

Entrektinib – tumor-agnostická léčba penetrující do centrálního nervového systému s prokázanou účinností i u pediatrické populace

Goněk R.

Masarykův onkologický ústav, Brno

Entrektinib (Rozlytrek/Roche) je multikinázový inhibitor:

- tropomyozinových tyrozinkinázových receptorů TRK A/B/C (kódovaných geny neurotrofního tyrozinkinázového receptoru *NTRK 1, 2*, resp. 3),
- protoonkogenu tyrozinkinázového receptoru ROS (*ROS1*) a
- anaplastické lymfomové kinázy (ALK) [1].

Fúzní proteiny obsahující TRK, *ROS1* nebo ALK kinázové domény přispívají k potenciální tvorbě nádorů hyperaktivací downstreamových signálních drah s následnou neregulovanou buněčnou proliferací. Entrektinib inhibuje *in vitro* i *in vivo* linie nádorových buněk pocházejících z několika typů nádorů, včetně subkutánních a intrakraniálních nádorů, s fúzí genů *NTRK*, *ROS1* a *ALK* [1].

Entrektinib je v monoterapii indikován k léčbě dospělých i pediatrických pacientů od 12 let se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* s lokálně pokročilým, neresekovatelným anebo metastazujícím onemocněním, kteří nebyli dosud léčeni inhibitorem *NTRK* a pro něž neexistuje jiná vhodná možnost léčby. Před zahájením léčby entrektinibem v dané indikaci musí být prokázána pozitivita na fúzi genu *NTRK*. [1]

Dále je entrektinib v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s *ROS1*-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez předchozí léčby inhibitory *ROS1*. Před zahájením léčby entrektinibem v dané indikaci musí být prokázána pozitivita na *ROS1* [1].

Účinnost u solidních nádorů s fúzí genu *NTRK*, včetně intrakraniální odpovědi

U dospělých pacientů byla účinnost entrektinibu hodnocena ve společné podskupině 74 nemocných s neresekovatelnými nebo metastazujícími solidními nádory s fúzí genu *NTRK* zařazených do jedné ze tří multicentrických, jednoramenných, otevřených klinických studií ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2. Většina z nich (97,3 %) měla metastazující onemocnění – nejčastěji do plic, mízních uzlin a mozku. Nejčastějšími typy nádorů byly sarkom (21,6 %), karcinom plic (17,6 %), karcinom slinných žláz (17,6 %), karcinom štítné žlázy (9,5 %), kolorektální karcinom (9,5 %) a karcinom prsu (8,1 %). Fúze genu *NTRK* byla prokázána pomocí sekvenování nové generace (NGS) u většiny pacientů (97,3 %) a pomocí jiných vyšetření na bázi nukleové kyseliny u 2,7 % pacientů.

Pacienti užívali entrektinib 600 mg p.o. 1× denně do nepříjemné toxicity nebo progresu onemocnění. Celkový medián trvání sledování od podání první dávky byl 14,2 měsíce.

Primárními cílovými parametry účinnosti byly míra objektivní odpovědi (ORR) a trvání odpovědi (DOR) hodnocené zaslepenou nezávislou centrální komisí (BICR) podle kritérií RECIST 1.1. Objektivní odpovědi (OR) dosáhlo 63,5 % pacientů, u 6,8 % šlo o kompletní odpověď a u 56,8 % o částečnou odpověď. Medián DOR činil 12,9 měsíce [1,2].

Z 30 pacientů s širokou molekulární charakteristikou nádoru dosáhlo OR 56,7 %, přičemž z 24 pacientů, kteří měli i jiné genomové změny kromě fúze genu

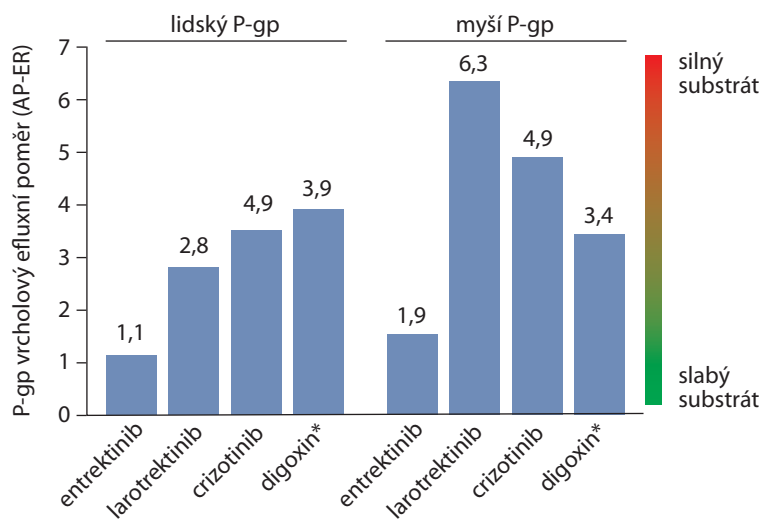
NTRK, dosáhlo OR 50 % a z 6 pacientů bez jiných genomových změn 83,3 % [1,2].

V aktualizované souhrnné analýze [3] přednesené v průběhu konference Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO'20) byly zveřejněny výsledky entrektinibu u pacientů z výše uvedených studií podle primární přítomnosti metastáz v CNS. U pacientů bez metastáz v CNS při vstupu do studie činila dosažená BICR ORR 65,5 % a medián BICR DOR u respondentů na léčbu dosáhl 12,9 měsíce (95% CI 9,3 měsíce – nelze hodnotit). U pacientů s primárně přítomnými metastázami v CNS ($n = 19$ podle nezávislého centrálního hodnocení) činila dosažená BICR ORR 57,9 % a medián BICR DOR u respondentů na léčbu 6 měsíců (95% CI 4,2 měsíce – nelze hodnotit) [3].

Průkaz účinnosti u pediatrických pacientů

Účinnost entrektinibu u pediatrických pacientů starších 12 let byla stanovena z extrapolace dat ze tří výše uvedených studií (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2) a z údajů od pediatrických pacientů zařazených do studie STARTRK-NG fáze I/II. Výsledky aktualizované analýzy byly prezentovány v průběhu kongresu ASCO'20 [4].

Do analýzy bylo zahrnuto 35 léčených pacientů ve věku od 4,9 měsíce do 20 let (medián 7 let věku), u nichž BICR posuzovala dosažení kompletní odpovědi (CR), částečné odpovědi (PR), stabilního onemocnění (SD) nebo progresu onemocnění (PD) podle kritérií Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) pro nádory CNS, kritérií RECIST 1.1 pro



In vitro vrcholový efluxní poměr entrectinibu, larotrectinibu a crizotinibu v buňkách stabilně transfektovaných lidským nebo myším P-gp.

* Digoxin byl užít jako srovnávací substrát P-gp *in vitro* pro kontrolu testu.

P-gp – P-glykoprotein

Graf 1. Interakce inhibitorů tyrozinkinázy s P-glykoproteinem jako základ schopnosti penetrace do centrálního nervového systému [6].

solidní nádory nebo podle Curieho skóre pro neuroblastomy.

Rozdělení pacientů podle typů nádoru a přítomnosti fúze genu *NTRK* bylo:

- neuroblastom: 15 pacientů bez fúzí;
- primární nádor CNS: 11 pacientů s fúzí;
- extrakraniální solidní nádor: 9 pacientů s fúzí i bez nich.

Míra objektivních léčebných odpovědí BICR ORR (definovaná jako celkový počet CR a PR) při léčbě entrectinibem u pacientů s fúzí genu *NTRK* dosáhla 76 % (13 ze 17 pacientů), z toho v případě primárních nádorů CNS 70 % (7/10) a v případě extrakraniálních solidních nádorů 86 % (6/7). Medián BICR DOR zatím nebyl dosažen (95% CI 14,3 měsíce – nelze hodnotit), ke dni analýzy bylo 16 pacientů s nádory s fúzí genu *NTRK* naživu a 9 z nich stále na léčbě [4].

Účinnost u ROS1-pozitivního NSCLC

Účinnost entrectinibu 600 mg p.o. 1× denně byla hodnocena ve společné podskupině pacientů s ROS1-pozitivním metastazujícím nemalobuněčným

karcinomem plic (NSCLC) zařazených do jedné ze tří již uváděných studií (ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2). Podmínkou zařazení byl histologický průkaz rekurentního nebo metastazujícího ROS1-pozitivního NSCLC, výkonnostní stav ECOG ≤ 2, měřitelné onemocnění podle kritérií RECIST 1.1, sledování ≥ 6 měsíců a absence předchozí léčby inhibitorem ROS1. Všichni pacienti absolvovali výchozí vyšetření lézí v CNS [1,5].

Primárními cílovými parametry účinnosti byly ORR a DOR hodnocené BICR podle kritérií RECIST 1.1. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly dobu přežití bez progresu onemocnění (PFS), celkové přežití (OS) a u pacientů s výchozími metastázami v CNS také intrakraniální IC-ORR a IC-DOR (rovněž stanovené pomocí BICR podle kritérií RECIST 1.1).

Účinnost byla hodnocena u 161 pacientů s ROS1-pozitivním NSCLC, většina z nich (98,1 %) měla metastazující onemocnění – nejčastěji do mízních uzlin (69,6 %), plic (50,3 %) a mozku (32,9 %), lokálně pokročilé onemocnění mělo pak 1,9 % pacientů. Z celkového počtu zařazených pacientů 37,3 % neabsolvo-

valo žádnou předchozí linii systémové léčby kvůli metastazujícímu onemocnění. Pozitivita ROS1 byla stanovena pomocí NGS u 83 % pacientů, pomocí fluorescenční *in situ* hybridizace u 9 % pacientů a pomocí „real-time“ PCR u 8 % pacientů. Celkový medián trvání sledování od první dávky byl 15,8 měsíce [1,5].

Pacienti s ROS1-pozitivním NSCLC s hodnotitelnou účinností léčby entrectinibem s minimálně 12měsíčním sledováním (n = 94) měli BICR ORR 73,4 %, medián BICR DOR činil 16,5 měsíce (95% CI 14,6–28,6 měsíce) a medián PFS 16,8 měsíce (95% CI: 12–21,4 měsíce) [1,5].

Intrakraniální odpověď

Podle hodnocení BICR měla podskupina 46 pacientů s ROS1-pozitivním NSCLC výchozí metastázy v CNS, a to včetně 24 pacientů s měřitelnými metastázami v CNS. Intrakraniální odpověď hodnocená pomocí BICR podle kritérií RECIST 1.1 byla hlášena u 19 z těchto 24 pacientů (3× CR a 16× PR) při dosažení míry ORR 79,2 %. Podíl pacientů s DOR ≥ 6 měsíců činil 76 %, s DOR ≥ 9 měsíců 62 % a s DOR ≥ 12 měsíců 55 %. Devět z těchto 24 pacientů absolvovalo intrakraniální radioterapii mozku během 2 měsíců před zahájením léčby entrectinibem [1].

Průchod hematoencefalickou bariérou jako jedinečný parametr v celé lékové skupině

Mezi vážné limity léčby metastáz v CNS exprimujících *ROS1* či fúzí genu *NTRK* patří skutečnost, že užívané tyrozinkinázové inhibitory (crizotinib, larotrectinib) jsou silnými substráty P-glykoproteinu (P-gp), klíčového efluxního transportéru hematoencefalické bariéry. U metastáz v CNS tedy nelze dosáhnout dostatečné míry expozice.

Entrectinib, který patří do téže skupiny léků, je jen slabým substrátem P-gp, proto je schopen přestupovat do mozku a dosáhnout zde dostatečných terapeutických koncentrací [6].

Dosavadní studie hodnotící penetraci CNS entrectinibem neměly jednoznačné výsledky, zejména z důvodů diskrepancí v experimentech týkajících se interakce P-gp s distribucí účinné látky v mozku. Recentní studie [6] použila nový model

tzv. apikálního efluxního poměru (AP-ER) ke stanovení míry interakce P-gp s entrektinibem, crizotinibem i larotrek-
tinibem *in vitro* na buňkách nadměrně
exprimujících P-gp. Na rozdíl od klasic-
kého efluxního poměru založeného na
oboustranném prostupu porovnává
tato metoda jednosměrný průnik přes
membránu s funkčním a vyřazeným
P-gp, čímž se víc blíží fyziologickým pod-
mínkám. Penetrace každé z uvedených
účinných látek do CNS byla zjišťována
na zvířecích modelech, studovány byly
vzorky plazmy, mozkové tkáně a mozko-
míšního moku potkanů po předcho-
zím i.v. podání léku. Volná koncentrace
v mozku byla určena pomocí testů va-
zebné kinetiky lipidových buněčných
membrán a experimenty *ex vivo*. Proti-
nádorová aktivita entrektinibu byla hod-
nocena v klinicky relevantních podmín-
kách intrakraniálního nádoru na myším
modelu [6].

Entrektinib vykazoval nižší AP-ER než
crizotinib a larotrek-
tinib (graf 1). I když
po 6 hod nebylo v mozku zvířecích mo-
delů dosaženo stabilní expozice, en-
trektinib vykazoval v ustáleném stavu
příznivější poměr koncentrace v mozko-
míšním moku k volné plazmatické kon-
centraci než crizotinib a larotrek-
tinib [6].

Použití ukazatele AP-ER bylo valido-
váno experimentem *in vivo* – léčba en-
trektinibem vedla k silné inhibici aktivity
nádoru a k jednoznačnému přínosu ve
prospěch přežití v klinicky relevantních
podmínkách intrakraniálního nádoru na
myším modelu. Entrektinib jako slabý
substrát P-gp může dostatečně působit
na metastázy v CNS. To je plně v souladu
s jeho předchozí pozorovanou preklinic-
kou a klinickou účinností [6].

Shrnutí bezpečnostního profilu

Jako nejčastější nežádoucí účinky ($\geq 20\%$) léčby entrektinibem jsou udávány
únava, zácpa, porucha chuti, otok, zá-
vrť, průjem, nauzea, porucha čítí, duš-
nost, anémie, zvýšení tělesné hmotnosti,
zvýšení kreatininu v krvi, bolest, kogni-
tivní poruchy, zvracení, kašel a horečka.
Nejčastějšími závažnými nežádoucími
účinky ($\geq 2\%$) byly ve studiích plicní in-
fekce (5,2 %), dušnost (4,6 %), kogni-
tivní porucha (3,8 %) a pleurální výpo-
tek (2,4 %). K trvalému ukončení léčby
kvůli nežádoucímu účinku došlo u 4,4 %
pacientů [1].

Doporučená dávka entrektinibu pro
dospělé pacienty je 600 mg 1× denně,
pro pediatrické pacienty od 12 let
300 mg/m² 1× denně [1].

Léčba entrektinibem by měla probí-
hat do progresu onemocnění nebo do
nepříjemné toxicity. Léčba nežádoucích
účinků může vyžadovat dočasné vysa-
zení, snížení dávky nebo ukončení léčby.
Entrektinib podléhá dalšímu sledování
za účelem rychlého získání případných
nových informací o bezpečnosti [1].

Literatura

1. SPC přípravku Rozlytrek. [online]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200731148534/anx_148534_cs.pdf.
2. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrektinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 271–282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
3. Rolfo CD, De Braud FG, Doebele RC et al. Efficacy and safety of entrektinib in patients (pts) with NTRK-fusion positive (NTRK-fp) solid tumors: An updated integrated analysis. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3605?af=R.
4. Desai AV, Robinson GW, Basu EM et al. Updated entrek-
tinib data in children and adolescents with recurrent or
refractory solid tumors, including primary CNS tumors.
[online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.107.
5. Drilon A, Siena S et al. Entrektinib in ROS1 fusion-
positive non-small-cell lung cancer: integrated anal-
ysis of three phase 1–2 trials. [online]. Available from:
[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/arti-
cle/PIIS1470-2045\(19\)30690-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30690-4/fulltext)
6. Fischer H, Ullah M, de la Cruz CC et al. Entrektinib,
a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differ-
entiation from other inhibitors in its class due to weak in-
teraction with P-glycoprotein. *Neuro-Oncol* 2020; 22(6):
819–829. doi: 10.1093/neuonc/noaa052.

ROZLYTREK[®] ▼

entrectinib

NOVINKA

NYNÍ SCHVÁLEN V EU¹



ROS1
pozitivní
NSCLC

ROZLYTREK[®]

První schválená terapie
pro obě indikace

NTRK
fúzně
pozitivní
nádory



s prokázanou systémovou a intrakraniální účinností
včetně pacientů s přítomností CNS metastáz.²⁻⁶

Zkrácená informace o přípravku

▼ **ROZLYTREK 100 mg tvrdé tobolky, ROZLYTREK 200 mg tvrdé tobolky. Účinná látka:** entrectinib **Indikace:** Přípravek Rozlytrek je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů od 12 let se solidními nádory s fúzí genu neurotrofinního tyrosinkinázového receptoru (*NTRK*), kteří mají onemocnění, které je lokálně pokročilé, metastazující nebo kde chirurgická resekce může vyústit v závažnou morbiditu, kteří neobdrželi předchozí léčbu inhibitory *NTRK* a kteří nemají jiné vhodné možnosti léčby. Přípravek Rozlytrek je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s *ROS1*-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez předchozí léčby inhibitory *ROS1*. **Dávkování:** Doporučená dávka pro dospělé je 600 mg entrectinibu jednou denně. Doporučená dávka entrectinibu pro pediatrické pacienty od 12 let je 300 mg/m² plochy povrchu těla (BSA) jednou denně. Léčba nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné vysazení, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Rozlytrek v případě stanovených nežádoucích účinků. Doporučení pro úpravy dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Doporučuje se pokračovat v léčbě přípravkem Rozlytrek do progresse onemocnění nebo nepříjemné toxicity. **Způsob podání:** Přípravek Rozlytrek je určen k perorálnímu podání. Tvrdé tobolky mají být polykány celé a nesmí být otvírány ani rozpouštěny, protože obsah tobolky je velmi hořký. Přípravek Rozlytrek lze užívat nezávisle na jídle, nemá se ale užívat spolu s grapefrutem ani grapefruitovou šťávou. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** V rámci klinických studií přípravku Rozlytrek byly hlášeny kognitivní poruchy (včetně zmatenosti, změn psychiky, zhoršení paměti a halucinací), případy městnavého srdečního selhání a případy prodloužení intervalu QTc. Pacienti mají být informováni o možnosti kognitivních změn při léčbě přípravkem Rozlytrek. U pacientů s příznaky nebo známými rizikovými faktory městnavého srdečního selhání je před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek třeba zhodnotit ejekční frakci levé komory. Pacienti s výchozím intervalem QTc delším než 450 ms, pacienti s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QTc a pacienti užívající léčivé přípravky prokazatelně prodlužující interval QTc nemají přípravek Rozlytrek užívat. V klinických studiích byly u některých pediatrických pacientů léčených přípravkem Rozlytrek hlášeny fraktury. Pacienti se známkami nebo příznaky fraktur (např. bolest, porucha chůze, porucha hybnosti, deformace) je třeba neprodleně vyšetřit. U pacientů léčených entrectinibem byla pozorována hyperurikémie. Před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek a pravidelně během léčby mají být vyšetřeny hladiny kyseliny močové v séru. Přípravek Rozlytrek má být použit pouze tehdy, pokud nejsou jiné vhodné možnosti léčby. Podrobné informace týkající se jednotlivých upozornění a doporučení pro léčbu naleznete v SPC. **Klinicky významné interakce:** Souběžné podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A zvyšuje koncentrace entrectinibu v plazmě a tím může zvyšovat četnost nebo závažnost nežádoucích účinků. U dospělých i pediatrických pacientů od 12 let je třeba se vyvarovat souběžného podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) byly únava, zácpa, porucha chuti, otok, závrať, průjem, nauzea, porucha čítl, dušnost, anémie, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení kreatininu v krvi, bolest, kognitivní poruchy, zvracení, kašel a horečka. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky ($\geq 2\%$) byly plicní infekce (5,2 %), dušnost (4,6 %), kognitivní porucha (3,8 %) a pleurální výpotek (2,4 %). **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Rozlytrek se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Pacientky užívající přípravek Rozlytrek mají být poučeny o možném riziku pro plod. Pacientky mají být poučeny, že se v případě otěhotnění mají obrátit na lékaře. Není známo, zda se entrectinib a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Rozlytrek přerušeno. **Balení přípravku:** Rozlytrek 100 (200) mg tvrdé tobolky v HDPE lahvičkách obsahujících 30 (90) tvrdých tobolek. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační čísla:** EU/1/20/1460/001, EU/1/20/1460/002 **Poslední revize textu:** 31.7.2020 **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další podmínky viz www.sukl.cz.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadoucici-ucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Rozlytrek, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.



Reference: 1. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Data on file. 2. SPC Rozlytrek. 3. De Braud F et al., ESMO 2019, Poster Discussion #1488PD; Ann Oncol 2019; 30 (suppl_5): v602-v660. 10.1093/annonc/mdz260. 4. Doebele RC et al., Lancet Oncol 2020; 21(2): 271-282. 5. Drilon A et al., Lancet Oncol 2020; 21(2): 261-270. 6. Rolfo CD et al., ASCO 2020; J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 3605).

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F,
Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8,
tel.: +420 220 382 111, www.roche.cz