

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

**INFORME DE EVALUACIÓN DE ENTRECTINIB (ROZLYTREK®)
EN TUMORES PORTADORES DE FUSIONES/TRANSLOCACIONES NTRK**

1. RESUMEN

Entrectinib es un inhibidor de tirosin kinasa con actividad contra las proteínas TRKA, B y C, codificadas por los genes NTRK 1, 2 y 3 TRKA, B y C.

Recientemente la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha concedido una aprobación condicional para su uso en cualquier tumor que presente fusiones/translocaciones de los genes mencionados, que nos sea abordable mediante cirugía con intención curativa.

Estas translocaciones suelen resultar en una proteína quimérica o de fusión que conserva el dominio tirosinkinasa de TRK. Dichas alteraciones se han identificado como verdaderos “driver” tumorales en prácticamente todo tipo de histologías aunque con una incidencia baja (1% en algunos casos). Por el contrario, se ha demostrado que pueden ser el cambio genético más habitual en algunos subtipos tumorales raros.

Dado lo infrecuente de estas dianas, los datos comunicados hasta la fecha se ciñen a un pequeño grupo de 74 pacientes recogidos en tres ensayos clínicos. Entrectinib alcanzó una tasa de respuestas objetivas del 64%, con un perfil de seguridad favorable y una tendencia a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El 26% de los casos incluidos no había recibido terapia sistémica previa.

Entrectinib posee igualmente actividad contra ROS1, por lo que ha sido también aprobado en cáncer no microcítico de pulmón con fusiones de este gen (indicación que se discute en informe de posicionamiento SEOM específico).

2. TÍTULO

“Informe posicionamiento de entrectinib en tumores portadores de fusiones/translocaciones NTRK”

3. FECHA DE EVALUACIÓN

Febrero 2021

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

4.1 DATOS CLÍNICOS

4.1.1 Indicaciones terapéuticas

Rozlytrek en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores, con tumores sólidos expresando una fusión del gen receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK),

- quienes tienen una enfermedad localmente avanzada, metastásica o donde es probable que una resección quirúrgica provoque una morbilidad severa, y
- que no han recibido previamente un inhibidor de NTRK
- quienes no tienen opciones terapéuticas satisfactorias. ¹

4.1.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Rozlytrek debe ser iniciado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Selección de pacientes

Tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK. Se requiere utilizar un método validado para la selección de pacientes con tumores con fusión positiva del gen NTRK. Se debe confirmar la positividad de la fusión del gen NTRK antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek.

Posología

Pacientes adultos

La dosis recomendada para adultos es de 600 mg de entrectinib una vez al día.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores, es de entrectinib 300 mg/m² área de superficie corporal (ASC), una vez al día (*para las especificaciones del tratamiento en población infantil, consultar ficha técnica original*).

Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Rozlytrek hasta que se observe progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Retrasos u omisiones de dosis

Si se olvida una dosis planificada de Rozlytrek, los pacientes podrán tomar esa dosis salvo que la próxima se deba tomar en las 12 horas siguientes. En caso de que se

produzcan vómitos inmediatamente después de la administración de Rozlytrek, el paciente podrá volver a tomar esa dosis.

Ajustes de la dosis

El manejo de los efectos adversos puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis, o la suspensión del tratamiento con Rozlytrek, en caso de reacciones adversas específicas (ver Tabla 3) o en función de lo que determine el prescriptor basándose en la evaluación de la seguridad o tolerancia del paciente.

En Pacientes adultos

En pacientes adultos, la dosis de Rozlytrek se puede reducir hasta 2 veces, en función de la tolerancia (ver Tabla 1). El tratamiento con Rozlytrek se suspenderá de manera permanente si el paciente no puede tolerar una dosis diaria de 200 mg.

Tabla 1: Pauta de reducción de dosis en pacientes adultos

Pauta de reducción de dosis	Nivel de dosis
Dosis recomendada	600 mg una vez al día
Primera reducción de dosis	400 mg una vez al día
Segunda reducción de dosis	200 mg una vez al día

Pacientes pediátricos

(para las especificaciones del tratamiento en población infantil, consultar ficha técnica original)

En la Tabla 2 se proporcionan recomendaciones para las modificaciones de la dosis de Rozlytrek en adultos y pacientes pediátricos en caso de reacciones adversas específicas.

Tabla 2: Modificación de la dosis recomendada para reacciones adversas a Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis
Insuficiencia cardíaca congestiva	Sintomático con actividad o esfuerzo de medio a moderado, incluso cuando está indicada la intervención (Grado 2 o 3)	● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta recuperación menor o igual a Grado 1 ● Reanudar el tratamiento con dosis reducida
	Grave con síntomas en reposo, actividad mínima o ejercicio o cuando está indicada la intervención (Grado 4)	● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta recuperación menor o igual a Grado 1 ● Reanudar el tratamiento con dosis reducida o suspender como sea clínicamente necesario
Trastornos cognitivos	Cambios intolerables, pero moderados que interfieren con las actividades de la vida diaria (Grado 2 Intolerable)	● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta que la recuperación sea menor que o igual a Grado 1 o al estado basal ● Reanudar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, como sea clínicamente necesario
	Cambios severos que limitan la actividad de la vida diaria (Grado 3)	● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta que la recuperación sea menor que o igual a Grado 1 o al estado basal ● Reanudar el tratamiento con dosis reducida
	Intervención urgente indicada para el acontecimiento (Grado 4)	● Por reacciones adversas prolongadas, graves o intolerantes, interrumpir Rozlytrek como sea clínicamente necesario

Hiperuricemia	Sintomático o Grado 4	● Iniciar con medicación que reduzca los uratos ● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta mejorar los signos y síntomas ● Reanudar el tratamiento con Rozlytrek a la misma dosis o reducida
Prolongación del intervalo QT	QTc 481 a 500 ms	● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta recuperación al estado basal ● Reanudar el tratamiento con la misma dosis
	QTc mayor de 500 ms	● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta la recuperación del intervalo QTc al estado basal ● Reanudar el tratamiento con la misma dosis si los factores que causan la prolongación QT son identificados y corregidos ● Reanudar el tratamiento con dosis reducida si otros factores que causan prolongación QT no están identificados
	Torsades de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave	● Suspender de forma permanente el tratamiento con Rozlytrek

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis
Elevación de transaminasas	Grado 3	● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta que la recuperación sea menor que o igual a Grado 1 o al estado basal ● Reanudar el tratamiento con la misma dosis si la normalización ocurre dentro de las 4 semanas ● Suspender de forma permanente si la reacción adversa no se resuelve dentro de las 4 semanas ● Reanudar el tratamiento con dosis reducida para eventos recurrentes Grado 3 que resuelven dentro de las 4 semanas
	Grado 4	● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta que la recuperación sea menor que o igual a Grado 1 o al estado basal ● Reanudar el tratamiento con dosis reducida si la resolución ocurre dentro de las 4 semanas ● Suspender de forma permanente si la reacción adversa no se resuelve dentro de las 4 semanas ● Suspender de forma permanente en los eventos recurrentes Grado 4
	ALT o AST mayor que 3 veces ULN con un aumento simultáneo de la bilirrubina total mayor que 2 veces ULN (en la ausencia de colestasis o hemólisis)	● Suspender de forma permanente Rozlytrek

Anemia o neutropenia	Grado 3 o 4	● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta que la recuperación sea menor que o igual a Grado 2 o al estado basal ● Reanudar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, si fuese clínicamente necesario
Otras reacciones adversas clínicamente relevantes	Grado 3 o 4	● Interrumpir el tratamiento con Rozlytrek hasta resolver o mejorar las reacciones adversas y recuperar o mejorar al Grado 1 o al estado basal ● Reanudar a la misma dosis o dosis reducida si se resuelve dentro de las 4 semanas ● Considerar suspender de forma permanente si las reacciones adversas no se resuelven dentro de las 4 semanas ● Suspender de forma permanente en los eventos recurrentes Grado 4

*Intensidad definida de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE) versión 4.0

Inhibidores potentes o moderados de CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A en adultos y pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores.

En adultos, si no se pueda evitar su uso concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A, se limitará a 14 días y se reducirá la dosis de Rozlytrek:

- 100 mg una vez al día, cuando se administre con inhibidores potentes de CYP3A
- 200 mg una vez al día, si se administra con inhibidores moderados de CYP3A.

Después de interrumpir el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A, se podrá reanudar la administración de Rozlytrek con la dosis utilizada antes de la administración de los inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Puede que sea necesario dejar un período de lavado para los inhibidores de CYP3A4 que tienen una semivida prolongada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia hepática

No está recomendado un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Entrectinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Entrectinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de entrectinib en niños menores de 12 años no se ha establecido. Actualmente existen datos disponibles, no se puede hacer recomendación posológica.

Forma de administración

Rozlytrek es para uso oral. Las cápsulas duras se deben tragar enteras, sin abrirlas ni disolverlas ya que el contenido de la cápsula es muy amargo. Rozlytrek se puede tomar con o sin alimentos pero no se debe tomar con pomelo o zumo de pomelo.

4.1.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

4.1.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Eficacia sobre tipos de tumor

El beneficio de Rozlytrek se ha establecido en tres ensayos clínicos de un solo grupo incluyendo una pequeña muestra de pacientes cuyos tumores tenían fusiones del gen NTRK. Se han mostrado efectos favorables de Rozlytrek basados en la tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta en un limitado número de tipos de tumores. El efecto puede ser cuantitativamente diferente, dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genómicas concomitantes. Por estas razones, Rozlytrek debe usarse,

solo si no existen otras opciones terapéuticas satisfactorias (es decir, para las que no se ha establecido el beneficio clínico, o donde dichas opciones terapéuticas se han agotado).

Trastornos cognitivos

Se han notificado trastornos cognitivos, incluyendo confusión, alteración del estado mental, deterioro de la memoria y alucinaciones, en ensayos clínicos con Rozlytrek. Los pacientes mayores de 65 años experimentaron una mayor incidencia de estos acontecimientos que los pacientes jóvenes. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de trastornos cognitivos.

En base a la gravedad de los trastornos cognitivos, el tratamiento con Rozlytrek se modificará conforme se describe en la Tabla 2.

Se informará a los pacientes de la posibilidad de que aparezcan trastornos cognitivos con el tratamiento con Rozlytrek. Se advertirá a los pacientes que en caso de que manifiesten trastornos cognitivos, no conduzcan ni manejen máquinas hasta que desaparezcan los síntomas.

Fracturas

Se han notificado fracturas en pacientes pediátricos tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos en un 21,9 % (7/32). Se han notificado fracturas de hueso en niños menores de 12 años y fueron localizadas en las extremidades inferiores (con una predilección por la cadera, fémur y tibia). En pacientes pediátricos las fracturas de huesos se produjeron con un traumatismo mínimo o sin traumatismo. Tres pacientes tuvieron más de una fractura y tres pacientes interrumpieron el tratamiento con Rozlytrek debido a una fractura. Todos los pacientes continuaron con el tratamiento de Rozlytrek y todos menos uno de los casos de fractura, se recuperaron.

Pacientes con signos o síntomas de fracturas (p.ej. dolor, alteración de la marcha, cambios en la movilidad, deformidad) deben evaluarse de inmediato.

Hiperuricemia

Se ha observado hiperuricemia en pacientes tratados con entrectinib. Los niveles séricos de ácido úrico se deben evaluar antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek y periódicamente durante el tratamiento. Los pacientes deben ser controlados para detectar los signos y síntomas de hiperuricemia. El tratamiento con medicamentos hipouricemiantes debe iniciarse según esté indicado clínicamente y Rozlytrek debe interrumpirse por signos y síntomas de hiperuricemia. La dosis de Rozlytrek se modificará en base a la gravedad como se describe en la Tabla 2.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en los ensayos clínicos con Rozlytrek. Estas reacciones se observaron en pacientes con o sin antecedentes de cardiopatías y se resolvieron con la administración de diuréticos y/o reducción de la dosis o interrupción del tratamiento con Rozlytrek.

En pacientes con síntomas o riesgos conocidos de ICC, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) debe ser evaluada antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek. Los pacientes que reciben Rozlytrek deben ser controlados minuciosamente y los que presenten signos y síntomas clínicos de ICC, incluyendo disnea o edema, deben ser evaluados y tratados según esté indicado clínicamente.

En función de la gravedad de la ICC, el tratamiento con Rozlytrek se modificará conforme se describe en la Tabla 2.

Prolongación del intervalo QTc

Se ha observado prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos.

Se debe evitar el uso de Rozlytrek en pacientes con un estado basal del intervalo QTc más largo que 450 ms, en pacientes con síndrome QTc largo congénito y en pacientes que reciban medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

Rozlytrek se debe evitar en pacientes con un desequilibrio en los electrolitos o una enfermedad cardíaca significativa, incluyendo un infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho y bradiarritmias. Si en opinión de un médico prescriptor, los potenciales beneficios de Rozlytrek en un paciente con cualquiera de estas afecciones superan los riesgos potenciales, se debe realizar un seguimiento adicional y se debe considerar consultar a un especialista.

Se recomienda realizar un ECG y monitorización de electrolitos en el estado basal y tras 1 mes de tratamiento con Rozlytrek. También se recomiendan de forma periódica monitorización de ECGs y electrolitos según se indique clínicamente durante el tratamiento con Rozlytrek.

En función de la gravedad de la prolongación de QTc, el tratamiento con Rozlytrek se modificará conforme se describe en la Tabla 2.

Mujeres en edad fértil

Rozlytrek puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y hasta 5 semanas después de la administración de la última dosis de Rozlytrek. Los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con Rozlytrek y durante los tres meses posteriores a la última dosis.

Interacciones medicamentosas

La administración concomitante de Rozlytrek con un inhibidor potente o moderado del CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de entrectinib, lo cual puede aumentar la frecuencia o la gravedad de las reacciones adversas. En pacientes adultos y pediátricos de 12 años y mayores, se debe evitar la administración concomitante de Rozlytrek con un inhibidor potente o moderado del CYP3A. En pacientes adultos, si la administración concomitante es inevitable, se debe reducir la dosis de Rozlytrek.

Evitar el pomelo y los productos de pomelo durante el tratamiento con Rozlytrek.

La administración concomitante de Rozlytrek con un inductor potente o moderado del CYP3A o gp-P disminuye las concentraciones plasmáticas de entrectinib, lo cual puede reducir la eficacia de Rozlytrek, y se debe evitar.

Intolerancia a la lactosa

Rozlytrek contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa total o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.1.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de entrectinib en otros medicamentos

Efecto de entrectinib con sustratos de CYP entrectinib es un inhibidor débil del CYP3A4. La administración concomitante de entrectinib 600 mg una vez al día con midazolam oral (un sustrato sensible del CYP3A) en pacientes aumentó el AUC de midazolam en un 50 % pero redujo la C max de midazolam en un 21%. Se recomienda precaución cuando se administra entrectinib junto con sustratos sensibles a CYP3A4 con estrecho margen terapéutico (e.j., cisaprida, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, tacrolimus, alfentanilo y sirolimus), debido al riesgo aumentado de reacciones adversas a medicamentos.

Efecto de entrectinib con sustratos de gp-P Los datos in vitro indican que entrectinib tiene potencial inhibitorio de la glucoproteína-P (gp-P).

La administración concomitante de una sola dosis de 600 mg de entrectinib con digoxina (un sustrato sensible de la gp-P) aumentó la C max de la digoxina en un 28% y el AUC en un 18%. La eliminación renal de digoxina fue similar con la administración de digoxina sola y conjuntamente con entrectinib, lo que indica que el efecto de entrectinib en la eliminación renal de digoxina es mínimo.

El efecto de entrectinib en la absorción de digoxina no se considera clínicamente relevante, pero se desconoce si el efecto de entrectinib puede ser mayor en otros sustratos orales de gp-P más sensibles como el dabigatrán etexilato.

Efecto de entrectinib con sustratos de BCRP Se observó una inhibición de BCRP en estudios in vitro . La relevancia clínica de esta inhibición es desconocida, pero se recomienda precaución cuando son administrados sustratos orales sensibles de BCRP (e.j., metotrexato, mitoxantrona, topotecan, lapatinib) de forma concomitante con entrectinib, debido al riesgo de absorción aumentada.

Efecto de entrectinib con otros sustratos transportadores Los datos in vitro indican que entrectinib tiene un potencial inhibitorio débil del polipéptido orgánico transportador de aniones (OATP)1B1. La relevancia clínica de esta inhibición es desconocida, pero se recomienda precaución cuando sustratos orales sensibles OATP1B1 (e.j. atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina, repaglinida, bosentán) son administrados de forma concomitante con entrectinib, debido al riesgo de absorción aumentada.

Efecto de entrectinib con sustratos de enzimas reguladoras del PXR Los estudios in vitro indican que entrectinib puede inducir a las enzimas reguladas de receptor pregnano X (PXR) (por ejemplo, la familia CYP2C y UGT). La administración concomitante de entrectinib con sustratos CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19 (por ejemplo, repaglinida, warfarina, tolbutamida u omeprazol) puede disminuir su exposición.

Anticonceptivos orales Actualmente se desconoce si entrectinib puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Por lo tanto, se recomienda a las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales de acción sistémica que empleen además un método barrera.

Efectos de otros medicamentos en entrectinib

Basándose en los datos in vitro, CYP3A4 es la enzima predominante que interviene en el metabolismo de entrectinib y la formación de su principal metabolito activo M5.

Efecto de los inductores de CYP3A o gp-P sobre entrectinib La administración concomitante de múltiples dosis orales de rifampicina, un potente inductor de CYP3A, con una única dosis oral de entrectinib redujo el AUC_{inf} de entrectinib en un 77% y la C_{max} en un 56%.

Se debe evitar la administración concomitante de entrectinib con inductores de CYP3A/gp-P (incluyendo, aunque no exclusivamente, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina, hierba de San Juan – *Hypericum perforatum*, apalutamida, ritonavir).

Efecto de los inhibidores de CYP3A o gp-P sobre entrectinib La administración concomitante de itraconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, con una sola dosis oral de entrectinib aumentó el AUC_{inf} en 600% y la C_{max} en 173%.

La administración concomitante de inhibidores potentes y moderados de CYP3A (incluyendo, aunque no limitado a ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, pomelo o naranjas de Sevilla) se debe evitar. Si no se puede evitar su uso concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4, se requiere un ajuste de dosis de entrectinib.

Aunque no se espera un efecto marcado de los medicamentos inhibidores de la gp-P sobre la farmacocinética de entrectinib, se recomienda precaución cuando el tratamiento de entrectinib sea concomitante con inhibidores potentes o moderados de la gp-P (p.ej. verapamilo, nifedipina, felodipina, fluvoxamina, paroxetina) debido al riesgo de aumento a la exposición de entrectinib.

Efecto de medicamentos que aumentan el pH gástrico sobre entrectinib La administración concomitante de un inhibidor de la bomba de protones (IBP), lansoprazol, con una sola dosis de 600 mg de entrectinib redujo el AUC en 25% y la C_{max} en 23%.

No se requiere un ajuste de dosis cuando entrectinib se administra de forma concomitante con IBPs u otros medicamentos que aumentan el pH gástrico (p. ej., antagonistas de los receptores H₂ o antiácidos).

4.1.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / medidas anticonceptivas en mujeres y hombres

Se realizarán pruebas de embarazo supervisadas médicamente en las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek.

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 5 semanas después de la administración de la última dosis de Rozlytrek. Actualmente se desconoce si entrectinib puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales de acción sistémica (ver sección 4.5). Por lo tanto, se recomienda a las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales de acción sistémica que empleen además un método barrera.

Los varones con pareja femenina en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 3 meses después de la administración de la última dosis de Rozlytrek.

Embarazo No hay datos disponibles sobre el uso de entrectinib en mujeres embarazadas. Basándose en estudios en animales y en su mecanismo de acción, entrectinib puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas.

Rozlytrek no está recomendado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos.

Se debe informar a las mujeres que reciben Rozlytrek sobre el posible daño para el feto y que, en caso de embarazo, se pongan en contacto con su médico.

Lactancia

Se desconoce si entrectinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede descartar el riesgo para los lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Rozlytrek.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales para evaluar el efecto de entrectinib.

4.1.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Rozlytrek tiene una influencia moderada en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si manifiestan reacciones adversas cognitivas, síncope, visión borrosa o mareo durante el tratamiento con Rozlytrek, hasta que desaparezcan los síntomas.

4.1.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los acontecimientos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron cansancio, estreñimiento, disgeusia, edema, mareo, diarrea, náuseas, disestesia, disnea, anemia, aumento de peso, aumento de creatinina en sangre, dolor, trastornos cognitivos, vómitos, tos y pirexia. Los acontecimientos adversos graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron infección pulmonar (5,2%), disfonía (4,6%), trastorno cognitivo (3,8%) y derrame pleural (2,4%). La suspensión permanente debida a una reacción adversa se produjo en el 4,4% de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 5 y 6 se resumen las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek en tres ensayos clínicos en adultos (ALKA, STARTRK- 1, STARKTRK-2) y un ensayo clínico en pacientes pediátricos (STARTRK-NG). La mediana de la duración de exposición fue de 5,5 meses.²

Las reacciones adversas al medicamento se presentan de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a

< 1/100), raras (de $\geq 1/10.000$ a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000). Dentro de cada clase, las reacciones adversas se presentan en frecuencia decreciente.

Tabla 3: Reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (N=504)

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Categoría de frecuencia (todos los grados)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección pulmonar ¹	13,1	Muy frecuente	6,0*
	Infecciones del tracto urinario	12,7	Muy frecuente	2,6
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Anemia	28,2	Muy frecuente	9,7
	Neutropenia ²	11,3	Muy frecuente	4,4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso	26,4	Muy frecuente	7,3
	Disminución del apetito	11,9	Muy frecuente	0,2
	Hiperuricemia	9,1	Frecuente	1,8
	Deshidratación	7,9	Frecuente	1,0
	Síndrome de lisis tumoral	0,2	Poco frecuente	0,2*
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	42,3	Muy frecuente	0,4
	Mareo ³	39,7	Muy frecuente	1,2
	Disestesia ⁴	29,0	Muy frecuente	0,2
	Trastornos cognitivos ⁵	24,2	Muy frecuente	4,4
	Dolor de cabeza	17,5	Muy frecuente	1,0
	Neuropatía periférica sensorial ⁶	15,7	Muy frecuente	1,0
	Ataxia ⁷	15,7	Muy frecuente	0,8
	Trastornos del sueño ⁸	13,5	Muy frecuente	0,4
	Trastornos del estado de ánimo ⁹	9,1	Frecuente	0,6
	Síncope ¹⁰	4,6	Frecuente	3,0
Trastornos oculares	Visión borrosa ¹⁰	11,9	Muy frecuente	0,4
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca congestiva ¹¹	3,0	Frecuente	2,2
	Prolongación de QTc en el electrocardiograma	2,0	Frecuente	0,6
Trastornos vasculares	Hipotensión ¹²	16,5	Muy frecuente	2,4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	27,0	Muy frecuente	5,8*
	Tos	21,4	Muy frecuente	0,6
	Derrame pleural	6,9	Frecuente	2,8
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	42,9	Muy frecuente	0,4
	Diarrea	33,5	Muy frecuente	2,6
	Náuseas	32,1	Muy frecuente	0,8
	Vómitos	23,2	Muy frecuente	1,2
	Dolor abdominal	11,1	Muy frecuente	0,6
	Disfagia	10,1	Muy frecuente	0,4
Trastornos hepatobiliares	Aumento de AST	17,5	Muy frecuente	3,6
	Aumento de ALT	16,1	Muy frecuente	3,4

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Categoría de frecuencia (todos los grados)	Grado ≥ 3 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea ¹³	11,5	Muy frecuente	1,4
	Reacción de fotosensibilidad	2,8	Frecuente	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	19,6	Muy frecuente	0,6
	Artralgia	19,0	Muy frecuente	0,6
	Debilidad muscular	12,3	Muy frecuente	1,2
	Fracturas ¹⁴	6,2	Frecuente	2,4
Trastornos renales y urinarios	Aumento de creatinina en sangre	25,4	Muy frecuente	0,6
	Retención urinaria ¹⁵	10,9	Muy frecuente	0,6
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio ¹⁶	45,0	Muy frecuente	5,0
	Edema ¹⁷	37,3	Muy frecuente	1,4
	Dolor ¹⁸	24,4	Muy frecuente	1,6
	Pirexia	20,0	Muy frecuente	0,8

* Grado 3 a 5, incluyendo a reacciones adversas mortales (incluye 2 reacciones de neumonía, 2 reacciones de disnea, y 1 reacción de síndrome de lisis tumoral).

¹ Infección pulmonar (bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio superior)

² Neutropenia (neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido)

³ Mareo (mareo, vértigo, mareo postural)

⁴ Disestesia (parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia)

⁵ Trastornos cognitivos (trastorno cognitivo, estado confusional, déficit de atención, disfunción de la memoria, amnesia, cambios en el estado mental, alucinaciones, delirio, "alucinaciones visuales" y trastorno mental)

⁶ Neuropatía periférica sensorial (neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensorial)

⁷ Ataxia (ataxia, trastorno del equilibrio, alteración de la marcha)

⁸ Trastornos del sueño (hipersomnio, insomnio, alteraciones del sueño, somnolencia)

⁹ Trastorno del estado de ánimo (ansiedad, labilidad afectiva, trastorno afectivo, agitación, estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico, estado de ánimo alterado, cambios de humor, irritabilidad, depresión, trastorno depresivo persistente, retraso psicomotor)

¹⁰ Visión borrosa (diplopía, visión borrosa, disfunción visual)

¹¹ Insuficiencia cardíaca congestiva (insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular derecha crónica, disminución de la fracción de eyección, edema pulmonar)

¹² Hipotensión (hipotensión, hipotensión ortostática)

¹³ Erupción cutánea (erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción eritematosa, erupción papular)

¹⁴ Fracturas (fractura de tobillo, fractura de cuello femoral, fractura de fémur, fractura de peroné, fractura de pie, fractura, fractura de húmero, fractura de mandíbula, fractura de extremidad inferior, fractura patológica, fractura de costilla, fractura de compresión vertebral, fractura de columna vertebral, fractura por estrés, fractura de tibia, fractura de muñeca)

¹⁵ Retención urinaria (retención urinaria, incontinencia urinaria, vacilación urinaria, alteraciones en la micción, urgencia miccional)

¹⁶ Fatiga (fatiga, astenia)

¹⁷ Edema (edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica)

¹⁸ Dolor (dolor de espalda, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades)

Tabla 4: Reacciones adversas registradas en pacientes pediátricos tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Adolescentes¹ (N=7)	Todos los pacientes pediátricos (N=32)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente		Infecciones del tracto urinario (18,8%), Infección pulmonar (12,5%)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuente	Anemia (57,1%), Neutropenia (42,9%)	Anemia (59,4%), Neutropenia (43,8%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Aumento de peso (57,1%), Disminución del apetito (14,3%)	Aumento de peso (50%), Disminución del apetito (31,3%), Deshidratación (25%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia (42,9%), Disestesia (28,6%), Trastornos del estado de ánimo (28,6%), Trastornos cognitivos (14,3%), Dolor de cabeza (14,3%), Síncope (14,3%), Neuropatía periférica sensorial (14,3%), Trastornos del sueño (14,3%)	Dolor de cabeza (31,3%), Disgeusia (21,9%), Trastornos del estado de ánimo (28,1%), Ataxia (15,6%), Trastornos del sueño (13,3%), Mareo (12,5%), Neuropatía periférica sensorial (12,5%)
Trastornos oculares	Muy frecuente	Visión borrosa (14,3%)	
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipotensión (14,3%)	Hipotensión (18,8%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Disnea (28,6%), Tos (28,6%)	Disnea (18,8%), Tos (50%), Derrame pleural (12,5%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas (71,4%), Dolor abdominal (28,6%), Estreñimiento (28,6%)	Náuseas (46,9%), Dolor abdominal (28,1%), Estreñimiento (43,8%), Vómitos (34,4%), Diarrea (37,5%)
Trastornos hepato biliares	Muy frecuente	Aumento de AST (57,1%), Aumento de ALT (42,9%)	AST increased (50%), ALT increased (50%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente		Erupción cutánea (25%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Artralgia (14,3%), Mialgia (14,3%)	Fracturas (21,9%)
	Muy frecuente	Debilidad muscular (28,6%)	Debilidad muscular (18,8%)
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	Aumento de creatinina en sangre (57,1%)	Aumento de creatinina en sangre (43,8%), Retención urinaria (21,9%)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Adolescentes ¹ (N=7)	Todos los pacientes pediátricos (N=32)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Cansancio (42,9%), Dolor (57,1%), Pirexia (57,1%)	Cansancio (43,8%), Dolor (46,9%), Pirexia (56,3%), Edema (18,8%)
% se refiere a todos los grados			
¹ Adolescentes (12 a <18 años): Grado ≥3 reacciones reportadas fueron neutropenia y dolor de cabeza			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos cognitivos

Se notificaron diversos síntomas cognitivos en los ensayos clínicos (ver sección 4.4). Estos incluyeron acontecimientos notificados como trastornos cognitivos (6,3%), estado confusional (7,3%), trastorno de atención (3,8%), deterioro de la memoria (4,2%), amnesia (2,8%), cambios del estado mental (1,2%), alucinaciones (1,0%), delirio (0,8%), alucinaciones visuales (0,4%) y trastorno mental (0,2%). Se notificaron trastornos cognitivos de Grado 3 en el 4,4% de los pacientes. En pacientes adultos que tenían afectación en el sistema nervioso central (SNC) al inicio, estas reacciones adversas fueron más frecuentes (29,7%) en comparación con los que no presentaban afectación en el SNC (23,1%). La mediana de tiempo de aparición de trastornos cognitivos fue de 0,92 meses.

Fracturas

Un 5,3% (25/475) de los pacientes adultos y un 21,8% (7/32) de los pacientes pediátricos experimentaron fracturas. En adultos, se produjeron algunas fracturas en el contexto de una caída u otro traumatismo en el área afectada, mientras que en pacientes pediátricos todas las fracturas ocurrieron con un traumatismo mínimo o sin traumatismo. En general, hubo una evaluación inadecuada del tumor con afectación en el sitio de la fractura; sin embargo, se informaron anomalías radiológicas posiblemente indicativas de afectación tumoral en algunos pacientes adultos. En 2 pacientes pediátricos, se produjeron fractura bilateral del cuello femoral. Tanto en pacientes adultos como pediátricos, la mayoría de las fracturas fueron de cadera o de otras extremidades inferiores (por ejemplo, diáfisis femoral o tibial). Ningún paciente suspendió Rozlytrek debido a las fracturas.

En pacientes adultos, algunas fracturas ocurrieron en el contexto de una caída u traumatismo que afectó al área. La mediana de tiempo hasta la fractura fue de 3,4 meses en adultos (rango: 0,26 meses a 18,5 meses). Rozlytrek fue interrumpido en un 36% de adultos que experimentaron fracturas. En pacientes pediátricos todas las fracturas ocurrieron en pacientes con un traumatismo mínimo o sin traumatismo. Se notificaron un total de 11 reacciones adversas de fracturas en 7 pacientes pediátricos. La mediana de tiempo hasta la fractura en pacientes pediátricos fue de 4,3 meses (rango; 2,46 meses a 7,39 meses). Rozlytrek fue interrumpido en un 42,9% (3/7) de los pacientes pediátricos que experimentaron fracturas. Tres de estas fracturas fueron Grado 2 y 4 fueron de Grado 3. Tres de las fracturas Grado 3 fueron graves. No hubo informes de afectación tumoral en el sitio de la fractura. Se recuperaron todos menos un evento de fractura.

Ataxia

Ataxia (incluidos eventos de ataxia, trastorno del equilibrio, y alteraciones de la marcha) fue notificada en el 15,7% de los pacientes. La mediana de tiempo de aparición de ataxia fue de 0,4 meses (rango: 0,03 meses a 28,19 meses) y la mediana de duración fue de 0,7 meses (rango 0,03 meses a 11,99 meses). La mayoría de los pacientes (67,1%) se recuperaron de la reacción adversa de ataxia. Las reacciones adversas relacionadas con ataxia se observaron con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (23,8%) en comparación con pacientes menores de 65 años de edad (12,8%).

Síncope

Fue notificado síncope en el 4,6% de los pacientes. En algunos pacientes, se notificó síncope con hipotensión concurrente, deshidratación o prolongación del intervalo QTc y en otros pacientes no se notificaron otras afecciones relacionadas concurrentes.

Prolongación del intervalo QTc

De entre los 504 pacientes que recibieron entrectinib en los ensayos clínicos, 17 pacientes (4,0%) con al menos una evaluación por ECG en el seguimiento, experimentaron una prolongación del intervalo QTcF de >60 ms después de iniciar el tratamiento con entrectinib, y 12 pacientes (2,8%) tuvieron un intervalo QTcF de $\geq$ 500 ms.

Neuropatía periférica sensorial

Se notificó neuropatía periférica sensorial en el 15,7% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta aparición fue de 0,49 meses (rango 0,03 meses a 20,93 meses) y la mediana de duración fue de 0,8 meses (rango: 0,07 meses a 6,01 meses). La mayoría de los pacientes (55,7%) se recuperaron de la neuropatía periférica.

Trastornos oculares

Se notificó de trastornos oculares en los ensayos clínicos incluyendo visión borrosa (8,5%), diplopía (2,6%) y discapacidad visual (1,6%). La mediana del tiempo hasta aparición de los trastornos oculares fue de 1,9 meses (rango: 0,03 meses a 21,59 meses). La mediana de duración del trastorno ocular fue de 1 mes (rango 0,03 meses a 14,49 meses). La mayoría de los pacientes (61,7%) se recuperaron de los efectos adversos de trastorno ocular.

Población pediátrica

El perfil de seguridad global de Rozlytrek en la población pediátrica es similar al perfil de seguridad en adultos.

Pacientes de edad avanzada

De entre los 504 pacientes que recibieron entrectinib en los ensayos clínicos, 130 pacientes (25,8%) tenían 65 años o más y 34 pacientes (6,7%) tenían 75 años o más. El perfil de seguridad de entrectinib en pacientes de edad avanzada es similar al perfil de seguridad observado en pacientes menores de 65 años. En pacientes de edad avanzada se observaron reacciones adversas más frecuentemente en comparación con pacientes menores de 65 años, y fueron mareo (48,5% vs 36,6%), aumento de creatinina en sangre (31,5% vs 23,3%) e hipotensión (21,5% vs 14,7%), ataxia (23,8% vs 12,8%).

4.2. Propiedades farmacológicas

En este apartado se resumen las características del fármaco más relevantes desde el punto de vista de su manejo clínico (datos de eficacia e implicaciones sobre farmacodinámica de posibles comorbilidades del paciente).

Para una descripción detallada de las variable farmacocinéticas y datos preclínicos, se recomienda consultar la ficha técnica original.

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_es.pdf)

4.2.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:

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

Mecanismo de acción

Entrectinib es un inhibidor de los receptores de la tropomiosina tirosina quinasa TRKA, TRKB y TRKC (codificadas por los genes del receptor de tirosina quinasa neurotrófico [NTRK] NTRK1, NTRK2 y NTRK3, respectivamente), el protooncogen de la proteína tirosina quinasa ROS (ROS1) y la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), con valores de IC₅₀ de 0,1 a 2 nM. El principal metabolito activo de entrectinib, M5, mostró una potencia y actividad similares in vitro contra TRK, ROS1 y ALK.

Las proteínas de fusión que incluyen los dominios de las quinasas TRK, ROS1 o ALK ejercen su potencial tumorigénico mediante la hiperactivación de las vías de señalización descendentes, lo que da lugar a una proliferación celular ilimitada.

Entrectinib demostró la inhibición in vitro e in vivo de líneas celulares de cáncer derivadas de múltiples tipos de tumores incluidos tumores subcutáneos e intracraneales, que albergan genes de fusión NTRK, ROS1 y ALK.

Tratamientos previos con otros medicamentos que inhiben las mismas quinasas pueden conferir resistencia a entrectinib.

Las mutaciones de resistencia en el dominio quinasa TRK identificadas después de la interrupción de entrectinib incluyen NTRK1 (G595R, G667C) y NTRK3 (G623R, G623E y G623K).

Las mutaciones de resistencia en el dominio de quinasa ROS1 identificadas después de la interrupción de entrectinib incluyen G2032R, F2004C y F2004I.

Se desconocen las causas moleculares de la resistencia primaria a entrectinib. Por lo tanto, no se sabe si la presencia de un conductor oncogénico concomitante además de una fusión de genes NTRK afecta la eficacia de la inhibición de TRK.

Eficacia clínica y seguridad

Tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK

Eficacia en pacientes adultos La eficacia de Rozlyrek fue evaluada en un subgrupo integrado de pacientes adultos con tumores sólidos no resecables o metastásicos con una fusión del gen NTRK reclutados en uno de los tres ensayos clínicos multicéntricos, abiertos de un solo grupo (ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2). Para ser incluido en el subgrupo integrado de pacientes se requirió haber confirmado los tumores sólidos con

fusión positiva del gen NTRK, con enfermedad medible según el criterio de evaluación para tumores sólidos (RECIST) V1.1; presentar al menos 6 meses de seguimiento tras la primera dosis de Rozlytrek y no haber recibido terapia previa con un inhibidor TRK (cuando se conocieron pacientes con un conductor de mutaciones concomitante se excluyeron). Pacientes con tumor primario del SNC, fueron evaluados por separado y usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Neurooncología (RANO). Los pacientes recibieron Rozlytrek 600 mg por vía oral una vez al día hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

Las variables principales de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR), evaluadas por un grupo de revisión central independiente, Blinded Independent Central Review (BICR) de acuerdo con RECIST v1.1.

La eficacia fue evaluada en 74 pacientes adultos con tumores sólidos con fusión de un gen NTRK reclutados en estos ensayos clínicos. Las características basales demográficas y de la enfermedad fueron las siguientes: varones (47,3%), mediana de edad 57 años (rango 21 años a 83 años), 35% y 14,9% fueron mayores de 65 años y mayores de 75 años respectivamente, caucásicos (70%), asiáticos (17,6%), hispanos o latinos (5,5%) y sin antecedentes de tabaquismo (59,7 %). El estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) basal era 0 (40,5%), 1 (45,9%) o 2 (13,5%). La mayoría de los pacientes (97,3%) presentaba enfermedad metastásica [las localizaciones más frecuentes eran pulmón (60,8%), ganglios linfáticos (52,7%) y cerebro (25,7%)], el 2,7% de los pacientes presentaba enfermedad localmente avanzada. EL 86,5% de los pacientes habían recibido tratamiento previo para su tumor incluyendo, intervención quirúrgica (82,4%), radioterapia (63,5%), quimioterapia (81,1%) y el 26% no había recibido tratamientos sistémicos previos para la enfermedad metastásica. Los cánceres más comunes fueron sarcoma (21,6%), cáncer de pulmón (17,6%), tumores de las glándulas salivales (17,6%), cáncer de tiroides (9,5%), cáncer colorrectal (9,5%), y cáncer de mama (8,1%). La mayoría de los pacientes (97,3%) presentaron una fusión del gen NTRK detectado mediante secuenciación de última generación (next-generation sequencing [NGS]) y un 2,7% presentaron una fusión del gen NTRK detectado mediante pruebas basadas en ácidos nucleicos. La mediana global de la duración del seguimiento desde la recepción de la primera dosis fue de 14,2 meses.

Los resultados de eficacia de los pacientes con tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Eficacia general, de acuerdo con BICR, en pacientes adultos con tumores sólidos con fusión del gen NTRK positiva

Variable de eficacia	Rozlytrek N=74
Variables principales (evaluadas por BICR ; RECIST 1.1)	
La tasa de respuesta objetiva Número de respuestas TRO (%) (IC 95%)	47/74 63,5% (51,5, 74,4)
Respuesta completa, n (%)	5 (6,8%)
Respuesta parcial, n (%)	42 (56,8%)
Duración de la respuesta Número (%) de pacientes con eventos Mediana, meses (IC 95%)	21/47 (44,7%) 12,9 (9,3, NE)
Respuesta (%) de 6 meses de duración (IC 95%)	71% (58, 85)
Respuesta (%) de 9 meses de duración (IC 95%)	65% (51, 80)
Respuesta (%) de 12 meses de duración (IC 95%)	55% (39, 72)
NE= no estimable. Intervalos de confianza (IC) calculados de acuerdo con el método de Clopper-Pearson. *Mediana y percentiles basados en estimaciones Kaplan-Meier	

La tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta por tipo de tumor en pacientes adultos con tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK se presenta a continuación en la Tabla 6.

Tabla 6: Eficacia por tipo de tumor, en pacientes adultos con tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK

Tipo de tumor	Pacientes (N=74)	TRO		DR
		n (%)	IC 95%	Rango (meses)
Sarcoma	16	9 (56,3)	(29,9, 80,3)	2,8, 15,1
Cáncer de pulmón no microcítico	13	9 (69,2)	(38,6, 90,9)	1,4*, 25,9*
Glándulas salivares (MASC)	13	12 (92,3)	(64,0, 99,8)	2,8, 22,1*
Cáncer de mama (secretor)	4	4 (100)	(39,8, 100)	5,5, 20,2*
Cáncer de mama (no secretor)	2	ND, RP	NA	4,2
Cáncer de tiroides	7	3 (42,9)	(9,9, 81,6)	5,6, 10,9*
Cáncer colorrectal	7	2 (28,6)	(3,7, 71)	7,9*, 15,2
Tumores neuroendocrinos	4	2 (50,0)	(6,8, 93,2)	1,9*, 9,2*
Cáncer pancreático	3	2 (66,7)	(9,4, 99,2)	7,1, 12,9
Cáncer de ovario	1	No RC / PE	NA	26,0*
Cáncer endometrial	1	RP	NA	26,0*
Colangiocarcinoma	1	RP	NA	9,3
Cáncer gastrointestinal (otros)	1	RP	NA	5,6*
Neuroblastoma	1	ND	NA	NA
*Censurado TRO: Tasa de Respuesta Objetiva; DR: Duración de la Respuesta; MASC: carcinoma secretor análogo de la mama; NA: no aplicable debido al pequeño número o a la falta de respuesta RC: Respuesta completa; RP: Respuesta Parcial; PE: Progresión de la enfermedad; ND: No disponible				

Debido a la rareza de los cánceres con fusión positiva del gen NTRK, se estudiaron los pacientes a lo largo de múltiples tipos de tumores con un número limitado de pacientes en algunos de ellos, lo que causó incertidumbre en la TRO estimada por tipo de tumor. La TRO en la población total puede no reflejar la respuesta esperada en un tumor específico.

La TRO en 30 pacientes que tenían una amplia caracterización molecular antes del tratamiento con Rozlytrek fue de 56,7% [37,4, 74,5]; de estos, la TRO en 24 pacientes que

tenían otras alteraciones genómicas además de la fusión del gen NTRK fue de 50% [29,1, 70,9] y la TRO en 6 pacientes sin otras alteraciones genómicas fue de 83,3% [35,9, 99,6].

Respuesta intracraneal

Una evaluación por BICR, identificó un subgrupo de 16 pacientes adultos con metástasis en el SNC al inicio del estudio, incluidos 8 pacientes con lesiones medibles en el SNC. La respuesta intracraneal evaluado por BICR según RECIST v1.1 se notificaron en 5 de estos 8 pacientes (RC 1 y RP 4), con una TRO de 62,5% (IC 95% 24,5, 91,5) y una DR de NE (5,0, ND). Cuatro de estos 8 pacientes habían recibido radioterapia intracraneal en el cerebro dentro de los 2 meses anteriores al inicio del tratamiento con Rozlytrek.

Tumor primario del SNC

En los tres ensayos clínicos, siete pacientes adultos con tumores primarios del SNC fueron tratados con Rozlytrek, con un seguimiento mínimo de 6 meses. Uno de los siete pacientes alcanzó una respuesta objetiva evaluada por BICR de acuerdo con RANO.

Eficacia en pacientes pediátricos

La eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos de 12 años y mayores se basó en la extrapolación de datos obtenidos en tres ensayos clínicos abiertos, de un solo grupo en pacientes adultos con tumores sólidos que albergan una fusión de genes NTRK (ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2), y en datos de eficacia y farmacocinética en pacientes pediátricos reclutados en el estudio STARTRK-NG. La mejor respuesta global evaluada por BICR en 5 pacientes pediátricos (todos los pacientes tenían menos de 12 años y más de 6 meses de seguimiento; 3 pacientes tuvieron tumores sólidos y 2 pacientes tuvieron tumores primarios en el SNC) mostraron 2 respuestas completas (glioblastoma epiteloide y fibrosarcoma infantil) y 3 respuestas parciales (glioma de alto grado, fibrosarcoma infantil y melanoma metastásico). Las respuestas en 4 de los 5 pacientes pediátricos estaban en curso en el momento del corte de datos.

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto se actualizará cuando sea necesario.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Rozlytrek en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión positiva del gen NTRK (ver sección 4.2 para obtener información sobre uso pediátrico).

4.2.2 Propiedades farmacocinéticas

En el presente informe se resumen las características del fármaco más relevantes desde el punto de vista de su manejo clínico (datos de eficacia e implicaciones sobre farmacodinámica de posibles comorbilidades del paciente).

Para una descripción detallada de las variable farmacocinéticas y datos preclínicos, se recomienda consultar la ficha técnica original.

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_es.pdf)

Población de edad avanzada

No se observaron diferencias en la exposición a entrectinib en pacientes mayores de 65 años y adultos más jóvenes, basándose en el análisis farmacocinético.

Insuficiencia renal

Las cantidades de entrectinib y del metabolito activo M5 que se excretan inalteradas por la orina son insignificantes (~3 % de la dosis), lo que indica que el aclaramiento renal tiene una contribución menor en la eliminación de entrectinib. Basado en análisis farmacocinéticos poblacionales, la farmacocinética de entrectinib no resulta afectada significativamente por la insuficiencia renal. El impacto de la insuficiencia renal severa en la farmacocinética de entrectinib es desconocido.

Insuficiencia hepática

Puesto que la eliminación de entrectinib tiene lugar principalmente a través del metabolismo hepático, la insuficiencia hepática puede aumentar la concentración plasmática de entrectinib y/o su principal metabolito activo M5. Hay datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de entrectinib en función de la insuficiencia hepática leve. Se desconoce el impacto de la insuficiencia hepática moderada a grave en la farmacocinética de entrectinib.

Efectos de la edad, peso corporal, raza y género

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de entrectinib en función de la edad (4 años a 86 años), sexo, raza (asiático, blanco y negro) y peso corporal (32 a 130 kg).

4.2.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad en estudios de dosis repetida

Se observaron toxicidades en el SNC (convulsiones, marcha anormal, temblores) relacionadas con entrectinib en estudios de dosis repetidas en ratas y perros adultos, y en ratas juveniles a $\geq 0,2$ veces la exposición humana para la C max a la dosis recomendada, y toxicidades para piel (costras / llagas) y disminución en los parámetros de conteo de glóbulos rojos (RBC) a $\geq 0,1$ veces la exposición humana para la AUC a la dosis recomendada. En ratas y perros adultos, se observaron efectos en el hígado (aumento de ALT y necrosis hepatocelular) a $\geq 0,6$ veces la exposición humana para la AUC a la dosis recomendada. En perros, también se observó diarrea a $\geq 0,1$ veces la exposición humana para la AUC a la dosis recomendada y prolongación es del intervalo QT / QTc a $\geq 0,1$ veces la exposición humana para la C max a la dosis recomendada.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

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

De acuerdo con el sistema de clasificación de ESMO versión 1.1, la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS) de entrectinib fue evaluado dentro de la categoría 3 (fármacos con estudios con un único brazo en enfermedades huérfanas o necesidades

médicas no cubiertas en los que el objetivo primario fue la tasa de respuestas o la supervivencia libre de progresión). La puntuación que alcanzó fue de 3 (el máximo posible en dicha categoría) en la valoración preliminar y también de 3 (sobre una escala de 3 grados) en la valoración definitiva (en la que se incluyen datos de toxicidad y calidad de vida).³

(<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-209-1>)

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

a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

La eficacia de Rozlytrek fue evaluada en un subgrupo integrado de pacientes adultos con tumores sólidos no resecables o metastásicos con una fusión del gen NTRK reclutados en uno de los tres ensayos clínicos multicéntricos, abiertos de un solo grupo (ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2). Los casos se consideraron elegibles si presentaban fusión positiva del gen NTRK y enfermedad medible mediante criterios RECIST o RANO (para tumores del SNC).

Las variables principales de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR), evaluadas por un grupo de revisión central independiente, (BICR, del inglés Blinded Independent Central Review) de acuerdo con RECIST v1.1.

Las características basales fueron las siguientes: varones (47,3%), mediana de edad 57 años (rango 21 años a 83 años), 35% y 14,9% fueron mayores de 65 años y mayores de 75 años respectivamente, caucásicos (70%), asiáticos (17,6%), hispanos o latinos (5,5%) y sin antecedentes de tabaquismo (59,7 %). El estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) basal era 0 (40,5%), 1 (45,9%) o 2 (13,5%). La mayoría de los pacientes (97,3%) presentaba enfermedad metastásica y el 2,7% enfermedad localmente avanzada. EL 86,5% de los pacientes habían recibido tratamiento previo para su tumor incluyendo, intervención quirúrgica (82,4%), radioterapia (63,5%), quimioterapia (81,1%) y el 26% no había recibido tratamientos sistémicos previos para la enfermedad metastásica. Los cánceres más comunes fueron sarcoma (21,6%), cáncer de pulmón (17,6%), tumores de las glándulas salivales (17,6%), cáncer de tiroides (9,5%), cáncer colorrectal (9,5%), y cáncer de mama (8,1%).

Los resultados de eficacia se resumen en una tasa de respuestas objetivas del 63'5% (CI95 51'5-74'4%) es decir, 47 de los 74 pacientes. Dos alcanzaron una respuesta completa y 45 una respuesta parcial.

Aunque se trata de una población relativamente pequeña y de estudios sin brazo comparador, la selección molecular fue adecuada y permitió la evaluación conjunta de los casos de tres ensayos clínicos, que presentaban un diseño y características similares. Al tomar la tasa de respuestas como objetivo primario, el que la evaluación fuera hecha por un comité independiente aporta un punto de calidad importante.

Las fusiones de los genes NTRK son extremadamente raras, por lo que la metodología se considera adecuada.

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

En ESMO 2020 se comunicaron en forma de poster los resultados de los estudios de calidad de vida llevados a cabo durante los tres ensayos clínicos con entrectinib ya referenciados.⁴

Todos los pacientes completaron la escala general EORTC QLQ-C30, así como los módulos específicos para pacientes con cáncer de pulmón QLQ-LC13 y para carcinoma neuroendocrino colorrectal (eQLQ-CR29).

En los tres casos las puntuaciones basales se mantuvieron o mejoraron a lo largo del tratamiento, confirmando el beneficio clínico con el fármaco.

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

De momento no se dispone de revisiones sistemáticas ni metanálisis, sin embargo, al haber obtenido una aprobación condicionada, es un requisito obligatorio que se notifiquen resultados maduros en el futuro.

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

Las translocaciones/fusiones de los genes NTRK 1,2,3 son “drivers” oncogénicos bien conocidos. Aunque su frecuencia es baja, se han desarrollado múltiples estudios in vitro así como ensayos clínicos que apoyan de forma clara la utilidad de inhibir esta diana.

Es importante destacar que otras alteraciones, como la presencia de mutaciones puntuales, no son marcadores adecuados.

Igualmente, la detección de sobreexpresión proteica mediante técnicas de inmunohistoquímica, tampoco se considera marcador adecuado para prescribir este fármaco. Sin embargo, se ha propuesto como forma de screening rápido de pacientes candidatos a estudios moleculares específicos (es decir, aquellos con una tinción positiva tendrán más probabilidades de ser portadores de translocaciones/fusiones de los genes NTRK).

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

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

Dado que dichas fusiones pueden presentarse en tumores infrecuentes con escasas opciones terapéuticas, puede considerarse como de primera elección en dichos casos.

En tumores frecuentes también puede considerarse como una línea precoz dado que los tumores portadores de estas alteraciones suelen ser “adictos” a las mismas.

Sin embargo se han descrito resistencias primarias y secundarias. De hecho, solo el 26% de los casos incluidos en los ensayos que han dado lugar a la aprobación del fármaco, no

habían recibido terapia sistémica previa.

Ejemplos de mutaciones de resistencia, son las mutaciones en el dominio quinasa TRK identificadas después de la interrupción de entrectinib que incluyen NTRK1 (G595R, G667C) y NTRK3 (G623R, G623E y G623K).⁵

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones FDA

El 15 de agosto 2019 la FDA concedió a entrectinib una indicación “agnóstica” (no restringida a un tipo histológico tumoral) para tumores con fusiones de cualquiera de los genes NTRK y que no presentaran ninguna de las mutaciones de resistencia descritas.⁶

El 31 de julio de 2020 la EMA concedió una “aprobación condicionada” para la misma indicación.

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

b. Guías de práctica clínica internacionales

En la última actualización de las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), se incluye la opción de tratamiento con entrectinib 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.

Ni las guías ESMO ni SEOM recogen la opción de tratamiento con entrectinib en este momento.

Recientemente Annals of Oncology ha publicado un documento de consenso entre varias sociedades científicas abordando el manejo agnóstico de tumores NTRK y avalando el empleo de este tipo de inhibidores.⁷

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general

Entrectinib alcanzó una tasa de respuestas en población adulta del 63’5%, siendo aún inmaduros los datos de supervivencia (tanto libre de progresión como global).

Entrectinib viene a cubrir una necesidad médica solo parcialmente cubierta (existe un único fármaco con aprobación previa en esta indicación), al ofrecer una terapia con una relevante tasa de respuestas no solo en tumores infrecuentes sino en una subpoblación muy específica de los tumores frecuentes, caracterizados por la presencia de fusiones NTRK.⁸

Por tanto, representa una oportunidad terapéutica con claro interés clínico, siendo fundamental haber demostrado la presencia de dichas fusiones mediante métodos

validados dado que ni la sobreexpresión de la proteína ni la presencia de mutaciones puntuales serían dianas adecuadas.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

Se han definido una serie de efectos adversos de interés (fracturas, prolongación del intervalo QTc y alteraciones oculares) entre los que destacan los que afectan al sistema nervioso (trastornos cognitivos, síncope o neuropatía periférica). Estos últimos podrían ser “efectos de clase” y derivarse de la conocida implicación de NTRK en el desarrollo del sistema nervioso.⁹

Sin embargo, la suspensión permanente debida a una reacción adversa se produjo solo en un 4,4% de los pacientes en ensayo.

Por tanto, el balance beneficio/toxicidad se considera positivo, siendo importante recordar que el número de pacientes incluidos en el actual análisis de seguridad es limitado, por lo que el médico que emplee entrectinib deberá estar atento a su potencial aparición.

c. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

Entrectinib solo está indicado en tumores que presenten fusiones de los genes NTRK 1,2 o 3 que codifican para las proteínas TRKA, TRKB y TRKC.

Sin embargo, se han descrito mutaciones de resistencia cuya presencia afectaría a la eficacia del fármaco.

Aunque empieza a conocerse cómo la activación de vías de señalización alternativas podría también disminuir su eficacia en algunos casos, aún es difícil implementar este conocimiento en la práctica.¹⁰

Otras alteraciones como la presencia de mutaciones puntuales en NTRK o la sobreexpresión de la proteína (medida mediante inmunohistoquímica) no son métodos adecuados para establecer la indicación del fármaco.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

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

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

Aunque no se ha realizado una evaluación formal sobre estos puntos, la tasa de respuestas y el beneficio clínico alcanzado por el fármaco así como el impacto positivo en calidad de vida hacen pensar que podría tener un efecto beneficioso en dichos aspectos.

- c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte

No se han comunicado estudios formales sobre farmacoeconomía con entrectinib. El medicamento no precisa tratamiento específico de soporte y, aunque la ficha técnica no recogió datos en relación a los recursos de hospitalización, dado el perfil favorable de toxicidad, es previsible que el impacto en este punto no sea significativo.

- d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

Partiendo de la previsión de casos de cáncer en España hecha por la SEOM para 2021, y que cifra en unas 276.239 las personas que desarrollarán esta enfermedad, así como la presencia (aproximada) de fusiones de NTRK en el 1% de los cánceres frecuentes, podemos establecer que unos 2700 casos podrían beneficiarse del tratamiento con entrectinib en nuestro país.¹¹

Igualmente, es importante recordar que en algunos tumores infrecuentes la incidencia de estas alteraciones es mucho mayor, siendo las alternativas terapéuticas muy limitadas.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

Los datos actuales sobre entrectinib se limitan a una pequeña cohorte de 74 pacientes tratados en tres ensayos clínicos diferentes. Por tanto, la aprobación obtenida por el fármaco es condicional, precisándose resultados maduros sobre su eficacia y perfil de seguridad en un número mayor de pacientes.

6. CONCLUSIONES

En conclusión, entrectinib es un inhibidor de tirosín quinasa aprobado para el tratamiento de tumores que presenten fusiones de los genes NTRK 1,2 o 3.

Dichas fusiones son muy infrecuentes pero pueden darse prácticamente en cualquier histología. Igualmente existen tumores raros en los que la incidencia de estas alteraciones es habitual (p.ej en el carcinoma secretor análogo mamario).

Aunque la eficacia solo se ha estudiado en una cohorte de 74 pacientes procedentes de tres ensayos clínicos diferentes, la tasa de respuestas objetivas alcanzó el 64%.

Los datos de seguridad se basan en un número mayor de casos (algo superior a 500) procedentes de estudios que exploraron la actividad de fármaco frente a otras dianas. En general, fue excepcional la suspensión del tratamiento por efectos secundarios aunque se han descrito eventos de especial interés como la presencia de fracturas o efectos relacionados con el sistema nervioso (trastornos cognitivos o neuropatía periférica). Estos últimos podrían considerarse efectos de clase, habiéndose descrito en otros inhibidores de NTRK.

7. RECOMENDACIONES FINALES

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

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor ha recibido honorarios en los siguientes conceptos:

- Fondos para investigación de Pfizer, AstraZeneca, Roche, Astellas, Takeda, BMS, Pierre Fabre, Rainier and, Gammamabs

- Ponencias: Astellas, Janssen, Pfizer, BMS, IPSEN, Roche, Clovis, AstraZeneca, Tesaro, Amgen, MSD, Novartis and, Pierre Fabre

9. BIBLIOGRAFÍA

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_es.pdf

² Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):271-282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):e70. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):e341. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Aug;21(8):e372. PMID: 31838007; PMCID: PMC7461630.

³ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-209-1>

⁴ Conley AP, Demetri GD, Doebele RC et al. *Annals of Oncology*. Volume 31 Supplement 4S245-S1216. Abstract Book of the ESMO Virtual Congress 2020 19-21 september/16-18 October 2020

⁵ Somwar R, Hofmann NE, Smith B, Odintsov I, Vojnic M, Linkov I, Tam A, Khodos I, Mattar MS, de Stanchina E, Flynn D, Ladanyi M, Drilon A, Shinde U, Davare MA. NTRK kinase domain mutations in cancer variably impact sensitivity to type I and type II inhibitors. *Commun Biol.* 2020 Dec 16;3(1):776. doi: 10.1038/s42003-020-01508-w. PMID: 33328556; PMCID: PMC7745027.

⁶ Marcus L, Donoghue M, Aungst S, et al. FDA Approval Summary: Entrectinib for the Treatment of NTRK gene Fusion Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2020 Sep 23. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2771. Epub ahead of print. PMID: 32967940.

⁷ Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, 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.

⁸ Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. *Ann Oncol.* 2019 Nov;30 Suppl 8:viii23-viii30. doi: 10.1093/annonc/mdz282. Epub 2019 Dec 24. PMID: 32223935.

⁹ Amatu A, Sartore-Bianchi A, Bencardino K, et al. Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer. *Ann Oncol.* 2019 Nov;30 Suppl 8:viii5-viii15. doi: 10.1093/annonc/mdz383. Epub 2019 Dec 24. PMID: 32223939.

¹⁰ Vaishnavi A, Scherzer MT, Kinsey CG, et al. Inhibition of MEK1/2 Forestalls the Onset of Acquired Resistance to Entrectinib in Multiple Models of NTRK1-Driven Cancer. *Cell Rep.* 2020 Aug 4;32(5):107994. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107994. PMID: 32755586; PMCID: PMC7478141.

¹¹ https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf