

## Larotrectinib (Vitrakvi)

### vid behandling av solida tumörer med fusion i gener för neurotrofisk tropomyosinreceptorkinas (NTRK)

*En preliminär bedömning*

Datum för leverans: 2019-05-16

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Johanna Glad) i Region Skåne.

### **Rapport**

#### **Allmänt om substansen**

Larotrectinib är en selektiv hämmare av tropomyosinreceptorkinaser (TRK). Den hämmar TRKA, TRKB och TRKC i nanomolarkoncentrationer. TRK-signalering bidrar till celltillväxt, differentiering och cellöverlevnad. Gener för TRK (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*) kan fusioneras med ett stort antal olika gener vilket kan leda till konstitutivt aktiverad TRK-signalering. Dessa fusioner (*NTRK*-fusioner) kan vara onkogena och driva tumöruppkomst och tillväxt [1]. Hämmning av TRK i cellinjer med *NTRK*-fusioner med hjälp av larotrectinib har visat positiva effekter. Även djurmodeller med *NTRK*-fusionspositiva tumörer har visat sig vara känsliga för larotrectinib [2].

*NTRK*-fusioner förekommer i ett mycket stort antal typer av tumörer. Fusionerna är dock ovanliga, de förekommer hos mindre än en procent sett över alla solida och hematologiska tumörtyper. Det finns dock vissa tumörtyper där *NTRK*-fusioner förekommer hos en markant större andel patienter. Det gäller hos vuxna patienter bland annat sekretorisk bröstcancer, spottkörtelcancer av typen MASC (Mammary analogue secretory carcinoma), papillär thyroideacancer och vissa sarkom. Hos barn är *NTRK*-fusioner mycket vanligt förekommande (upp till 90 procent av fallen) vid medfött mesoblastiskt nefrom och infantilt fibrosarkom [3].

Larotrectinib ges oralt i form av kapsel eller oral lösning [4]. Indikationen kan väntas bli följande: ”behandling av vuxna och barn med lokalt avancerade eller metastaserade solida tumörer med *NTRK*-genfusion efter tidigare behandling eller där adekvat behandlingsalternativ saknas” [5].

#### **Förväntat godkännande**

Bayer lämnade in ansökan om godkännande till EMA i augusti 2018 [6]. Larotrectinib har av EMA tilldelats orphan drug-status och kommer hanteras inom ramen för accelerated assessment. Godkännande kan väntas maj/juni 2019.

## Kliniskt behov och patientpopulation

Behandling med larotrectinib innebär ett paradigmskifte. Det blir sannolikt det första läkemedlet som i Europa blir godkänt för behandling av tumörer, oavsett deras ursprung och lokalisering (s.k. tumour agnostic drug). Det som krävs är att *NTRK*-fusion har identifierats samt att andra alternativa behandlingar inte är möjliga eller redan har prövats. Antalet patienter blir därför helt beroende av i vilken omfattning och på hur bred indikation testning av tumörmaterial utförs.

De vanligaste indikationerna i studierna med larotrectinib var spottkörtelcancer (MASC) och mjukdelssarkom. Viktigt att notera är dock att studierna inkluderade patienter där testning utförts och att just MASC och mjukdelssarkom dominerade i studierna beror sannolikt till del på att benägenheten att testa för *NTRK*-fusioner är större vid ovanliga tumörtyper. En bredare screening skulle sannolikt ge en annan fördelning av tumörtyper.

Med antagande om att man initialt endast screenar de ovan nämnda tumörerna där *NTRK*-fusioner är vanligt förekommande så kan en grov uppskattning vara att något tiotal patienter per år kan bli aktuella. Siffran kan dock stiga kraftigt om dessa genfusioner inkluderas i NGS-paneler som används vid molekylärpatologisk analys av större tumörgrupper som exempelvis lungcancer, kolorektalcancer och melanom.

## Förskrivarkategori

Behandling med larotrectinib kommer initieras och följas upp av onkologer och barnonkologer. Molekylärpatologer kommer vara viktiga att involvera i arbetet med att etablera denna behandling.

## Rekommenderad behandling idag

Det är i detta format inte möjligt att beskriva alternativ behandling för samtliga indikationer. Godkännandet och den huvudsakliga användningen för larotrectinib kommer sannolikt gälla patienter som tidigare, där så är möjligt, behandlats med exempelvis cytostatika, strålning eller kirurgi. Vid vissa indikationer kan man även tänka sig att patienterna behandlats med exempelvis tyrosinkinashämmare eller immunterapi.

Vad gäller mjukdelssarkom så är det stor variation mellan subgrupper vilken känslighet de har för cytostatika. Kirurgi kan där vara en del av behandlingen men medför en risk för bestående handikapp och i vissa fall behov av amputation. Före kirurgisk behandling kan i vissa fall cytostatika användas för att krympa tumören och därmed möjliggöra eller underlätta kirurgi. Behandling av spottkörtelcancer är beroende av vilken undergrupp det gäller, men generellt saknas god evidens för val av medicinsk behandling. Cytostatika används i begränsad omfattning och ges i palliativt syfte [7]. För exempelvis sekretorisk bröstcancer saknas i dag ritlinjer för behandling [8].

## Klinisk effekt

Underlaget för godkännande av larotrectinib kommer sannolikt huvudsakligen att bygga på tre olika enarmade fas I- och fas I/II-studier. Resultaten har delvis publicerats och presenterats i sammanslagen form och inte utifrån studieindelning. Resultat har publicerats under pågående studier. Detaljer kring studiernas upplägg presenteras i tabell 1 [9-11].

### *Pediatrik fas I/II-studie (NCT02637687)*

Fas I-delen av denna studie publicerades i mars 2018 [12]. 24 patienter redovisas i publikationen, varav 17 hade *NTRK*-fusion (varav 15 st kunde utvärderas avseende

tumörrespons) och 7 saknade *NTRK*-fusion. Medianåldern var 4,5 år (range 1 mån till 18 år). Vanligaste diagnosen var infantilt fibrosarkom (8 st) följt av andra mjukdelssarkom (7 st) och thyreoideacancer (2 st). Majoriteten av patienterna hade fått flera tidigare behandlingar inklusive kirurgi, systemisk behandling och strålning. Dosering justerades i delar av studien utifrån plasmakoncentrationsmätningar för att kunna relatera exponeringen till den man uppnått i vuxna patienter.

Maximalt tolerabel dos kunde inte fastställas och man valde då 100 mg/m<sup>2</sup> (dock max 100 mg), två gånger dagligen som dos inför fortsatt fas II-del av studien. Respons noterades hos 14 av 15 (93 procent) *NTRK*-fusionspositiva patienter. Ingen av de 7 patienter som saknade *NTRK*-fusion uppvisade respons. Respons noterades efter i median 1,7 månader, men hos enstaka patienter noterades någon form av respons (ej närmare beskriven) redan efter några dagar.

Användning av larotreklinib neoadjuvant (inför kirurgi) hos fem barn med lokalt avancerade sarkom (tre med infantilt fibrosarkom och två med andra mjukdelssarkom) har redovisats i en separat publikation [13]. Patienterna inkluderas även i resultaten ovan. Hos tre patienter möjliggjorde behandlingen kirurgiskt avlägsnande utan kvarvarande tumörrester. Dessa patienter kunde därefter avsluta behandling med larotreklinib och hade 7-15 månader efter kirurgin inga tecken på kvarvarande tumör. Två patienter fortsatte behandling. I två av fallen möjliggjorde larotreklinib-behandling kurativt syftande kroppsdelsbevarande kirurgi ("limb-sparing surgery").

#### *Sammanlagda resultat från fas I, fas I/II samt fas II-studierna*

En publikation från februari 2018 [14] redogör för 55 patienter, i detta fall endast patienter med *NTRK*-fusioner, som inkluderats i någon av de tre studierna. Ålder var från 4 månader till 76 år. 17 stycken olika genfusioner med *NTRK* noterades. Vanligaste tumörtyperna var spottkörteltumörer (12 st), mjukdelssarkom (11 st), infantilt fibrosarkom (7 st) och thyreoideatumör (5 st). Även enstaka fall av vanligare tumörtyper såsom koloncancer, lungcancer och melanom fanns bland de inkluderade. Viktigt att notera är att benägenheten att testa för *NTRK*-fusion sannolikt är högre vid mer ovanliga tumörtyper samt vid tumörer där det är känt att *NTRK*-fusioner är vanligt förekommande. Detta gäller särskilt spottkörtelcancer och infantilt fibrosarkom.

Objektiv tumörrespons noterades hos 75 procent av patienterna. Mediantid till respons var 1,8 månader, vilket sammanfaller med tidpunkten för den första bedömningen. Komplet respons noterades hos 13 procent (7 patienter). Vid ett års uppföljning var 71 procent av responserna pågående och den progressionsfria överlevnaden var 55 procent. Värt att notera är att respons noterades oavsett ålder, tumörtyp och typ av *NTRK*-fusion. Resistens, definierat som tumörtillväxt under pågående behandling efter en period av respons eller stabil sjukdom under minst 6 månader, noterades i 10 patienter. Hos 9 av dessa kunde man identifiera olika former av mutationer i *NTRK*-genernas kinasdomäner (se avsnitt "Andra substanser..." nedan för ytterligare diskussion).

#### **Kliniska observanda**

Larotreklinib tolererades i studierna generellt mycket väl, särskilt i jämförelse med andra kinashämmare och klassiska cytostatika. Majoriteten av biverkningarna (93 procent) var av grad 1 eller 2. De vanligaste biverkningarna av grad 3 var anemi (11 procent), AST/ALT-stegring (7 procent), viktuppgång (7 procent) och minskat antal neutrofiler (7 procent). Grad 4-biverkningar noterades hos endast en patient (feber) men bedömdes inte vara

behandlingsrelaterad. I den kohort patienter som publicerades där studierna slogs samman (55 patienter) avbröt ingen patient på grund av biverkningar. Omkring 15 procent av patienterna dosreducerade på grund av biverkningar. Av dessa bibehöll samtliga den tumörrespons de hade uppnått [14].

I den pediatrika fas I-studien avbröt endast en patient (av 24 st) på grund av biverkningar (grad 3 ALT-stegring) [12]. Det får anses vara mycket anmärkningsvärt att endast en av de i studierna beskrivna patienterna avbröt på grund av biverkningar, sett i relation till alternativa farmakologiska behandlingar som skulle kunna vara aktuella (cytostatika, andra tyrosinkinashämmare och eventuellt immunterapi).

I FDA's publicerade "Highlights of Prescribing Information" för larotrectinib anges en varning för neurotoxicitet. Exempel som nämns är bland annat yrsel, parestesier, delirium. Vidare varnas för att kombinera larotrectinib med starka hämmare eller inducerare av CYP3A4 [4].

Under åtminstone delar av utvecklingsprogrammet fanns möjlighet att med hjälp av plasmakoncentrationsmätning styra dosering hos nyfödda och barn, för att minska risken för stora interindividuella variationer i exponering. Hur detta kommer att hanteras av regulatoriska myndigheter och företaget som marknadsför produkten återstår att se.

### **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

Det pågår två studier [15,16] som fokuserar på genetisk screening av ett stort antal olika gener (inte bara *NTRK*-fusioner) och dess förmåga att ge guidning vid val av behandling och prediktera behandlingsutfall. En substudie till dessa är fokuserade på behandling med larotrectinib vid solida och vissa hematologiska indikationer [17]. Dessa studier drivs av amerikanska National Cancer Institute (NCI).

### **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

Ytterligare *NTRK*-hämmare finns under utveckling. En av dessa, entrectinib, slår utöver *NTRK*-fusioner även mot *ROS1*-fusioner. Tack vare sin effekt mot *ROS1*-fusioner är den därmed extra intressant vid icke-småcellig lungcancer (NSCLC) där omkring 1-2 procent av patienterna har dessa fusioner, något som det redan idag rutinmässigt screenas för. Sammanslagna resultat från tre stycken fas I- och II-studier visar att 57 procent av patienterna med *NTRK*-fusioner svarade på behandling. Effekt sågs i över tio olika tumörtyper [18]. Utifrån besked i pressmeddelanden förefaller en ansökan om godkännande snart kunna lämnas in till regulatoriska myndigheter. Möjligen får entrectinib en specifik indikation för NSCLC med *ROS-1*-fusion och även en bred indikation i linje med larotrectinib, det vill säga tumörer med *NTRK*-fusion oavsett tumörens ursprung.

Ett antal på marknaden befintliga multikinashämmare har även hämmande effekt på *NTRK*-fusioner, bland dessa kan nämnas krizotinib, kabozantinib och nintedanib [3]. Den bredare hämningen av flera olika kinaser förklarar sannolikt den svårare biverkningsprofilen för dessa preparat.

Det pågår även utveckling av TRK-hämmare (LOXO-195) som avses ha effekt hos patienter som utvecklat resistens under behandling med larotrectinib [19].

## Pris

Priset på den amerikanska marknaden är enligt offentliga myndighetsdokument 32 800 \$ per månad (cirka 295 000 kr) [20]. Enligt uppgifter i media kan den orala lösningen för pediatrika patienter prissättas omkring 11 000 \$ per månad (cirka 99 000 kr/mån) [21].

Kostnaden kommer sannolikt vara lägre i Sverige. Dock kan antas att larotrektinib, baserat på de mycket höga responstalen, begränsade biverkningarna och dess användning på extremt sällsynta, i vissa fall pediatrika, indikationer, blir ett av de högst prissatta cancerläkemedlen på marknaden.

I USA kommer Bayer att erbjuda en lösning med ”pay for performance” som innebär återbetalning av kostnaden för patienter som inte svarar på behandlingen inom 3 månader [22]. Då larotrektinib huvudsakligen kommer att förskrivas på recept så är det troligt att bolaget lämnar in ansökan till TLV om att ingå i läkemedelsförmånerna. Att göra en hälsoekonomisk analys kommer att vara utmanande då godkännandet kommer bygga på data som är mycket osäkra (lågt patientantal, avsaknad av kontrollgrupp, relativt kort uppföljning). Vidare är det problematiskt att avgöra vad som är lämplig alternativ behandling att relatera kostnad och effekt till.

## Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Läkemedelskostnaden lär som beskrivs ovan bli betydande om larotrektinib börjar användas. Huvudsakligen kommer larotrektinib in efter andra behandlingar som vid flertalet av indikationerna huvudsakligen är väletablerade cytostatika som har en låg läkemedelskostnad. Vad gäller andra behandlingsrelaterade kostnader så är larotrektinibs perorala administrering en fördel.

Användning av larotrektinib är helt beroende av i vilken takt testning för *NTRK*-fusioner införs på patologilaboratorier. I dagsläget ingår vissa *NTRK*-fusioner i vissa utvalda paneler för next generation sequencing (NGS). I studierna som kommer utgöra det huvudsakliga underlaget för godkännande har respektive prövningscentra analyserat *NTRK*-fusioner med valfri metod som funnits tillgänglig på deras laboratorium. Metoder som använts har varit FISH eller NGS. På sikt kommer sannolikt kit/NGS-paneler som är direkt riktade mot att hitta *NTRK*-fusioner. Analys med NGS görs för vissa tumörtyper rutinmässigt i många regioner och innebär då ingen ytterligare kostnad. Om det då används NGS-paneler som innehåller en eller flera *NTRK*-fusioner så kan patienter identifieras utan att man riktat sökt efter just *NTRK*-fusion. Tillgången till farmakologisk behandling riktad mot tumördrivande *NTRK*-fusioner gör dock att man vid vissa tumörtyper behöver ta ställning till om riktad screening ska ske rutinmässigt redan vid diagnos. Det kan gälla de diagnoser där förekomsten är mycket hög, exempelvis infantilt fibrosarkom, mesoblastiskt nefrom, sekretorisk bröstcancer samt en specifik form av spottkörteltumör (MASC). Vad gäller de ovanliga pediatrika indikationerna så hanteras de idag redan av ett fåtal specialister och kontakt mellan dessa och patologer behöver etableras.

## Uppföljningsmöjligheter

Användning av larotrektinib via recept kan följas upp i Socialstyrelsens läkemedelsregister. På sikt kan även Register för cancerläkemedel som administreras av Regionala Cancercentrum i samverkan användas. Vidare finns Barncancerregistret där information kring diagnos och läkemedel registreras för majoriteten av barncancerfallen.

## Andra marknader

Vitrakvi (larotrektinib) är sedan den 26 november 2018 godkänt av FDA [23].

### **Troliga framtida försäljningsargument**

Bayer lyfter fram att detta är den första behandlingen specifikt riktad mot tumörer med *NTRK*-fusioner. Det betonas att läkemedlet kan användas oavsett tumörtyp och ålder. Vidare kommer det troligen även på vissa marknader i Europa erbjudas någon form av återbetalning vid utebliven effekt för att sänka tröskeln för att initiera behandling [22].

Utöver att marknadsföra själva läkemedlet kommer mycket fokus ligga på att påverka patologer och företag som erbjuder molekylärpatologiska kit och NGS-paneler så att testning för *NTRK*-fusioner genomförs i så stor omfattning som möjligt. Allmän kunskapsspridning och fokusering kring *NTRK*-fusioner och deras betydelse vid olika tumörtyper kan också väntas.

### **Författare**

Henrik Lövborg  
Docent, leg apotekare  
Klinisk farmakologi, Region Östergötland samt  
Regionala expertgruppen cancerläkemedel  
RCC Sydöst

Anders Helldén  
Med dr, Överläkare  
Klinisk farmakologi, Region Östergötland

### **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Inga jäv att deklarerera.

## Tabell

Tabell 1

	NCT02122913	NCT02637687 (SCOUT)	NCT02576431 (NAVIGATE)
Studietyyp	Fas I, multicenter, öppen, singelarm	Fas I/II multicenter, öppen, singelarm	Fas II, multi-center, öppen, singelarm
Planerat antal patienter	90 patienter	112 patienter	176 patienter
Inklusionskriterier	Vuxna (>18 år) med avancerade solida tumörer med <i>NTRK</i> -fusion som har progredierat eller inte svarat på tillgängliga behandlingar.	Pediatriska patienter 0-21 år. Avancerade solida tumörer eller primära CNS-tumörer. <i>NTRK</i> -fusion var inte ett krav, men testning före inkludering var möjlig och skedde för en stor del av patienterna.	Vuxna och barn > 12 år. Avancerade solida tumörer med <i>NTRK</i> -fusion.  9 kohorter: Primära CNS-tumörer, sarkom, NSCLC, thyreoidea-, kolorektal-, spottkörtel- och gallvägscancer samt kohorten "alla andra tumörtyper"
Intervention, dos	Larotrectinib, en alt. två gånger dagl. Doseskalering och dosexpansion.	Larotrectinib oralt två gånger dagligen, dosjustering utifrån kroppsytta, dock högst 100 mg x 2	Larotrectinib 100 mg två gånger dagligen.
Primär utfallsvariabel	Fastställande av maximalt tolerabel dos, säkerhet	Säkerhet (fas I) samt objektiv tumörrespons (ORR) (fas II)	Objektiv tumörrespons (ORR)
Sekundär utfallsvariabel	Farmakokinetik, objektiv tumörrespons, responsduration	Farmakokinetik, fastställande av maximal tolerabel dos, livskvalité mm	Responsduration, progressionsfri överlevnad, totalöverlevnad mm
Status	Rekrytering pågår	Rekrytering pågår	Rekrytering pågår

## Referenser

1. Kummar S o Lassen UN. TRK Inhibition: A New Tumor-Agnostic Treatment Strategy Targeted Oncology (2018) 13:545–556
2. Bouhana K et al. LOXO-101, a pan TRK inhibitor, For The Treatment Of TRK-driven Cancers. EORTC 2014, abstract nr 391
3. Cocco E et al. NTRK fusion- positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nature Reviews (2018) 15: 731-747
4. Highlights of prescribing information. Vitrakvi. [www.fda.gov](http://www.fda.gov) [Hämtad 2018, Dec 28]
5. [https://www.ema.europa.eu/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-23-26-july-2018-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-23-26-july-2018-meeting_en.pdf) [Hämtad 2018, Dec 28]
6. <https://www.investor.bayer.de/en/nc/news/investor-news/investor-news/bayer-submits-european-marketing-authorization-application-for-larotrectinib-for-the-treatment-of-tr/> [Hämtad 2018, Dec 28]
7. Nationellt vårdprogram huvud- och halscancer. <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/huvud-och-hals/vardprogram/> [Hämtad 2018, Dec 28]
8. Nationellt vårdprogram bröstcancer. <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/> [Hämtad 2018, Dec 28]
9. Clinical trials. NIH U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/NCT02122913> [Hämtad 2018, Dec 28]
10. Clinical trials. NIH U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/NCT02637687> [Hämtad 2018, Dec 28]
11. Clinical trials. NIH U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/NCT02637687> [Hämtad 2018, Dec 28]
12. Laetsch TW et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. Lancet Oncology (2018) 19: 705-14
13. DuBois SG et al. The Use of Neoadjuvant Larotrectinib in the Management of Children With Locally Advanced TRK Fusion Sarcomas. Cancer (2018) 124:4241-4247.
14. Drilon TW et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. NEJM (2018) 378:731-9
15. Clinical trials. NIH U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/NCT03155620> [Hämtad 2018, Dec 28]



16. Clinical trials. NIH U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/NCT02465060> [Hämtad 2018, Dec 28]
17. Clinical trials. NIH U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/NCT03213704> [Hämtad 2018, Dec 28]
18. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2018-10-21.htm> [Hämtad 2018, Dec 28]
19. Drilon TW et al. A Next-Generation TRK Kinase Inhibitor Overcomes Acquired Resistance to Prior TRK Kinase Inhibition in Patients with TRK Fusion–Positive Solid Tumors. *Cancer Discovery* (2017) 7(9); 963–72.
20. United States Securities and Exchange Commission (SEC), Commission File Number 001-36562. 18-11-26. [www.sec.gov](http://www.sec.gov) [Hämtad 2018, Dec 28]
21. <http://www.evaluate.com/vantage/articles/news/pricing/bayer-wants-top-dollar-larotrectinib> [Hämtad 2018, Dec 28]
22. <https://media.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/US-FDA-approves-Larotrectinib-first-TRK-inhibitor-patients-advanced-solid-tumors-harboring-a-TRK?OpenDocument&sessionID=1546006340> [Hämtad 2018, Dec 28]
23. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm626710.htm> [Hämtad 2018, Dec 28]