

We are **1**ders



Mantenimiento y aceleración de la investigación sobre el cáncer ROS1+

1 DE MARZO DE 2021

The **ROS1**ders

The ROS1ders, Inc.
1721 Eastern Avenue, Suite 19
Sacramento, CA 95864
916-382-8544
info@theros1ders.org
theros1ders.org

The ROS1ders extiende su más sincero agradecimiento a los siguientes contribuyentes clave de este informe.

Médicos, investigadores y defensores de pacientes de cáncer ROS1

| | |
|--|---|
| Dr. Upal Basu Roy, Máster en Salud Pública (facilitador) Fundación LUNGeivity | Dra. Jessica Jiyeong Lin Hospital General de Massachusetts |
| Dr. Ross Camidge Universidad de Colorado | Dra. Christine Lovly Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt |
| Dra. Monika Davare Universidad de Salud y Ciencias de Oregón | Dra. Caroline McCoach Universidad de California - San Francisco |
| Dr. Robert Doebele Rain Therapeutics | Dra. Amy Moore (facilitadora) Fundación GO2 para el Cáncer de Pulmón |
| Dr. Alexander Drilon Centro Oncológico Memorial Sloan Kettering | Dra. Erin Schenk Universidad de Colorado |
| Dr. Rafal Dziadziuszko Universidad Médica de Gdańsk | Dr. Jüergen Wolf Hospital Universitario de Colonia |

Miembros de The ROS1ders

| | |
|---|---------------------------------|
| Lysa Buonanno, BSRS (EE. UU.) | Dr. Linc Sonenshein (EE. UU.) |
| Janet Freeman-Daily, Máster en Ingeniería (EE. UU.) | Tori Tomalia (EE. UU.) |
| Lisa Goldman, JD (EE. UU.) | Dr. Geert Vanderweyer (Bélgica) |
| Lillian Leigh, JD (Australia) | Sr. D. Steve Weiss (EE. UU.) |
| Dra. Renee Parker (EE. UU.) | Jeff Wynne (EE. UU.) |
| Baerbel Soehlke (Alemania) | |

Autores de este informe

Dr. Upal Basu Roy
Janet Freeman-Daily, Máster en Ingeniería
Dra. Amy Moore
Wendy Selig, Máster en Ciencias Jurídicas,
colaboradora en ciencias de trabajo

Promotores de la mesa redonda de investigación de The ROS1ders

Genentech
Un miembro del Roche Group

[logo:]
**Punto de
inflexión**
Tratamientos

**THE ROS1
DERS**
VINCULANDO A PACIENTES CON ROS1+ EN LA INVESTIGACIÓN

Prólogo

The ROS1ders, Inc. es una entidad pública sin ánimo de lucro que reúne a un grupo internacional de pacientes y familiares que se enfrentan al cáncer ROS1+. Los miembros del grupo utilizan sus habilidades profesionales y su pasión para ayudar a otros pacientes con ROS1+ y familiares y acelerar la investigación. A fecha de enero de 2021, The ROS1ders cuenta con más de 500 miembros activos distribuidos en 30 países. La organización está reconocida internacionalmente en las comunidades de oncología y defensa del paciente como experta en su enfermedad.^{2,3,4,5,6}

The ROS1ders organizó y celebró dos talleres virtuales de trabajo (denominados ROS1der Research Roundtables [mesas redondas de investigación]) el 14 y el 22 de octubre de 2020. Estos eventos reunieron a miembros de la comunidad de pacientes de The ROS1ders con los principales médicos e investigadores de ROS1.

Los objetivos de las reuniones fueron identificar barreras para la investigación de ROS1, analizar formas de mantener y acelerar la investigación de ROS1 e identificar proyectos prioritarios que The ROS1ders podría implementar para impulsar la investigación de ROS1. Aunque el grupo reconoce que recaudar fondos para la investigación es un método eficaz para acelerar la investigación, The ROS1ders deseaba explorar opciones para asociarse en el desarrollo y la realización de proyectos que abordaran específicamente necesidades no satisfechas en el diagnóstico y tratamiento de ROS1, así como preguntas de investigación importantes para los pacientes.

Los participantes invitados fueron seleccionados de entre el grupo The ROS1ders y entre expertos y colaboradores familiarizados con ROS1 de tres continentes. Los debates tuvieron lugar en dos reuniones separadas para permitir una mayor participación. Diez de los quince investigadores y médicos invitados pudieron asistir a las reuniones. Cada reunión de Zoom de dos horas siguió la misma agenda y fue impartida por un experto defensor de la investigación dirigida por los pacientes de cáncer.

- Objetivos de la reunión
- Cómo ve The ROS1ders la investigación dirigida por los pacientes
- Resultados de la encuesta a investigadores previa a la reunión
- Mantenimiento de la investigación de ROS1 - Debate
- Aceleración de la investigación de ROS1 - Debate

Este documento resume los temas clave de las reuniones y las conversaciones con los expertos. Las recomendaciones se sintetizan como una “Llamada a la acción” para ayudar a hacer avanzar la investigación sobre el cáncer ROS1.

Descripción general del cáncer ROS1+

El cáncer positivo para ROS1, o cáncer ROS1+, es cualquier cáncer que da positivo para una fusión en el gen *ROS1*. A veces se denomina fusión de *ROS1* o cáncer reorganizado por *ROS1*. El cáncer ROS1+ se produce en el 1-2 % de los cánceres de pulmón no microcíticos (CPNM) y también se ha encontrado en muchos otros tipos de cáncer (véase la figura 1).⁷

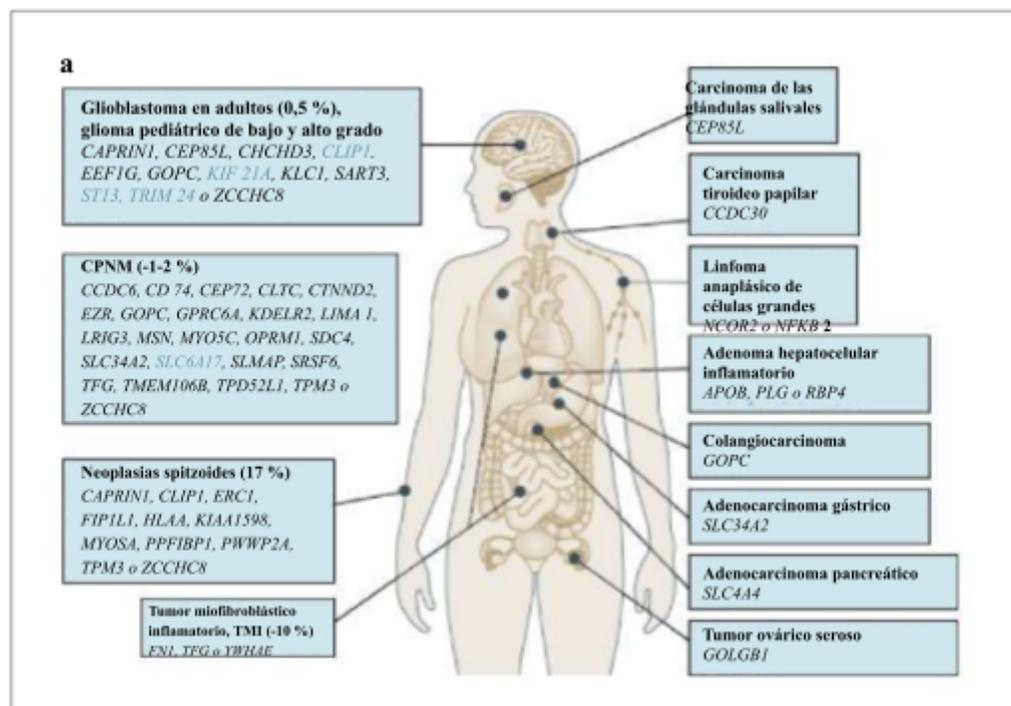


Figura 1. Tipos de cáncer en los que se han encontrado fusiones de *ROS1*.⁸
(Reimpreso con permiso de Springer Nature Customer Service Centre GmbH)

El cáncer ROS1+ se produce cuando un gen llamado *ROS1* se fusiona con un gen cercano e intercambia fragmentos de ADN. Hasta el momento, se ha descubierto que más de 20 genes diferentes se fusionan con *ROS1* y desembocan en cáncer ROS1+. La proteína resultante expresada por el gen de fusión muestra funciones y señalización anómalas. Los cánceres ROS1 tienden a ser agresivos y se pueden diseminar a los huesos y al cerebro.

Descripción general de la investigación dirigida por los pacientes

En nombre de The ROS1ders, Janet Freeman-Daily proporcionó contexto a los participantes de la reunión describiendo cómo ven The ROS1ders la investigación dirigida por los pacientes.

Históricamente, muchos investigadores piensan que las principales contribuciones a la investigación por parte de pacientes y defensores son la recaudación de fondos para la investigación. Aunque esta es una tarea importante y esencial, no es la única contribución valiosa que los defensores de la investigación dirigida por los pacientes pueden hacer. Los defensores de la investigación dirigida por

los pacientes pueden proporcionar perspectivas de pacientes a la investigación, como por ejemplo, conocimientos sobre las formas en que se pueden ajustar los protocolos para permitir un mayor reclutamiento en ensayos, así como convertirse en socios activos en el desarrollo y la implementación de varios tipos de proyectos de investigación.

Los proyectos conjuntos entre investigadores y grupos como The ROS1ders pueden contribuir a la investigación preclínica, traslacional, clínica, social y observacional (Figura 2). En este contexto, la investigación **preclínica** del cáncer (también conocida como investigación básica o de laboratorio) se lleva a cabo en el laboratorio para comprender la biología básica del cáncer, como estudios de comportamiento de modelos celulares o animales, o el análisis de moléculas. La investigación **traslacional** aplica los conocimientos de la investigación preclínica para desarrollar tratamientos y herramientas para abordar las necesidades de los pacientes. La investigación **clínica** prueba fármacos o tratamientos en humanos. La investigación **social** estudia la sociedad y las relaciones de sus miembros, como el impacto psicológico del cáncer en los cuidadores. La investigación **observacional** sigue la enfermedad o el comportamiento a lo largo del tiempo, como un estudio longitudinal de la actividad física del paciente después de completar el tratamiento.



Figura 2. Formas en que los pacientes pueden asociarse para acelerar la investigación del cáncer.

Las asociaciones de investigación dirigida por los pacientes pueden animar y capacitar a pacientes y defensores de la investigación a participar en actividades como:

- Donar muestras para crear modelos de cáncer o para suministrar a biobancos
- Ayudar a los pacientes a navegar por las opciones de tratamiento y los ensayos clínicos
- Participar en ensayos clínicos
- Compartir datos del mundo real en registros, encuestas y biodepósitos (p. ej., historias clínicas, datos genómicos, experiencias vividas)
- Servir como representante de pacientes en centros oncológicos interdisciplinarios (p. ej., en juntas directivas o en grupos de trabajo)
- Participar en comités asesores y gubernamentales expertos centrados en los derechos del paciente, la protección de datos y la implementación de medicina genómica.

La Sra. Freeman-Daily presentó siete medidas clave de asociaciones satisfactorias entre pacientes e investigadores desarrolladas a partir de las lecciones aprendidas en varias colaboraciones entre pacientes e investigadores:⁹

1. Incluir pacientes y grupos de pacientes en todos los aspectos del programa, desde el principio
2. Abordar preguntas que sean significativas para los pacientes
3. Desarrollar mediciones centradas en el paciente (como resultados notificados por el paciente)
4. Adaptarse a las realidades clínicas del paciente (como no requerir un reposo farmacológico de dos semanas para los pacientes con tratamientos dirigidos)
5. Aprovechar las redes sociales y los grupos de pacientes
6. Compartir el progreso con los participantes del estudio con frecuencia
7. Hacer que los resultados estén disponibles de forma rápida y libre

La Sra. Freeman-Daily también describió ejemplos de asociaciones de investigación exitosas entre grupos de pacientes e investigadores. Un ejemplo es el **ROS1 Cancer Model Project** (Proyecto del Modelo de Cáncer ROS1)^{10,11,12}, que comenzó en 2017 y aún continúa. The ROS1ders colabora con organizaciones sin ánimo de lucro, académicas y con la industria para crear modelos preclínicos de cáncer (líneas celulares de ROS1 y ratones con xenoinjertos derivados de pacientes o ratones PDX), donde miembros de EE. UU. donan muestras de tejido tumoral fresco o líquido pleural de procedimientos médicamente necesarios. Por desgracia, a pesar de cinco donaciones de tejido, no se creó un modelo murino PDX que expresara una fusión ROS1+, y este grupo del proyecto ha sido finalizado. Sin embargo, el proyecto creó con éxito nueve nuevas líneas celulares de cáncer de pulmón ROS1+ y se está realizando la caracterización de los modelos. Se han publicado varios artículos de investigación sobre el comportamiento de estas líneas celulares en el marco de la resistencia adquirida a los TKI de ROS1 (inhibidores de la tirosina cinasa, un tipo de tratamiento oral dirigido).^{13,14,15} Estas líneas celulares se han compartido con otras instituciones para la investigación de la biología de ROS1, la resistencia adquirida a los TKI y la mejora de las pruebas de biomarcadores.

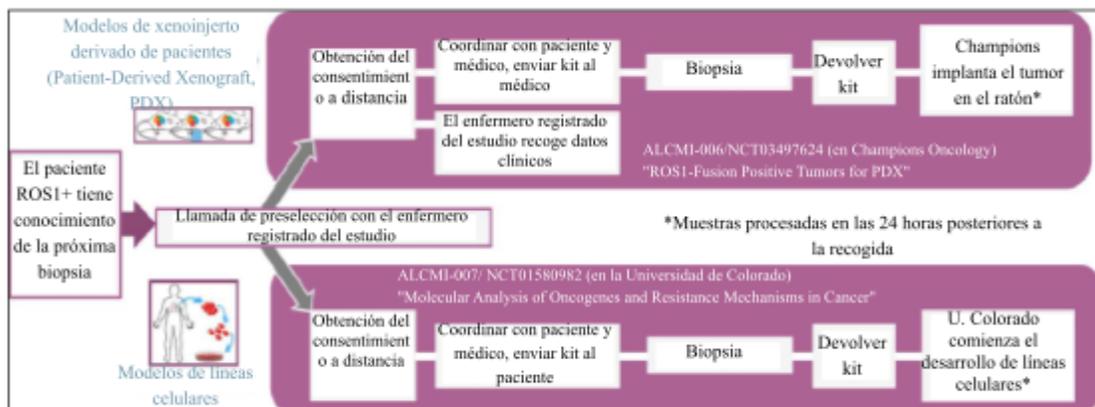


Figura 3. Esquema del proyecto del modelo de cáncer ROS1.

Un ROS1der que es un investigador bioinformático en Bélgica recibió una beca para realizar

predicciones estructurales *in silico* sobre 13 mutaciones de resistencia a los TKI de ROS1 conocidas y previstas, y replicarlas mediante ingeniería genética de líneas celulares de ROS1ders derivadas de pacientes del Proyecto del Modelo de Cáncer.

El ROS1der Merel Hennink en los Países Bajos creó una fundación¹⁶ que está colaborando con investigadores en Europa para cultivar líneas celulares de ROS1 y otros cánceres de pulmón inducidos por oncogenes y para estudiar mecanismos de resistencia al TKI lorlatinib (Figura 4).

[logo:] Stichting
MERELS

| Quién | Qué | Investigación | Equipo de investigación |
|--|-----------------------|---|--|
| Centro Médico Universitario de Groningen (University Medical Centre Groningen, UMCG) | EGFR, ALK, ROS1, etc. | <ul style="list-style-type: none"> • Depósito de tejidos • Análisis detallado • Modelado 3D | <ul style="list-style-type: none"> • Investigador principal • Microbiólogo • Anatomopatólogo • Posdoctorado • Doctorado |
| Universidad de Ciencias Aplicadas de Hanze | ROS1 | <ul style="list-style-type: none"> • Cultivar líneas celulares • Mecanismos de resistencia (lorlatinib) | <ul style="list-style-type: none"> • Estudiante de doctorado • Posdoctorado • Estudiantes (ciencias de la vida y tecnología) |

Figura 44. Objetivos del proyecto ROS1 iniciado por el ROS1der Merel Hennink en Países Bajos.

The ROS1ders y otros grupos de pacientes realizan ocasionalmente **encuestas informales de sus miembros** para obtener una perspectiva de la experiencia del paciente. Estas encuestas no están aprobadas por un comité ético (p. ej., un comité de ética de investigación clínica) y, por lo tanto, no son aceptables para su publicación en la mayoría de revistas científicas. Sin embargo, estos datos pueden ayudar a los investigadores a formular hipótesis para futuros estudios. La figura 5 muestra los resultados de una encuesta informal realizada en el grupo privado de Facebook “ROS1 Positive (ROS1+) Cancer”¹⁷ sobre el tiempo que los pacientes tomaron Xalkori® (nombre genérico crizotinib) para los TKI de ROS1. Una encuesta informal realizada entre ROS1ders en 2016 derivó en un análisis retrospectivo de los pacientes en la institución de la Universidad de Colorado, lo que llevó a darse cuenta de que las metástasis cerebrales eran mucho más frecuentes en el cáncer ROS1+ de lo que se pensaba anteriormente.¹⁸

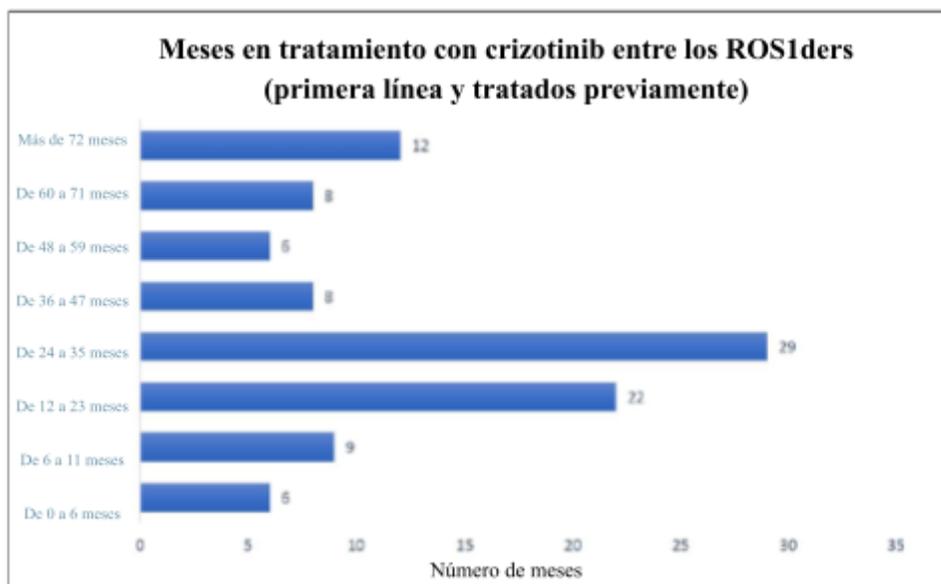


Figura 5. Encuesta informal de 2020 dentro del grupo privado de Facebook “ROS1 Positive (ROS1+) Cancer”.

Cuando los datos **del mundo real** se recopilan por grupos de pacientes con biomarcadores, los resultados podrían ser útiles para generar datos del mundo real para el desarrollo de fármacos y la atención al paciente. Los datos de ensayos clínicos no son el mejor indicador de la experiencia real de los pacientes que llevan un tratamiento. Los ensayos tienden a atraer a participantes que poseen los recursos y el apoyo necesarios, y los pacientes pueden no ser totalmente sinceros sobre los efectos secundarios si temen que se les retire del ensayo debido a efectos secundarios incontrolables. El grupo EGFR Resisters de pacientes con cáncer de pulmón positivo para EGFR, colaboró con LUNGeivity para llevar a cabo el Proyecto PRIORITY¹⁹, una encuesta que recogió la experiencia en el mundo real de sus miembros en tratamiento. En la figura 6 se comparan los efectos secundarios experimentados por los EGFR Resisters que tomaron Tagrisso® (osimertinib) con los efectos secundarios notificados en el ensayo clínico FLAURA²⁰ para Tagrisso®. Como se puede ver, al observar la línea etiquetada como “fatiga”, los efectos secundarios en la cohorte del mundo real fueron significativamente más graves y más ampliamente experimentados que en el ensayo clínico. Desafortunadamente, la recopilación de datos sobre los efectos secundarios medios en toda la cohorte de pacientes de un ensayo no proporciona información sobre cómo varían los efectos secundarios (ES) con los datos demográficos.

Además de las encuestas de experiencias de pacientes, los datos del mundo real también pueden incluir historias clínicas, resultados de pruebas genómicas y datos centrados en áreas de preocupación en grupos de pacientes, como el aumento de la frecuencia de coágulos sanguíneos, o reducciones de dosis necesarias debido a los efectos secundarios tras la aprobación del fármaco. Estos estudios pueden ayudar a desarrollar pruebas del mundo real para responder a preguntas importantes para los pacientes, como secuenciación óptima del tratamiento, manejo de los efectos secundarios y vivir bien durante el tratamiento prolongado con tratamientos dirigidos. Los datos del mundo real pueden ayudar a abordar cuestiones clínicas importantes para los pacientes con ROS1 y

ayudar a los pacientes a tomar decisiones de tratamiento cuando no se dispone de datos de ensayos clínicos rigurosos que comparen opciones de tratamiento (un problema recurrente para los ROS1ders, ya que la población es demasiado pequeña para potenciar la mayoría de los ensayos clínicos de fase III).

Los ES captados por los médicos en los ensayos clínicos difieren de los ES notificados por los pacientes en el mundo real

| Reacción adversa | FLAURA (N = 279) ¹ | | Proyecto PRIORITY (N = 115) ² | |
|------------------|-------------------------------|----------|--|----------|
| | % de todos los grados | Grados 3 | % de todos los grados | Grados 3 |
| Diarrea | 58 | 2,2 | 77 | 9 |
| Estreñimiento | 15 | 0 | 33 | 2 |
| Vómitos | 11 | 0 | 13 | 0 |
| Estomatitis | 29 | 0,7 | 53 | 3 |
| Náuseas | 14 | 0 | 37 | 3 |
| Erupción cutánea | 58 | 1,1 | 72 | 2,7 |
| Fatiga | 21 | 1,4 | 78 | 6 |
| Disnea | 13 | 0,4 | 30 | 3 |

¹ FLAURA trial (Soria et al, N Engl J Med 2018 Jan 11;378(2) 113-125 doi 10.1056/NEJMoa1713137. Publicación electrónica del 18 de noviembre de 2017.
² Feldman J, Basu Roy U, Elkins I, et al. Impact of an EGFR-lung cancer diagnosis on quality of life of patients learnings from project PRIORITY Presentado en el IASLC 2019 NAJLC. 10-12 de octubre de 2019; Chicago, Illinois, EE. UU. Resumen OA03.06

© LUNGeVity Foundation y EGFR Resisters. Todos los derechos reservados. Usado con permiso.

Figura 6. Análisis de los datos del mundo real recopilados por el grupo de pacientes EGFR Resisters.

Algunas de las necesidades urgentes de la investigación de ROS1 desde la perspectiva del paciente son:

- ¿Cuánto tiempo permanecen los pacientes con TKI con buena calidad de vida y control del crecimiento tumoral en comparación con la quimioterapia?
- ¿Cuál es la mejor secuencia de tratamientos de ROS1? ¿Cómo se compara su tolerabilidad?
- ¿Qué factores predicen el beneficio a largo plazo de los TKI de ROS1? ¿Cuáles son las características de los pacientes con respuesta excepcional? ¿Cuáles son los efectos secundarios a largo plazo y tardíos?
- ¿Se beneficiarían los pacientes con ROS1 de la profilaxis con un anticoagulante?
- ¿Cuál es el papel de la inmunoterapia para los cánceres ROS1+?
- ¿Qué opciones tenemos de tratamientos combinados para ayudar a reducir el desarrollo de resistencia?

No todas estas preguntas se pueden responder a través de proyectos de investigación iniciados por el paciente; algunas (como la pregunta sobre la profilaxis con anticoagulante) requerirán un ensayo clínico prospectivo. Sin embargo, toda investigación de estas preguntas se beneficiaría de incluir las perspectivas de los pacientes y la participación activa de los defensores de la investigación.

Encuesta previa a la reunión

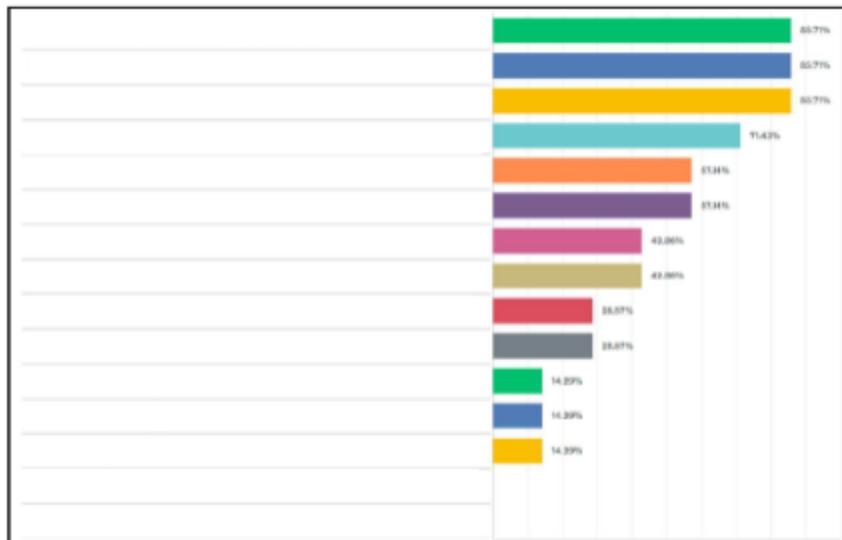
Antes de la reunión, The ROS1ders redactó una encuesta de cinco preguntas en SurveyMonkey y la enviaron a los 15 médicos e investigadores expertos de ROS1 invitados a la mesa redonda. Las respuestas se recogieron durante un periodo de una semana.

La encuesta pretendía conocer los intereses profesionales y las perspectivas de investigación de los asistentes de la mesa redonda con tres preguntas:

1. ¿Cuál es su interés profesional en el cáncer de ROS1? (opción múltiple)
2. ¿Cuáles cree que son las áreas más prometedoras para la investigación del cáncer con ROS1? (opción múltiple)
3. ¿Cómo podrían ser más útil The ROS1ders para acelerar la investigación del cáncer ROS1?

Las opciones de respuesta de la encuesta reflejaban la comprensión de The ROS1ders antes de la reunión de áreas prometedoras de la investigación de ROS1 y las formas en que The ROS1ders podría ser más útil. Siete participantes respondieron a la encuesta. Los resultados de la encuesta se compartieron en la reunión.

La mayoría de los encuestados (85,7 %) eran médicos centrados en los cánceres torácicos y/o implicados en la investigación de laboratorio traslacional. El mismo porcentaje se interesó en los mecanismos de resistencia adquirida. El rango de intereses profesionales aparece en la Figura 7.



Médico centrado en los cánceres torácicos

Investigación de laboratorio traslacional

Mecanismos de resistencia adquirida

Investigador principal del/de los ensayo(s) clínico(s) de tratamiento dirigido

Desarrollo de diagnósticos moleculares y biomarcadores

Colaboración en proyectos de investigación dirigidos por los pacientes

Desarrollo de modelos de cáncer
 Recopilación de datos del mundo real
 Investigación de laboratorio básica
 Microentorno tumoral
 Médico que trata todos los cánceres
 Médico que trata cánceres raros
 Investigación del sistema inmunitario

Figura 7. Respuestas de la encuesta sobre el interés profesional en el cáncer ROS1.

Las tres áreas más prometedoras de la investigación sobre el cáncer ROS1 identificadas en la encuesta (Figura 8) fueron:

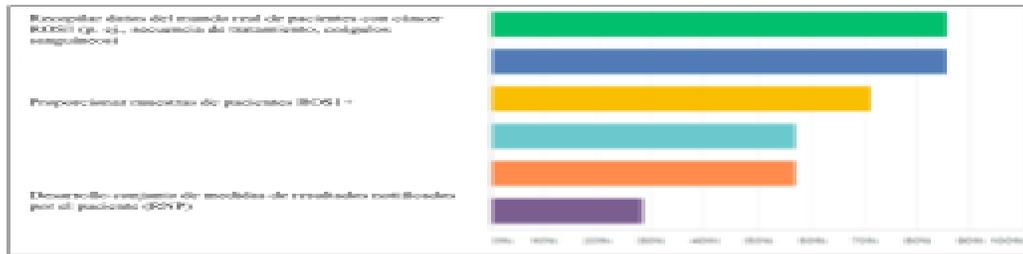
- Desarrollar nuevas combinaciones de tratamientos
- Identificar la biología de la resistencia adquirida fuera del objetivo a los TKI de ROS1
- Explorar los mecanismos de resistencia frecuentes en varios cánceres inducidos por oncogenes

| | |
|---|---------|
| Traslacional: Desarrollar nuevas combinaciones de tratamientos | 85,71 % |
| Básico/Preclínico: Identificar la biología de la resistencia adquirida fuera del objetivo a los TKI de ROS1 | 71,43 % |
| Básico/Preclínico: Explorar los mecanismos de resistencia frecuentes en varios cánceres inducidos por oncogenes | 71,43 % |
| Básico/Preclínico: Generar nuevos modelos de cáncer ROS1 (líneas celulares, organoides, PDX, GEM, etc.) | 42,86 % |
| Básico/Preclínico: Desarrollar biomarcadores para determinar vías de resistencia fuera del objetivo | 28,57 % |
| Facilitar el intercambio de datos de ROS1 entre instituciones y agencias | 28,57 % |

Figura 8. Respuestas a encuestas sobre las áreas más prometedoras para la investigación del cáncer con ROS1.

Las cuatro formas principales en las que The ROS1ders podría ser más útil para acelerar la investigación (Figura 9) fueron:

- Recopilar datos del mundo real de pacientes con cáncer ROS1
- Proporcionar muestras de pacientes ROS1+
- Desarrollo conjunto de medidas de resultados notificados por el paciente (RNP)
- Ofrecer subvenciones de investigación



Objetos más importantes de investigación

Programas temáticos o comentarios recibidos por los participantes del ensayo antes de la reunión del CEBC

Otros

- Abogar por ensayos de FASE III de ROS1 de manera generalizada
- Mayor énfasis al FASE III con la importancia de la recopilación de datos de pacientes "raros"

Figura 9. Respuestas de la encuesta sobre cómo The ROS1ders podría ser más útil.

La información de la encuesta se utilizó para desarrollar temas de debate para la mesa redonda. Sin embargo, no todos los intereses principales identificados en la encuesta se abordaron durante la mesa redonda debido a limitaciones de tiempo.

Después de revisar las respuestas a la encuesta y la investigación dirigida por los pacientes, los participantes se implicaron en un debate moderado sobre lo que ven como las áreas más productivas de la investigación de ROS1, las barreras para la investigación productiva y cómo podrían abordarse esas barreras. Los temas clave que surgieron fueron más amplios y detallados que las respuestas de la encuesta previa a la reunión.

Temas clave para las barreras de investigación de ROS1

ROS1 representa solo un pequeño porcentaje de pacientes en los cánceres detectados. Esto crea varios obstáculos para la investigación:

- La mayoría de los hospitales y clínicas de investigación se encontrarán con solo unos pocos pacientes con ROS1, si los hubiera.
- La pequeña población no genera muchas muestras de pacientes para investigación o para crear modelos de cáncer.
- La pequeña población no permite fácilmente la inclusión de pacientes en ensayos de fase III (para comparar las opciones de tratamiento e identificar la mejor secuenciación del tratamiento).
- Algunos centros de investigación limitan el número de ensayos clínicos que permiten abrir al mismo tiempo, lo que significa que los cánceres con poblaciones más pequeñas podrían no tener prioridad.
- Los supervivientes que tienen o tuvieron cáncer ROS1 están muy dispersos, por lo que es difícil abordar las preguntas de investigación que requieren la recopilación de datos longitudinales.

- Algunos de los modelos infrecuentes de cáncer, muestras y datos de investigación de ROS1 pueden no ser accesibles en silos.
- Hay pocas muestras longitudinales disponibles.
- La financiación de la investigación puede ser menos accesible porque los financiadores creen que hay menos pacientes afectados.

En el ámbito de la investigación clínica, la biología y las opciones de tratamiento de ROS1 crean barreras adicionales:

- Alrededor de la mitad de los pacientes con ROS1 desarrollan mecanismos de resistencia “fuera del objetivo” que no se entienden o no son detectables mediante las tecnologías disponibles en la actualidad.
- Muchos pacientes de ROS1 que buscan inscribirse en ensayos clínicos no cumplen los requisitos de aptitud porque han sido tratados previamente de forma intensiva.
- Los escasos datos de ensayos clínicos indican que la tasa de respuesta global en pacientes con cáncer de pulmón ROS1 a inhibidores de puntos de control inmunitarios en monoterapia como Opdivo (nivolumab) o Keytruda (pembrolizumab) es mala.
- Existen pocos modelos de cáncer inmunocompetentes para evaluar la eficacia de los tratamientos de inmunoterapia.

Temas clave para acelerar la investigación de ROS1

- **Promover las pruebas universales de ROS1 para todos los tumores sólidos.** Las directrices actuales de la NCCN no recomiendan el análisis de biomarcadores ROS1 para pacientes con cánceres distintos al CPNM. En el entorno comunitario, no se reconoce una prueba “mejor” para ROS1, aunque las directrices de la NCCN recomiendan un análisis de biomarcadores de amplio perfil para los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM).
 - Estudiar los cánceres ROS1 en diferentes tipos de cáncer para identificar y comprender la frecuencia de la fusión ROS1.
 - Explorar los factores frecuentes entre los cánceres, las características de los pacientes y los biomarcadores coexistentes.
- **Ampliar el acceso a las muestras de ROS1, los modelos de cáncer y los resultados de estudios** para la investigación académica con el fin de respaldar el éxito de las solicitudes de subvenciones y la investigación preclínica.
 - Aumentar la transparencia con respecto a la disponibilidad de muestras de tejido recogidas durante ensayos ROS1 patrocinados por la industria. La industria tiene una mina de oro de muestras de tejido recogidas rigurosamente y anotadas clínicamente de cánceres dirigidos por oncogenes que podrían utilizarse para investigaciones fundamentales. La primera biopsia de los ensayos de primera línea generalmente va a la empresa farmacéutica. Para estudiar la resistencia, se necesitan muestras emparejadas tanto con la biopsia diagnóstica previa al tratamiento como con la

- o biopsia en el momento de la resistencia.
 - o Recoger donaciones de plasma en serie para respaldar la investigación sobre la evolución de la enfermedad, la enfermedad mínima residual (EMR) y los criterios de valoración basados en plasma.
- **Aprovechar los datos del mundo real** para respaldar las respuestas a las preguntas más urgentes de la comunidad ROS1.
 - o Evaluar cómo afecta la secuenciación del tratamiento a los resultados. Esto es un reto en la pequeña población de pacientes de ROS1, que es poco probable que sea suficiente para un ensayo en fase III.
 - o Ampliar la comprensión del manejo adecuado de las metástasis cerebrales en esta población.
 - o Abordar los efectos secundarios y la calidad de vida para el tratamiento a largo plazo.
 - o Comparar la tolerabilidad de los diferentes agentes TKI.
 - o Determinar si algún paciente con ROS1 se ha beneficiado del uso de anticoagulantes profilácticos.
 - o Evaluar el valor de las bases de datos reales existentes (como Flatiron) y las plataformas de intercambio de datos (como GENIE y ORION) en este espacio.
- **Estudiar nuevos mecanismos de resistencia.**
 - o Evaluar la recogida longitudinal de plasma y tejido para ir más allá de las mutaciones puntuales específicas e identificar los impulsores secundarios de la resistencia.
 - o Estudiar la transformación de células pequeñas como mecanismo de resistencia en múltiples oncogenes y tratamientos dirigidos.
 - o Mecanismos de estudio de células persistentes tolerantes a fármacos.
- **Explorar el uso de biopsias líquidas y otros biomarcadores** para evaluar rápidamente la respuesta probable del paciente al tratamiento (especialmente para tratamientos combinados), calcular el riesgo de recurrencia y detectar la progresión de forma temprana.
 - o Evaluar los factores y posibles biomarcadores para predecir el beneficio a largo plazo de los tratamientos.
 - o Evaluar la disminución del ADN circulante como marcador temprano de la respuesta al tratamiento y el pronóstico para ayudar a definir grupos de riesgo alto y bajo en las primeras etapas del tratamiento.
- **Ampliar la investigación básica sobre el papel de ROS1 en la biología humana.**
 - o Comprender su contribución al desarrollo humano.
 - o Comprender su comportamiento en niños y adultos.
 - o Comprender su comportamiento en diferentes órganos.
- **Desarrollar medidas de resultados notificados por el paciente (RNP)** para su uso en ensayos clínicos de nuevos fármacos en investigación. Compartir perfiles de efectos secundarios es clave para evaluar los acontecimientos adversos únicos de TKI y los datos de toxicidad general en poblaciones pequeñas como la de ROS1.
- **Explorar los controles sintéticos para los ensayos.**
 - o Recoger las características históricas de los pacientes con ROS1 y los resultados en

bases de datos con búsqueda para su uso en la evaluación de la eficacia de los TKI en poblaciones específicas. Por ejemplo, se creó un grupo de control sintético de ROS1 a partir de la base de datos de Flatiron para comparar el control de las metástasis cerebrales en pacientes con ROS1 que no recibieron un TKI que penetrase en el cerebro frente a pacientes con ROS1 que recibieron entrectinib (un TKI que no trata el cerebro).²¹

- **Ampliar el enfoque de los estudios traslacionales de inmunoterapia.**
 - Desarrollar modelos murinos ROS1 más inmunocompetentes (los animales tienen sistemas inmunitarios intactos y expresan cáncer de ROS1 inducido en el tejido pulmonar) para estudiar posibles tratamientos de respuesta inmunitaria e inmunoterapia.
 - Estudiar el microambiente tumoral y cómo interactúa el sistema inmunitario con ROS1 y otro cáncer de pulmón inducido por oncogenes, con el objetivo de eludir la saturación de TKI observada en el desarrollo actual de fármacos.
 - Explorar cómo convertir los tumores “fríos” en tumores “calientes” para mejorar la respuesta a la inmunoterapia.
 - Explorar modalidades de inmunoterapia más allá de los inhibidores del punto de control, como combinaciones de TKI-inmunoterapia y tratamientos con base celular.

Temas clave para mantener la investigación de ROS1

Los participantes de la mesa redonda también analizaron cómo podríamos atraer, desarrollar y retener investigadores y recursos para la investigación de ROS1 en el ámbito académico, así como las funciones que la industria y las colaboraciones internacionales podrían desempeñar en la investigación de ROS1. Los temas clave que surgieron se enumeran a continuación.

- **Compartir métodos** para recoger muestras de pacientes con ROS1 recientes y crear más modelos de cáncer ROS1.
- **Ampliar los estudios de resistencia farmacológica a múltiples cánceres de pulmón inducidos por oncogenes** para identificar mecanismos de derivación frecuentes.
 - Estudiar oncogenes más raros (p. ej., ROS1, RET, NTRK, MET) en conjunto para aumentar el impacto y el éxito final de las solicitudes de subvención aumentando el número de personas potencialmente afectadas. Esto evita los comentarios frecuentes de los responsables de las subvenciones de que el “impacto no es lo suficientemente alto” o que el grupo de pacientes es “demasiado pequeño”.
- **Construir el campo de investigadores de ROS1.**
 - Presentar a becarios más jóvenes el tema al inicio de su carrera profesional, especialmente aquellos con interés en la investigación de biomarcadores.
 - Animar a los investigadores jóvenes a ampliar sus preguntas de investigación a un conjunto más amplio de líneas celulares para explorar los mecanismos comunes de resistencia.
 - Ofrecer más tutoría y educación a los investigadores jóvenes.

- **Incluir financiación para estudios** correlativos en ensayos iniciados por investigadores.
- **Crear puentes entre el mundo académico y la industria** para desarrollar asociaciones estratégicas que sean beneficiosas para todos. Esto podría incluir estudios colaborativos que utilicen tanto muestras académicas como modelos, así como muestras y modelos obtenidos por la industria a partir de muestras recogidas durante ensayos clínicos.
- **Diseñar ensayos tempranos inteligentes** para que se disponga de una lectura preliminar que, a su vez, impulsaría a los investigadores y a las farmacéuticas a llevar a cabo un estudio grande aleatorizado.
- **Promover colaboraciones internacionales** entre investigadores de ROS1 en diferentes países.

Formas en que The ROS1ders podría ayudar a acelerar la investigación

Los debates destacaron varias formas en las que The ROS1ders podría ayudar a acelerar la investigación.

1. Ayudar a generar más muestras de ROS1 derivadas de pacientes y modelos de cáncer.

- Donar muestras más recientes (tejido y líquido pleural) para crear modelos de cáncer.
- Desarrollar un modelo para la recogida de tejido que se pueda ampliar a otros países.
- Desarrollar un biobanco de muestras de sangre de pacientes de ROS1 para estudios de biopsias líquidas y/o antígenos únicos que podrían ser útiles en inmunoterapia.
- Respaldar los esfuerzos realizados para obtener biopsias en el momento del diagnóstico y realizar pruebas de biomarcadores en un laboratorio cualificado.
- Tras la progresión, comentar las opciones de volver a realizarse una biopsia con el oncólogo y donar para la investigación todas las muestras no necesarias para guiar la atención médica.

2. Permitir la recopilación de datos y encuestas en el mundo real.

- Establecer un registro internacional de ROS1, que incluya preguntas básicas que se puedan traducir fácilmente a varios idiomas.
- Su objetivo es recopilar datos de una población representativa y buscar diferencias entre subgrupos.
- Colaborar con organizaciones de otros países y explorar registros, modelos y acceso a datos multinacionales colaborativos.
- Trabajar con organizaciones de apoyo para implementar un modelo acelerador de investigación para estudios correlativos con el fin de aprovechar estudios de registro más amplios.

3. Proporcionar financiación de investigación para proyectos ROS1.

- Crear subvenciones para apoyar a los investigadores de carrera temprana (y a otros) para desarrollar el campo.

Aunque los RNP se mencionaron en la encuesta previa a la reunión como una de las formas en que The ROS1ders podría ayudar a acelerar la investigación, no se identificó claramente un método para que The ROS1ders contribuya al desarrollo de RNP durante la mesa redonda.

Llamada a la acción

Como se ha comentado anteriormente, las tres áreas clave en las que The ROS1ders podría ayudar a acelerar la investigación de su enfermedad son las siguientes:

1. Ayudar a generar más muestras y modelos de cáncer ROS1 derivados de pacientes.
2. Habilitar la recopilación de datos y encuestas de ROS1 en el mundo real.
3. Proporcionar financiación de investigación para proyectos ROS1.

Aunque este informe se centra en el cáncer ROS1+, estas tres áreas (así como la mayoría de las barreras para la investigación identificadas anteriormente) se aplican por igual a otros cánceres menos frecuentes de origen genómico como las inserciones en RET, EGFR y HER2 del exón 20, MET, NTRK y BRAF.

Para abordar estas áreas, proponemos desarrollar una asociación público-privada. Esta asociación englobaría a todas las partes interesadas en el espacio del cáncer de origen genómico: pacientes, grupos de pacientes y de defensa, organizaciones sin ánimo de lucro, universidades e industria. Sus objetivos serían:

- Identificar o definir estándares para la recogida y manipulación de muestras nuevas/frescas para proporcionar la mejor probabilidad de crear modelos de cáncer viables
- Facilitar la creación, caracterización y compartición de modelos infrecuentes de cáncer inducidos por oncogenes (como líneas celulares y ratones xenoinjertos derivados de pacientes)
- Generar datos del mundo real para cánceres raros inducidos por oncogenes
- Permitir a los pacientes y a los grupos de pacientes participar y financiar la investigación
- Proporcionar mecanismos para la investigación colaborativa entre los tipos de oncogenes para aumentar el impacto

Los productos de esta iniciativa podrían ser adaptados por otras organizaciones, tanto en EE. UU. como a nivel internacional, e incluirían marcos de investigación para:

- Consentimientos de los pacientes, protocolos de estudio, consideración logística y contractual para recopilar muestras de pacientes y datos que maximizan el intercambio de recursos a la vez que minimizan los riesgos de privacidad
- Caracterización de líneas celulares de cánceres de origen genómico
- Seguimiento de la ubicación y disponibilidad de modelos de cáncer de origen genómico menos frecuentes que se distribuyen en instalaciones académicas y del sector
- Abrir el acceso compartiendo modelos de cáncer y sus caracterizaciones y datos

- relacionados a través de plataformas y herramientas existentes
- Procesos para garantizar la transparencia y las actualizaciones del progreso para todos los socios que fomenten la participación sin aumentar la carga administrativa
- Un modelo para la recogida de datos del mundo real en asociación con grupos de pacientes con biomarcadores que aborde cuestiones de investigación de interés para los pacientes, el ámbito académico y el sector
- Un mecanismo para facilitar la colaboración internacional y la financiación de la investigación sobre mecanismos de resistencia, tratamientos y atención al paciente en los distintos tipos de oncogenes
- Permitir a los pacientes financiar la investigación de su propia enfermedad

Inicialmente, las actividades se centrarían en The ROS1ders como prueba inicial, con la intención de probar el concepto de iniciativa para todos los cánceres inducidos por oncogenes menos frecuentes.

- **Modelos de cáncer.** Las líneas celulares generadas por el proyecto ROS1 Cancer Model en la Universidad de Colorado se están caracterizando actualmente, pero la caracterización genómica de cada línea celular aún no se ha compartido, excepto en algunas publicaciones. Los primeros pasos podrían reunir a investigadores de instituciones académicas que estudian cánceres inducidos por oncogenes menos frecuentes para desarrollar marcos estándar para la caracterización de modelos y explorar el uso de plataformas y herramientas existentes para compartir datos para compartir la información. Los defensores de la investigación de otros cánceres menos frecuentes de origen genómico, tanto en EE. UU. como en otros países, podrían participar en el desarrollo de la iniciativa para garantizar que se pueda ampliar para incluir su tipo de cáncer.
- **Datos del mundo real.** Explorar modelos y plataformas existentes para la recopilación de datos del mundo real en grupos de pacientes internacionales. Investigar formas de facilitar la colaboración entre los pacientes y los investigadores para garantizar que los datos del mundo real generados puedan dar lugar a pruebas en el mundo real que sean útiles para los pacientes, el mundo académico y el sector para mejorar los tratamientos y la atención al paciente.

Los pacientes estarían motivados para participar en la iniciativa porque potencialmente:

- Permite la participación de defensores de la investigación
- Proporciona transparencia y actualizaciones sobre los proyectos y el progreso
- Acelera la investigación utilizando recursos y datos compartidos
- Proporciona medios para donar muestras y datos de investigación de pacientes a un agente de confianza
- Permite la investigación de preguntas significativas para los pacientes
- Incorpora la perspectiva del paciente a los protocolos de investigación
- Proporciona un mecanismo para que los pacientes y los grupos de pacientes financien la investigación
- Se aseguran de que las publicaciones resultantes sean de acceso abierto

- Devuelve los resultados de las pruebas a los pacientes siempre que sea posible

Los investigadores estarían motivados para participar en la iniciativa porque potencialmente:

- Anima y permite a los pacientes donar muestras y datos
- Permite la colaboración con defensores de la investigación de pacientes
- Proporciona acceso a recursos de investigación para cánceres raros inducidos por oncogenes
 - Muestras e informes electrónicos asociados
 - Modelos de cáncer caracterizados
 - Datos del mundo real de pacientes con cánceres raros inducidos por oncogenes
- Proporciona financiación y acceso abierto a recursos para la investigación de oncogenes infrecuentes
 - Creación y caracterización de modelos
 - Análisis de datos del mundo real
 - Mecanismos de resistencia por oncogenes y en todos los tipos de cáncer
 - Secuenciación del tratamiento y la atención al paciente
 - Oportunidades para investigadores de carrera temprana
- Apoya la publicación de acceso abierto para una mayor difusión de la investigación

Visión de cómo esta iniciativa podría respaldar el desarrollo de un modelo de cáncer cuando se implemente completamente:

1. Un paciente se pone en contacto con una organización designada que otorga su consentimiento (CO). Esta organización proporciona información al médico sobre la manipulación óptima de muestras y manda un kit de envío. La CO también realiza la recopilación de todos los consentimientos, muestras y registros médicos, y la logística del transporte de la muestra a la instalación de modelado (IM). Si hay varias instalaciones de modelado disponibles, el paciente puede designar el centro que recibirá la muestra donada. La CO envía la muestra sin identificar a la IM seleccionada por el paciente y procesa los registros médicos para su colocación futura en el banco de datos de acceso abierto.
2. La instalación de modelado continúa con la creación del modelo de cáncer. El estado del modelo se transmite a la organización del consentimiento (CO), que informa al donante y a la red de pacientes de ROS1 (sin nombrar al donante). Si se crea con éxito un modelo, el modelo y las historias clínicas anonimizadas asociadas se ponen a disposición a través del protocolo de divulgación de datos de la iniciativa. La iniciativa realiza un seguimiento de la ubicación física y la disponibilidad del modelo.
3. Los investigadores que lo deseen pueden solicitar caracterizar el modelo según se define en el marco de caracterización del modelo de la iniciativa. Si la iniciativa ha recaudado fondos de pacientes u otras fuentes, pueden ofrecer una subvención para la caracterización del modelo de financiación.
4. Los investigadores aprobados interesados podrán acceder al modelo y a los datos

anonimizados para proyectos de investigación. Los investigadores acuerdan que después de un tiempo determinado (p. ej., 12 meses), los resultados de la investigación completada se colocarán en una plataforma de acceso abierto según la política de divulgación de datos de la iniciativa, y todas las publicaciones serán de acceso abierto, independientemente de la publicación que acepte el manuscrito.

5. La iniciativa proporciona un mecanismo para que los pacientes y los grupos de pacientes financien el desarrollo de modelos, la caracterización de modelos y los proyectos de investigación realizados con los modelos.

Se desarrollaría un proceso similar para la creación de datos de ROS1 analizados y anonimizados en el mundo real a los que los investigadores podrían acceder para responder preguntas específicas. Los pacientes e investigadores de ROS1 colaborarían para desarrollar encuestas aprobadas por el CEIC capaces de abordar cuestiones de interés de una manera que respaldaría el rigor científico suficiente para su publicación en revistas científicas.

Este concepto requiere un mayor desarrollo para garantizar que todas las partes interesadas de la asociación comprendan los términos y beneficios de su participación, y que todos los elementos se desarrollen de tal manera que sean ampliamente aplicables y cumplan con todos los requisitos éticos y normativos. Los médicos, investigadores y grupos de pacientes implicados en otros oncogenes raros del cáncer de pulmón (p. ej., RET, MET, NTRK) se incluirán en las partes interesadas para proporcionar información a los marcos desarrollados en colaboración, las plataformas informáticas seleccionadas y las organizaciones.

Gestión de expectativas

La iniciativa descrita en la Llamada a la acción representa una colaboración de aspiración para avanzar en nuevas investigaciones que beneficien a todas las comunidades de oncogenes raras, no solo a The ROS1ders. Sin embargo, para que este modelo tenga éxito, debemos tener cuidado de gestionar las expectativas de todos los distintos grupos de partes interesadas, especialmente los pacientes y los investigadores.

Para los pacientes, el tiempo es esencial. Aunque reconocemos la necesidad de moverse rápidamente en la puesta en marcha de estas estructuras, también debemos equilibrar las realidades (y los retos) de la puesta en funcionamiento de este modelo en todas las partes, así como las realidades del proceso científico. La creación de un modelo lleva tiempo: El periodo desde la adquisición de tejido hasta la creación de un modelo de cáncer con éxito puede tardar a menudo un año o más, sin incluir la caracterización del modelo. Los pacientes deben embarcarse en esta empresa en pleno reconocimiento del hecho de que sus donaciones pueden o no generar un modelo

que sea útil para su propio viaje de tratamiento. El proceso científico así se puede acelerar hasta cierto punto.

Además, se debe prestar mucha atención a la hora de crear una estructura de gobierno que represente las necesidades e intereses de todas las partes. La continuidad es importante y, para garantizar que el modelo avance de la manera más eficiente posible, la iniciativa debe tener un liderazgo establecido que pueda superar los retos y limitaciones de aquellos que se desenvuelvan en un diagnóstico avanzado. Además, al pensar en futuras necesidades y oportunidades de recaudación de fondos, el liderazgo de una iniciativa amplia basada en oncogenes no debe estar directamente afiliado a ningún grupo.

En colaboraciones con pacientes como la que se propone aquí, los investigadores a menudo sienten aún un mayor sentido de la responsabilidad. Deben sentir que pueden satisfacer las expectativas de los pacientes en la medida de lo posible sin miedo a que la ciencia se vea comprometida. Además, reconocemos las complejidades inherentes de la coordinación de los diversos componentes del marco propuesto. Una colaboración exitosa tendrá en cuenta todos los desafíos relacionados con la propiedad intelectual, el almacenamiento de datos y modelos y la coordinación de todas las partes interesadas. También se debe prestar atención para abordar cuestiones éticas, normativas y de cumplimiento, tanto a nivel nacional como internacional. A la hora de construir la estructura para una iniciativa de oncogenes pocos frecuentes en el futuro, podemos buscar marcos de éxito existentes, incluidos PDXNet y el Consorcio de Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas del NCI.

¹ <https://ros1cancer.com>

² ROS1+ Cancer Patients Partner to Increase Research, <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/blog/2017/ros1-patient-driven-research>

³ Global ROS1 Initiative combines patient experience with researcher expertise to target ROS1 cancer wherever it grows, <https://coloradocancerblogs.org/global-ros1-initiative-combines-patient-experience-with-researcher-expertise-to-target-ros1-cancer-wherever-it-grows/>

⁴ ROS1 Cancer Model Project Demonstrates Power of Patient Advocacy , <https://www.precisiononcologynews.com/cancer/ros1-cancer-model-project-demonstrates-power-patient-advocacy#.YDQoT-hKjyE>

⁵ Motivated, Engaged, and Organized: The New Molecular Cohorts of Lung Cancer, <https://www.iaslc.org/iaslc-news/ilcn/motivated-engaged-and-organized-new-molecular-cohorts-lung-cancer>

⁶ Pazienti con la mutazione Ros-1, supereroi in cerca di una cura, https://www.repubblica.it/oncologia/news/2018/05/21/news/i_pazienti_con_la_mutazione_ros-1_supereroi_della_ricerca-196973309/

⁷ ROS1-dependent cancers - biology, diagnostics and therapeutics, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32760015/>

⁸ Reprinted by permission from Springer Nature Customer Service Centre GmbH : Nature Reviews Clinical Oncology, ROS1-dependent cancers — biology, diagnostics and therapeutics, Alexander Drilon et al., Aug 5, 2020

⁹ P1.14-29 Disrupting the Paradigm: Partnering with Oncogene-Focused Patient Groups to Propel Research, <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.1180>

¹⁰ Abstract 4766: The Global ROS1 Initiative: A patient-researcher partnership generating open-source, oncogene- driven cancer models and data, https://cancerres.aacrjournals.org/content/78/13_Supplement/4766

- ¹¹ <https://ros1cancer.com/the-ros1-cancer-model-project/>
- ¹² B16 The ROS1 Cancer Model Project: A Unique Patient-Driven Partnership to Accelerate Research, <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.12.084>
- ¹³ Differential Subcellular Localization Regulates Oncogenic Signaling by ROS1 Kinase Fusion Proteins, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30538120>.
- ¹⁴ Resistance Mechanisms to Targeted Therapies in ROS1+ and ALK+ Non-small Cell Lung Cancer, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636358/>
- ¹⁵ Comparison of Molecular Testing Modalities for Detection of ROS1 Rearrangements in a Cohort of Positive Patient Samples, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29935306/>
- ¹⁶ <https://www.stichtingmerelswereld.nl/research/>
- ¹⁷ <https://www.facebook.com/groups/ROS1cancer> -- Private Facebook group that requires approval to join.
- ¹⁸ The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib, [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(18\)30772-X/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(18)30772-X/fulltext)
- ¹⁹ OA03.06 Impact of an EGFR-Lung Cancer Diagnosis on Quality of Life of Patients: Learnings from Project Priority, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086419333647>
- ²⁰ FLAURA trial (Soria et al, N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137. Epub 2017 Nov 18.
- ²¹ Time-to-treatment discontinuation (TTD) and real-world progression-free survival (rwPFS) as endpoints for comparative efficacy analysis between entrectinib trial and crizotinib real-world ROS1 fusion-positive (ROS1+) NSCLC patients, https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9070?af=R