificulta un análisis indirecto de ambos fármacos (24). La duración de la respuesta fue cuantitativamente mayor con larotrectinib con el seguimiento disponible para ambos fármacos. La seguridad de ambos fármacos es aceptable con bajas tasas de abandono siendo los efectos adversos graves transitorios (24).

No se dispone de estudios comparativos entre larotrectinib, entrectinib y otros tratamientos dirigidos frente a tumores con genes de fusión de NTRK, ni frente al abordaje terapéutico seguido en la práctica clínica actual en cada tumor. La ausencia de ensayos clínicos controlados y la variabilidad tanto de la población como de los tipos de tumores evaluados con larotrectinib y entrectinib, impide realizar cualquier tipo de comparación indirecta y establecer si hay o no diferencias entre ellos (24).

CONCLUSIÓN

Larotrectinib es el primer inhibidor selectivo de los receptores de la tropomiosina quinasa autorizado, con una “aprobación condicional”, para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos, con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK), con una enfermedad localmente avanzada, metastásica o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactoria, en base a los resultados de datos agrupados de tres ensayos clínicos de fase I/II y II, de un solo brazo, abiertos, sin grupo control y con variables subrogadas (TRG), siendo difícil cuantificar y valorar el posible beneficio clínico de

larotrectinib en términos de SG o SLP en los diferentes tumores evaluados, y tratarse de un pool de tumores diferentes con diferentes expectativas de vidas y con algunos tipos de tumor escasamente representados. Además, el análisis agrupado presenta limitaciones por la heterogeneidad de los estudios incluidos, de diferentes fases, con diferentes variables primarias y criterios de inclusión.

Larotrectinib presentó actividad antitumoral en pacientes con cáncer con fusión de *NTRK*, con respuestas variables en función del tipo de tumor y la edad de los pacientes con TRG del 72% (24% en pacientes con tumores primarios del SNC) en el análisis agrupado de los 3 ensayos, la mediana de la DR fue de 34,5 meses y tiempo para la respuesta de 1,84 meses, en la última actualización de datos (julio 2020). En los estudios, los tumores raros con frecuencia alta de fusión del gen *NTRK* (sarcoma de partes blandas, fibrosarcoma infantil, carcinoma de glándulas salivares) presentaron TRG más elevadas (TRG $\geq 69\%$), mientras que los tumores más prevalentes con baja frecuencia de fusión del gen *NTRK* obtuvieron tasas de respuesta menores (TRG 38-64%). No obstante, dado el reducido número de pacientes reclutados, la heterogeneidad del diseño de los estudios y las características propias del tipo de estudio "basket", los resultados de larotrectinib continúan presentando algunas incertidumbres.

Un análisis *post hoc* de los resultados de larotrectinib mostró que al menos un 65% de pacientes muestra una SLP superior en 1,33 veces a la última línea previa recibida.

No se han informado respuestas en tumores sin fusión de *NTRK*, por lo que no debe utilizarse en tumores con fusión negativa.

Las reacciones adversas más frecuentes con larotrectinib (pacientes adultos y pacientes pediátricos) fueron fatiga, náuseas, tos, estreñimiento, diarrea, reacciones neurológicas (mareos, trastornos de la marcha), vómitos y elevación de las transaminasas sanguíneas (AST y ALT), que en general fueron de leves a moderadas, con baja tasa de suspensión del tratamiento por efectos adversos. Por el momento, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo con larotrectinib ni los efectos sobre el desarrollo en pacientes pediátricos. El titular de la autorización de comercialización debe presentar el informe final del estudio SCOUT con un enfoque particular en el desarrollo neurológico, incluida la función cognitiva.

En vista de que larotrectinib y entrectinib se dirigen a últimas líneas de tratamiento, donde no hay otras alternativas, y teniendo en cuenta los datos disponibles actualmente, larotrectinib podría ser una opción terapéutica en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen *NTRK*, con una enfermedad localmente avanzada, metastásica o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de otras alternativas terapéuticas de eficacia reconocida o aprobada para cada tipo de tumor. En tumores de alta incidencia pero baja frecuencia de fusión *NTRK*, con pocos pacientes incluidos en los ensayos, los escasos resultados resultan prometedores, si bien, sería preciso disponer de más datos antes de recomendar de forma generalizada su uso en terapéutica, debiendo evaluar caso por caso.

No se dispone de estudios comparativos de larotrectinib con entrectinib y otros tratamientos dirigidos frente a tumores con genes de fusión de *NTRK*, ni frente al abordaje terapéutico seguido en la práctica clínica actual en cada tumor. La ausencia de ensayos clínicos controlados y la variabilidad tanto de la población como de los tipos de tumores evaluados con larotrectinib y entrectinib, impide realizar cualquier tipo de comparación indirecta y establecer si hay o

no diferencias entre ellos. La indicación autorizada de larotrectinib engloba a toda la población pediátrica y la de entrectinib a partir de 12 años. No existe evidencia clínica que permita un uso secuencial, y este se encuentra excluido en la propia indicación.

La administración de larotrectinib se podrá realizar hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.

La presencia de una fusión de alguno de los genes *NTRK* en una muestra tumoral se debe confirmar mediante una prueba validada antes de iniciar el tratamiento con larotrectinib.

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

Dado que los resultados de eficacia y seguridad son preliminares, la aprobación condicional está supeditada a la presentación de los datos de los estudios actualmente en curso y de los solicitados por la EMA, que permitirán completar la información sobre farmacología, farmacocinética, eficacia y toxicidad.

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 VITRAKVI® (larotrectinib) en 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, metastásica o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y*
- *con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias.*

REFERENCIAS

1. Martin-Zanca D, Hughes S, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature* 319, 743-748 (1986).
2. 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.
3. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL and Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat. Commun.* 2014; 5, 4846.
4. 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>.
5. 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 octubre 2019 y enero 2022)
6. 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.

7. 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.
8. CHMP Guideline on Conditional Marketing Authorisation (EMA/CHMP/509951/2006, Rev.1 Feb 2016)
9. Ficha técnica de Vitrakvi® (larotrectinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_es.pdf. (Acceso octubre 2019).
10. 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.
11. Ficha técnica de Vitrakvi® (larotrectinib). Assessment report on the annual renewal of the conditional marketing authorisation. Procedure no.: EMEA/H/C/004919/R/0006. (Junio 2020).
12. Yoshino et al. JSCO/ESMO/ASCO/JSMO/TOS: International expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol.* 2020 Jul;31(7):861-872. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.299>
13. 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>
14. Ficha técnica de Vitrakvi® (larotrectinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191385002/FT_1191385002.pdf. (Acceso diciembre 2021).
15. Informe SEOM de Evaluación de Larotrectinib en pacientes con tumores portadores de fusiones de los genes NTRK 1, 2 o 3. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_Vitrakvi_larotrectinib.pdf
16. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA.gov (2018). FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. Retrieved from <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions-0>.
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours. Technology appraisal guidance [TA630]. Published: 27 May 2020. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta630/chapter/1-Recommendations>
18. Canadian Journal of Health Technologies (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation. Larotrectinib (Vitrakvi®). September 2021. Vol 1. Issue 9. Disponible en: https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0221%20Vitrakvi%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20KG_NA_FINAL.pdf.
19. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Vitrakvi», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG/1014/2021). (21A05235) (GU Serie Generale n.214 del 07-09-2021)
20. Regeling van de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, houdende wijziging Regeling zorgverzekering i.v.m. tijdelijke uitstroom sluis. 15-09-2021. Artikel 1. Disponible en: <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2021-40884.html>
21. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2340–66. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-229-1>.
22. European Society for Medical Oncology (ESMO). Guidelines ESMO-Magnitude of clinical benefit scale. Scorecards. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=agent&mcbs_score_cards_form%5Btsted-agent%5D=Larotrectinib. (Acceso enero 2022).
23. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol.* 2018;29(9):1895-902.
24. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Rozlytrek® (entrectinib) en tumores sólidos con fusión de genes NTRK. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>
25. Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, Sokol ES, Maund SL, Wilson TR, et al. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *npj Precis. Onc.* 5, 69 (2021). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00206-y>. Correction to: *npj Precision Oncology* <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00206-y>, published online 20 July 2021.
26. European Public Assessment Report (EPAR) de Rozlytrek® (entrectinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf
27. John T, et al. Intracranial efficacy of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumours and baseline CNS metastases, ESMO 2020.
28. Italiano A, Nanda S, Briggs A, Garcia-Foncillas J, Lassen U, Vassal G, et al. Larotrectinib versus Prior Therapies in Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Cancer: An Intra-Patient Comparative Analysis. *Cancers (Basel).* 2020 Nov 4;12(11):3246. doi: 10.3390/cancers12113246. PMID: 33158040; PMCID: PMC7692104.
29. Bazhenova L et al. TRK fusion cancer: patient characteristics and survival analysis in the Real-World setting. *Targeted Oncology* (2021). <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00815-4>. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11523-021-00815-4>.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi

Comunidad Autónoma de Andalucía

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad de Hematología y Oncología Pediátrica, la Asociación Española de Pediatría, el Foro Español de Pacientes, 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 GCPT.