

Medicinrådets vurdering vedrørende larotrectinib til behandling af NTRK- fusion-positiv kræft



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	26. maj 2021
Dokumentnummer	116305
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	4
2.	Begreber og forkortelser.....	6
3.	Introduktion	7
3.1	NTRK-fusion-positiv kræft.....	7
3.2	Larotrectinib.....	8
3.3	Nuværende behandling	10
4.	Metode.....	10
5.	Resultater	11
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	11
5.1.1	Litteratur	11
5.1.2	Databehandling og analyse.....	19
5.1.3	Evidensens kvalitet	20
5.1.4	Effektestimater og kategorier	20
5.1.5	Fagudvalgets konklusion vedr. voksne.....	27
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	27
5.2.1	Litteratur	27
5.2.2	Databehandling og analyse.....	28
5.2.3	Evidensens kvalitet	28
5.2.4	Effektestimater og kategorier	28
5.2.5	Fagudvalgets konklusion vedr. børn	34
6.	Andre overvejelser	34
6.1	Data fra patienter med primære CNS-tumorer	34
6.2	Growth modulation index.....	35
6.3	Objektivt respons pr. tumortype	37
6.4	Screening for NTRK-fusion	39
6.5	ESMO-MCBS-vurdering	39
7.	Fagudvalgets samlede konklusion.....	40
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	40
9.	Referencer	41
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	43
11.	Versionslog	45



12. Bilag.....	46
----------------	----

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. maj 2021



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af larotrectinib overfor placebo til behandling af voksne og børn med NTRK-fusion-positiv kræft ikke kan kategoriseres. Vurderingen er baseret på enkeltarmede studier med en lille patientgruppe med forskellige kræftformer og deraf forskellige prognoser, der sammenstilles med observationelle data for patienter med NTRK-fusion-positiv kræft.

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget, om end meget usikkert, indikerer, at larotrectinib er en effektiv behandlingsmulighed for både voksne og børn, der ikke har andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder.

Medicinrådet finder, at effekten er mere udtalt i børn end i voksne, hvilket særligt kommer til udtryk i effekten på overlevelsen.

Evidensens kvalitet er meget lav. Medicinrådet vurderer, at sjældenheden af NTRK-fusion og larotrectinibs vævsagnostiske indikation gør det vanskeligt at foretage en nøjagtig vurdering af larotrectinibs kliniske værdi.



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

AE:	Uønsket hændelse (<i>adverse event</i>)
ARR:	Absolut risikoreduktion
BSC:	<i>Best supportive care</i>
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI:	Konfidensinterval (<i>confidence interval</i>)
CNS:	Centralnervesystemet
CR:	Komplet respons (<i>complete response</i>)
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FISH:	<i>Flourescence in situ hybridization</i>
GMI:	<i>Growth Modulation Index</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IHC:	<i>Immunohistochemistry</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MCBS:	<i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NGS:	<i>Next Generation Sequencing</i>
OR:	Odds ratio (<i>odds ratio</i>)
ORR:	Objektiv responsrate (<i>objective response rate</i>)
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
pCR:	Patologisk komplet respons (<i>pathological complete response</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression-free survival</i>)
PR	Partielt respons (<i>partial response</i>)
RO:	Komplet resektion
RR:	Relativ risiko
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af larotrectinib til behandling af kræft med NTRK-fusion er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling. Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Bayer. Medicinrådet modtog ansøgningen den 19. marts 2021.

De kliniske spørgsmål er:

1. Hvad er den kliniske merværdi af larotrectinib til behandling af voksne med NTRK-genfusion-positiv kræft, hvor øvrige acceptable behandlingsmuligheder er udtømte, sammenlignet med placebo?
2. Hvad er den kliniske merværdi af larotrectinib til behandling af børn med NTRK-genfusion-positiv kræft, hvor øvrige acceptable behandlingsmuligheder er udtømte, sammenlignet med placebo?

3.1 NTRK-fusion-positiv kræft

En solid tumor er en unormal vævsmasse (svulst). Solide tumorer kan være benigne (ikke kræft) eller maligne (kræft), hvor sidstnævnte kan gennemtrænge væv eller sprede sig til andre dele af kroppen. Kræft inddeles i forskellige typer, afhængig af hvilken celletype kræften udgår fra. Solidt voksende kræfttyper kan overordnet inddeles i f.eks. sarkomer (bløddels- og knoglekræft), karcinomer (epitel derivede kræftformer), neurogen derivede tumorer og melanomer (modermærkekræft). For hver af disse overordnede kræfttyper findes talrige undertyper, baseret på hvilken celletype de udgår fra, hvilke histopatologiske og eventuelle molekylærbiologiske forandringer der kendetegner kræften [1,2]. De forskellige kræftformer rammer forskelligt i befolknings- og aldersgrupper og kræver forskellig diagnostik og behandling.

Forekomsten af kræft i Danmark er stigende, og ca. 1/3 af alle danskere vil få kræft i løbet af deres liv. Antallet af nye tilfælde pr. år er ca. 40.000, lidt flere mænd end kvinder. Den største andel af nye kræfttilfælde er i den ældre del af befolkningen. 2/3 af alle nye kræfttilfælde er hos personer over 60 år. Lidt over 280.000 nulevende danskere har på et tidspunkt fået konstateret kræft, og 6 ud af 10 kræftpatienter overlever deres sygdom i mindst 5 år [3].

Selvom kræft er sjældent hos børn (under 18 år), er det den næst hyppigste dødsårsag efter 1-årsalderen. Mindre end 1 % af alle kræfttilfælde forekommer hos børn, og ca. 200 børn får årligt konstateret kræft. Den 5-årige overlevelseshastighed for børn med kræft er på ca. 80 %. Fordelingen af kræfttyperne hos børn er helt anderledes end hos voksne [3]. Voksne får således typisk karcinomer, mens børn hyppigst får blodkræft [4].

Neurotrofisk tyrosinkinase (NTRK) er navnet på en gruppe af tre gener, NTRK1, NTRK2 og NTRK3, der koder for tyrosinreceptorkinaser (Trk) A, B og C. Trk er afgørende for normale nervecellers udvikling og overlevelse. Genfusioner, der involverer NTRK1, NTRK2 eller NTRK3, koder for Trk-fusionsproteiner, som kan medføre ukontrolleret Trk-signalering og



dermed tumorvækst [5,6]. NTRK-fusioner er sjældne og påvises med yderst varierende hyppighed på tværs af tumortyper hos både børn og voksne. Herudover er det uvist, om der er geografiske og epidemiologiske forskelle i forekomst af NTRK-fusioner. NTRK-fusioners hyppighed i forskellige kræftformer er angivet i tabellen nedenfor. Dette skal dog tages med forbehold for de ovennævnte forskelle.

Tabel 3-1. Oversigt over frekvens for NTRK-fusion ved forskellige kræftformer

Kræftform	Frekvens for NTRK-fusion
Infantil fibrosarkom	Omkring 100 % [7,8]
Sekretorisk karcinom i både spytkirtel og bryst	Omkring 100 % [7,8]
Kræfttyper i luftveje, fordøjelseskanal, bryst og hjerne	< 5 % [7,8]
Lungekræft, kolorektalkræft, modermærkekræft og brystkræft	0,1-1 % [9]

3.2 Larotrectinib

Trk-fusionsproteiner virker som 'onkogene drivere', der fremmer celledeling og overlevelse af tumorceller. Larotrectinib er en TRK-hæmmer, som hindrer neurotrophin-Trk-interaktion og dermed Trk-aktivering. Dette fører til celledød og hæmning af tumorer, som overudtrykker Trk [8,10,11].

Patienter kan behandles med larotrectinib, hvis de har en NTRK-fusion i en tumorprøve. Der testes i dag ikke rutinemæssigt for NTRK-fusion i tumorprøver, og der er ingen klinisk validerede tests eller 'companion diagnostics' tilgængelige til at udføre testen. Man kan både anvende *next-generation sequencing* (NGS), immunhistokemi (IHC) og *fluorescence in situ hybridization* (FISH) for at påvise fusioner (se afsnit 6.4).

Larotrectinib er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter med solide tumorer, der udtrykker en NTRK-genfusion. Derudover skal følgende være opfyldt:

- Sygdommen er lokalt avanceret, metastatisk, eller kirurgisk resektion vil sandsynligvis resultere i svær morbiditet.
- Der er ikke nogen andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder.

De anbefalede doser af larotrectinib for voksne og børn med et kropsareal $\geq 1,0 \text{ m}^2$ er 100 mg oralt to gange dagligt. Til børn med et kropsareal $< 1,0 \text{ m}^2$: 100 mg/m² oralt to gange dagligt (maksimalt 100 mg pr. dosis). Startdosis bør reduceres med 50 % hos patienter med moderat eller svær nedsat leverfunktion. Der kan ved bivirkninger foretages op til tre dosisreduktioner af 25 mg pr. dosis pr. reduktion. Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller opnåelse af komplet



patologisk respons, som betyder, at patienten har fået bortopereret resttumor og derefter fået påvist fravær af sygdom ved en histologisk undersøgelse af det bortopererede væv.

Larotrectinib fik betinget markedsføringstilladelse af EMA den 19. september 2019. Ansøger skal indlevere data fra opfølgingsstudier i 2024, hvor den tumoragnostiske effekt yderligere dokumenteres med data fra flere patienter fra de igangværende studier, og udviklingen af sekundær resistens undersøges. Ydermere skal ansøger inden 2027 indlevere yderligere data for sikkerheden i børn, særligt med henblik på at undersøge risikoen for forstyrrelser i udviklingen af centralnervesystemets funktioner.

Estimat for antal patienter i Danmark

Antallet af patienter, der årligt er kandidater til behandling med larotrectinib i Danmark, er usikkert. Dels findes der ikke tilstrækkelige data for hyppigheden af NTRK-fusion hos danske kræftpatienter, og derudover er larotrectinib først indiceret, når øvrige muligheder for behandling er udtømte. Derfor skal et estimat af patientantal tage højde for frafald imellem behandlingslinjer på tværs af mange forskellige kræftformer.

En af forudsætningerne for behandling med larotrectinib er, at alle øvrige behandlingsmuligheder er udtømte. I denne sammenhæng henviser fagudvalget til gældende nationale retningslinjer og Medicinrådets behandlingsvejledninger inden for de forskellige relevante kræftområder.

Fagudvalget skønner, at der årligt er ca. 10.000 danske patienter, som har uhelbredelig kræft og at ca. 1/3 af disse vil udtømme øvrige behandlingsmuligheder, men stadig være i tilstrækkelig almen tilstand til at modtage yderligere behandling. Det er således blandt disse ca. 3.000 patienter, at man skal identificere de patienter, som kan være kandidater til behandling med larotrectinib.

Fagudvalget tager i sit skøn højde for, at der vil være ganske få patienter med meget sjældne kræftformer, hvor NTRK-fusionen er hyppig (f.eks. infantil fibrosarkom) samt mange patienter med hyppigere kræfttyper (f.eks. tyk- og endetarmskræft, lungekræft og modermærkekræft), hvoraf kun ganske få (ca. 0,3 %) vil have en NTRK-fusion. Derudover skønner fagudvalget, at der blandt de 1.400 årlige tilfælde af hjernetumorer i Danmark [4] vil være maksimalt 10 patienter, som kan være kandidater til behandlingen. Fagudvalget skønner således samlet, at mellem 10 og 40 patienter (voksne og børn) årligt er kandidater til behandlingen i Danmark

Fagudvalget understreger, at der ikke foreligger tilstrækkelige data til at foretage en valid vurdering af antallet af patienter, hvorfor ovenstående skøn er forbundet med væsentlig usikkerhed. Estimatet afhænger tilmed i vid udstrækning af, hvordan screening efter NTRK-fusion implementeres, samt hvordan indikationen fortolkes, særligt udsagnet vedr. at øvrige behandlingsmuligheder skal være udtømte.

Fase 1-enheden på Rigshospitalet deltager i klinisk afprøvning af larotrectinib. Fagudvalget oplyser kendskab til tre danske patienter med NTRK-fusion-positiv kræft, som siden forsøgsstart i 2016 har modtaget behandling med larotrectinib.



3.3 Nuværende behandling

Hovedparten af patienter med kræft modtager standardbehandling, som primært afhænger af, hvilket væv kræften er opstået i, samt hvor udbredt kræften er. For en række kræfttyper er operation med henblik på helbredelse oftest førstevalg. Når kirurgisk behandling ikke er mulig eller ikke er tilstrækkelig, tilbydes patienterne enten strålebehandling og/eller medicinsk behandling (kemoterapi, targeteret behandling eller immunterapi).

Den valgte medicinske behandling afhænger af mange faktorer, herunder kræfttype, hvor udbredt sygdommen er, samt om kræfttypen eventuelt udtrykker særlige molekylærgenetiske forandringer, hvortil der er udviklet specifikke (targeterede) lægemidler. Herudover skal patienterne være i tilstrækkelig almen tilstand til at kunne tåle yderligere behandling. I studier måles almen tilstand ofte med ECOG-performance status [12].

For flere pædiatriske kræftformer er kemoterapi ofte førstevalg. For en lille andel af patienterne med meget sjældne kræftformer findes der ingen etableret standardbehandling. Derudover er der patienter med hyppigere kræftformer, som i løbet af deres behandlingsforløb udtømmer alle standardbehandlingsmuligheder. Disse patienter kan indgå i forsøg med eksperimentel behandling eller få tilbudt lindrende behandling (*best supportive care* (BSC)).

I modsætning til den traditionelle fremgangsmåde for kræftbehandling, kendetegnet ved i vid udstrækning at være histologi (vævstype)-afhængig, er larotrectinib ikke indiceret til én bestemt kræfttype, men til alle tilfælde af solide tumorer med NTRK-fusion (ofte benævnt som 'vævs-/tumor-agnostisk'). Af denne årsag, og fordi larotrectinib er indiceret, når øvrige muligheder for behandling er udtømte, findes der ikke standardbehandling for de patienter, som kandiderer til behandling med larotrectinib.

4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende larotrectinib beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.



5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Klinisk spørgsmål 1 er:

- Hvad er den kliniske merværdi af larotrectinib til behandling af voksne med NTRK-genfusion-positiv kræft, hvor øvrige acceptable behandlingsmuligheder er udtømte, sammenlignet med placebo?

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Studier af larotrectinib

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt tre fuldtekstartikler, der beskriver larotrectinibs effekt og sikkerhed til behandling af NTRK-fusion-positiv kræft. Ansøger har desuden tilføjet en nylig publikation. De i alt fire artikler analyserer alle data fra de samme tre kliniske studier (SCOUT LOXO-TRK-15003, LOXO-TRK-14001 og NAVIGATE LOXO-TRK-15002. Se studiekarakteristika i bilag 1).

De to artikler af Laetsch og DuBois rapporterer en analyse af data specifikt for pædiatriske patienter fra SCOUT LOXO-TRK-15003. Herudover har ansøger anvendt data fra EPAR og produktresumé. Tidspunkt for data cut-off varierer i de forskellige publikationer, hvilket har betydning for både den mediane opfølgningstid og det totale patientantal, da både SCOUT og NAVIGATE stadig rekrutterer patienter.

Tabel 5-1. Oversigt over anvendt litteratur

Reference	Studier (NCT-nummer)	Beskrivelse	Data cut-off	Antal patienter
Drilon et al. 2018 [13]	LOXO-TRK-14001 (NCT02122913). SCOUT LOXO-TRK-15003 (NCT02637687). NAVIGATE LOXO-TRK-15002 (NCT02576431)	Børn (kun i SCOUT og NAVIGATE) og voksne (alle tre studier). I effektpopulationerne indgik kun patienter med påvist NTRK-fusion og minimum 6 måneders opfølgningstid. De samme patienter med længere opfølgningstid indgår i Hong et al. 2020 (se nedenfor).	Februar 2017	55



Reference	Studier (NCT-nummer)	Beskrivelse	Data cut-off	Antal patienter
Laetsch et al. 2018 [14]	SCOUT LOXO-TRK-15003 (NCT-02637687)	Børn med og uden NTRK-fusion. Patienterne fra dette studie med NTRK-fusion indgår også i Hong et al. 2020 (se nedenfor).	Februar 2017	24
DuBois et al. 2018 [15]	SCOUT LOXO-TRK-15003 (NCT-02637687)	Børn med infantilt fibrosarkom og påvist NTRK-fusion. De samme patienter indgår i Hong et al. 2020 (se nedenfor).	Februar 2017	5
EPAR [11]	LOXO-TRK-14001 (NCT-02122913) SCOUT LOXO-TRK-15003 (NCT-02637687) NAVIGATE LOXO-TRK-15002 (NCT-02576431)	Samme patienter som i Drilon et al. 2018 med længere opfølgningstid samt yderligere rekrutterede patienter fra SCOUT og NAVIGATE.	Juli 2018	102
Hong et al. 2020 [16]	LOXO-TRK-14001 (NCT-02122913) SCOUT LOXO-TRK-15003 (NCT-02637687) NAVIGATE LOXO-TRK-15002 (NCT-02576431)	Samlet analyse af larotrectinibs sikkerhed og effekt i børn og voksne med påvist NRKT-fusion. Længere opfølgningstid samt yderligere rekrutterede patienter fra SCOUT og NAVIGATE. Bivirkningsdata fra patienter uden NTRK-fusion er inkluderet.	Februar 2019	153 (260 for bivirkninger)
EMA produktresumé [17]	LOXO-TRK-14001 (NCT-02122913) SCOUT LOXO-TRK-15003 (NCT-02637687) NAVIGATE LOXO-TRK-15002 (NCT-02576431)	Objektive responsrater og responsvarighed på enkelttumorniveau, inklusive CNS-tumorer.	Juni 2019	188*

* Populationen indeholder 24 ud af de 188 patienter med primær CNS-tumor, som ikke er medtaget i de samlede effektestimater. Data for disse patienter er opgjort separat (se afsnit 6.1).



Ansøger referer til flere forskellige datasæt i ansøgningen (Tabel 5-2). Det første datasæt, 'PAS', er de samme 55 patienter, som indgik i Drilon et al. 2018, men ansøger har indsendt 'data-on file' for de samme patienter med en opfølgningstid, der er 2,4 år længere. Det andet datasæt 'ePAS' inkluderer yderligere patienter og indeholder ved seneste cut-off data fra i alt 164 patienter (samme data cut-off og patientantal, som er publiceret i EMAs produktresumé). Dette datasæt er inddelt i tre forskellige datasæt med forskellige opfølgningstider. Det seneste tilgængelige datasæt 'ePAS4' har dataopfølgning frem til juli 2019, og det er dette datasæt sammen med 'PAS'-datasættet, som den sundhedsvidenskabelig ansøgning baserer sig på.

I nedenstående skema ses en oversigt over datasættene, som de er navngivet i ansøgningen:

Tabel 5-2. Oversigt over datasæt

Datasæt	Dato for cut-off	Antal patienter i alt	Antal patienter < 18 år	Antal patienter ≥ 18 år	Publiceret
PAS	Juli 2019	55	12	43	(Drilon et al. 2018 [13])*
ePAS2	Juli 2018	102	34	68	EPAR 2019
ePAS3	Februar 2019	153** (159)	52	107	Hong et al., 2020 [16]
ePAS4	Juli 2019	164 (188***)	55	109	EMAs produktresumé [17]

*Drilon et al. 2018 [13] afrapporterer data for disse 55 patienter men med kortere opfølgning (cut-off februar 2017). ** Der indgår 159 patienter, hvorfra 153 er evaluerbare. *** Dette datasæt inkluderer også 24 patienter med primære CNS-tumorer. Data for disse patienter er opgjort separat (se afsnit 6.1).

I den sundhedsøkonomiske ansøgning har ansøger anvendt et senere data cut-off (ePAS5), som ikke er publiceret, og som ikke er tilgængeligt i den kliniske ansøgning. Datasættet indeholder kaplan meier plots for PFS og OS, men er ikke tilstrækkeligt beskrevet til at det kan lægges til grund for den kliniske vurdering.

ePAS4-datasættet anvendes til besvarelse af de kliniske spørgsmål, da dette er det komplette datasæt, der indeholder størst muligt patientantal med længst mulig opfølgningstid. Udover data for objektiv responsrate (publiceret i EMAs produktresumé) er alle data i ePAS4 angivet af ansøger som 'data on file'. Efterfølgende er disse data publiceret af Tandvårds- og Läkemedelsförmånsverket i deres beslutningsgrundlag for anbefalingen af larotrectinib i Sverige [18], hvorved de ikke betragtes som upublicerede data.

Baselinekarakteristika for ePAS4-datasættet er opsummeret nedenfor.



Table 5-3. Demografi og baselinekarakteristika for ePAS4-population ved data cut-off, juli 2019

Hovedkategori	Underkategori	Larotrectinib-effektpopulation (ePAS4) n = 164 (Data cut-off juli 2019)
Alder	Medianalder, år (rækkevidde)	Alle
		Voksne
		Børn
Køn, n (%)	Kvinde	85 (52 %)
Børn, n (%)		55 (34 %)
Eastern Cooperative Oncology Group - performance score, n (%)	0	79 (49 %)
	1	62 (38 %)
	≥2	23 (14 %)
Opfølgningstid	Median	14,5 måneder
Overordnet tumorhistologi, n (%)	Sarkom	36 (22 %)
	Ikke-småcellet lungekræft	13 (7,9 %)
	Spytkirtelkræft	21 (13 %)
	Skjoldbruskkirtelkræft	27 (16 %)
	Kolorektalkræft	8 (4,9 %)
	Brystkræft	5 (3,0 %)
	Infantil fibrosarkom	32 (20 %)
	Bugspytkirtelkræft	2 (1,2 %)
	Melanom	7 (4,3 %)
	Gastrointestinal stromal tumor	4 (2,4 %)
	Kolangiokarcinom	2 (1,2 %)
	Knoglesarkom	2 (1,2 %)
	Andre	5 (3,0 %)



Hovedkategori	Underkategori	Larotrectinib-effektpopulation (ePAS4) n = 164 (Data cut-off juli 2019)
Antal tidligere systemiske behandlingslinjer, n (%)	0	36 (22 %)
	1	50 (30 %)
	≥ 2	78 (48 %)
Mediantid siden diagnose, måneder		25,2
Metastaser ved studiestart, n (%)	Fjernmetastase generelt	136 (83 %)
	Hjerne	18 (11 %)

De hyppigste kræftformer, fraset primære CNS-tumorer, er sarkom, infantilt fibrosarkom, skjoldbruskkirtelkræft, spytkirtelkræft og ikke-småcellet lungekræft (n = 13-36). De øvrige kræftformer er hver repræsenteret med mindre end 10 patienter.

Data vedr. patienter med primære CNS-tumorer

Fagudvalget bemærker, at ansøger har opgjort data fra patienter med primære CNS-tumorer separat. Sekretariatet har i korrespondance med ansøger gjort opmærksom på, at denne opdeling ikke er i overensstemmelse med protokollen. Det angives i ansøgningen, at det jf. ansøgers opfattelse ikke er metodologisk forsvarligt at opgøre effektdata samlet, med henvisning til at primære CNS-tumorer er vurderet ud fra RANO-kriterier, mens øvrige vurderinger er foretaget på baggrund af RECIST-kriterierne. Fagudvalget bemærker, at dette argument ikke gør sig gældende for samlet overlevelse og livskvalitet, og at data fra patienter med CNS-tumorer er inkluderet i sikkerhedsdatasættet.

Ansøger har indsendt sparsomme data vedr. baselinekarakteristika for patienter med primære CNS-tumorer. De 24 patienter fra ePAS4-datasættet havde en gennemsnitlig alder på 8 år (spænd: 1,3-79 år), 83 % var under 18 år, og 54 % var kvinder. Alle patienter havde modtaget tidligere behandling for deres kræftsygdom (kirurgi, strålebehandling og/eller systemisk behandling).

Fagudvalget har forholdt sig til de separate data for patienter med primære CNS-tumorer, i et afsnit under 'andre overvejelser', ud fra samme effektmål, som protokollens to kliniske spørgsmål specificerer.

Studier af placebo eller anden systemisk behandling hos lignende patientgrupper

Studierne af larotrectinib er alle non-komparative, og ansøger har derfor, jf. protokollen, søgt efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af larotrectinib med placebo. Ansøger har ikke fundet egnede studier. Derfor har ansøger i stedet fundet et



studie af 'anden systemisk behandling' (Judson et. al [19]) samt konstrueret en kontrolarm fra patienter, der har modtaget larotrectinib men ikke udvist objektivt respons (proxykontrol). Derudover har Medicinrådet tilføjet Rosen et al. [20], der indgik i Medicinrådets vurdering af NTRK-hæmmeren, entrectinib [21].

Tabel 5-4. Oversigt over mulige sammenligningsgrundlag

Reference	Studiedesign	Beskrivelse	NTRK-fusion	Placebo-arm	Antal patienter
Proxykontrol – 'Data on file' fra de kliniske studier af larotrectinib	Prospektivt, enkeltarm	Patienterne fra larotrectinib-studierne, der modtog larotrectinib, men ikke opnåede objektivt respons.	Ja	Nej	30
Judson et al. [19]	Prospektivt, RCT	Doxorubicin overfor doxorubicin plus ifosamid til førstelinje-behandling af lokal avanceret eller metastatisk bløddelsarkom.	Nej	Nej	455 (228 i doxorubicin-armen)
Rosen et al. [20]	Retrospektivt	Patienter med NTRK-fusion, som modtog anden systemisk behandling.	Ja	Nej	76

'Proxykontrollen' omfatter de 30 af i alt 164 patienter fra SCOUT, LOXO og NAVIGATE, som modtog larotrectinib uden at opnå objektivt respons (patienter med stabil eller 'progressiv sygdom', jf. RECIST-kriterier).

Baselinekarakteristika for proxy-kontrolgruppen svarer til den samlede studiepopulation (ePAS4-datasæt). Dog er der væsentligt færre pædiatriske patienter i proxy-kontrolgruppen (10 %) end i det samlede datasæt (34,2 %). Sammenligningen mellem denne proxykontrolgruppe og hele patientgruppen, som modtog larotrectinib, vil uvægerligt resultere i væsentlige effektforskelle 'by-design', særligt for effektmålet ORR og i mindre grad PFS samt øvrige effektmål. Af disse årsager vurderer fagudvalget, at proxy-kontrollen ikke er relevant som supplerende sammenligningsgrundlag.

Judson et al. 2014 [19] rapporterer data fra et fase III, dobbeltblindet randomiseret klinisk studie, som undersøger doxorubicin mod doxorubicin kombineret med ifosamid til førstelinjebehandling af voksne patienter med bløddelsarkom. Ansøger argumenterer for, at doxorubicin-armen kan være et relevant sammenligningsgrundlag for



larotrectinib, da bløddelssarkom er den hyppigste tumortype i datasættet for larotrectinib.

Fagudvalget bemærker, at der er væsentlige forskelle på patientpopulationerne i studiet af Judson et al. 2014 overfor ePAS4-datasættet vedr. larotrectinib:

- I studiet af Judson et al. 2014 indgår der udelukkende patienter med bløddelssarkom, hvorimod denne patientgruppe udgør under halvdelen af populationen behandlet med larotrectinib. Doxorubicin vil ikke være en relevant behandlingsmulighed for en væsentlig andel af de patienter, som indgår i studierne af larotrectinib. Bløddelssarkom betragtes desuden som en forholdsvis behandlingsrefraktær kræftform, hvilket kan medføre en skæv sammenligning til fordel for larotrectinib.
- I studiet af Judson et al. 2014 indgår der udelukkende voksne patienter ≥ 18 år, hvorimod ca. 1/3 af patienterne i datasættet for larotrectinib er < 18 år.
- I studiet af Judson et al. 2014 fremgår det, at doxorubicin gives som førstelinjebehandling. I datasættet for larotrectinib har 78 % af patienterne modtaget én eller flere tidligere systemiske behandlinger forud for larotrectinib.
- Patienterne i studiet af Judson et al. 2014 har ukendt NTRK-status.

Fagudvalget vurderer derfor, at studiet har meget lidt relevans som sammenligningsgrundlag. Fagudvalget vil dog i visse tilfælde inddrage studiet som supplerende information, i mangel af bedre. Dette datasæt benævnes 'doxorubicin-kontrol'.

Rosen et al. er et retrospektivt studie fra 2020, som rapporterer data for OS, PFS og ORR for 76 patienter med NTRK-fusion på tværs af en række kræfttyper. Heraf udviklede 51 fremskreden/metastatisk sygdom i observationsperioden på 37,2 måneder, og 35 patienter modtog kemoterapibehandling for deres fremskredne sygdom[20].

Fagudvalget vurderer, at det er det største observationelle datasæt, der findes for patienter med kræft med NTRK-fusion, og at alder og fordelingen af kræfttyper i nogen grad svarer til de patienter, der indgår i studierne af entrectinib. Studiet giver information om effekten af andre typer af systemisk behandling hos en patientgruppe tilsvarende larotrectinib-effektpopulationen men giver ingen information omkring effekten af placebo. Studiet indeholder ingen data for uønskede hændelser og livskvalitet. Populationskarakteristika for Rosen et al. fremgår nedenfor.

Tabel 5-5. Patientdemografi for Rosen et al. 2020 [20]

Kategori	n (%)
Totalt antal patienter	76*
Median alder, år (spænd)	52 (0-78)
Antal patienter < 18 år ¹	10 (13,2)



Kategori	n (%)
Antal kvinder	47 (61,8)
Kræfttype	
Spytkirtelkræft	12 (15,8)
Skjoldbruskkirtelkræft	10 (13,2)
Sarkom	9 (11,8)
Kolorektalkræft	8 (10,5)
Lungekræft	6 (7,9)
Melanom	5 (6,6)
Glioblastoma multiforme	4 (5,3)
Bugspytkirtelkræft	4 (5,3)
Andre	18 (23,7)
Kræftstadie på diagnosetidspunkt	
Lokaliseret (I-III), n (%)	34 (58,6)
Metastatisk (IV), n (%)	24 (41,4)
Tidligere behandling	
Antal behandlingslinjer	Ikke angivet
Kirurgi, n (%)	65 (87,8) (n = 74)
Strålebehandling, n (%)	33 (47,1) (n = 70)
Systemisk behandling, n (%)	57 (75)
Kræftstadie på diagnosetidspunkt	
Lokaliseret (I-III), n (%)	34 (58,6)
Metastatisk (IV), n (%)	24 (41,4)

*Med mindre andet angives. ¹ NB: ekstraheret på baggrund af offentligt tilgængeligt rådata fra studiet (tilgængeligt [her](#)).



Studiepopulationen afviger fra larotrectinib-effektpopulationen på flere parametre.

- 41 % af patienterne havde metastatisk kræft ved diagnosetidspunktet. I larotrectinibstudiet havde 83 % af patienterne fjernmetastaser ved studiestart.
- Studiet estimerer OS-rater og median OS med udgangspunkt i tidspunktet for den oprindelige diagnose (uanset stadie), hvorfor disse estimater er usammenlignelige med tilsvarende resultater fra studierne af larotrectinib.
- 45 % af patienterne modtager på et tidspunkt i forløbet behandling med en TRK-hæmmer, hvilket påvirker effektestimaterne. Estimaterne for ORR er dog opgivet som bedste ORR efter kemoterapi på tværs af behandlingslinjer, hvorved TRK-hæmmere ikke indgår i dette.
- Fire ud af 76 patienter har primære CNS-tumorer (glioblastoma multiforme). I larotrectinibpopulationen indgår 24 patienter med primære CNS-tumorer, men disse indgår ikke i de samlede effektanalyser.

Fagudvalget vurderer, at studiet af Rosen et al. kan bidrage med information om effektmålene ORR og PFS for patienter med NTRK-fusion-positiv kræft som helhed. Studiet rapporterer dog kun resultater af aktive behandlinger og kan således ikke bruges som en komparator for larotrectinib. Resultaterne for disse effektmål kan dog anvendes til at sætte effekterne for larotrectinib i perspektiv i forhold til, hvad der kan forventes ved andre systemiske behandlinger af NTRK-fusion-positiv kræft.

Growth modulation index

Ansøger har indsendt en analyse, som sammenligner hver enkelt patients 'tid til næste behandling' ved den forudgående behandling med PFS/'tid til næste behandling' for larotrectinib (intrapatientanalyse/growth modulation index (GMI)). Analysen er tidligere præsenteret som poster på ESMO kongressen 2020 [22], og data er publiceret af Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket i deres beslutningsgrundlag for anbefalingen af larotrectinib i Sverige [18]. Der er ikke indsendt kvantitative data, om hvilke lægemidler patienterne blev behandlet med forud for larotrectinib. Det er dog værd at bemærke, at 22 % af patienterne ikke modtog nogen systemisk behandling inden larotrectinib, hvorfor den indsendte GMI-analyse kun indeholder data fra de resterende 78 % (n = 122). De indsendte data indeholder både en samlet analyse af hele populationen samt delanalyser af voksne (n = 83) og børn (n = 39). Fagudvalget har kommenteret på data for 'growth modulation index' i et separat afsnit under 'andre overvejelser'.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Datagrundlaget for EMAs godkendelse samt den nærværende vurdering af larotrectinib er baseret på de tre ovennævnte igangværende studier. Ansøger har indsendt to forskellige bud på sammenligningsdata samt den ovennævnte GMI-analyse.



Det kliniske spørgsmål omfatter også patienter med primære CNS-tumorer. Ansøger har valgt at ekskludere patienter med primære CNS-tumorer i den samlede dataanalyse og opgør i stedet disse patienter som en selvstændig subgruppe. Effektestimaterne i afsnit 5.1.4 er derfor ikke dækkene for patienter med primære CNS-tumorer. Disse behandles i stedet isoleret under andre overvejelser (afsnit 6.1).

Fagudvalget vurderer, at ingen af de indsendte data tillader en statistisk sammenligning, der kan ligge til grund for en kategorisering af larotrectinibs værdi ud fra Medicinrådets metoder.

I gennemgangen af resultater vil de poolede data for larotrectinib ved det senest tilgængelige data cut-off (ePAS4-datasættet) blive sammenholdt med data fra studiet af Rosen et. al [20] og i visse tilfælde Judson et al. [19] (doxorubicin-kontrol), disse er udelukkende supplerende data. For uønskede hændelser lægger fagudvalget vægt på data fra larotrectinib-effektpopulationen, da disse må formodes at have modtaget en behandling, der er mere repræsentativ for, hvad patienterne vil modtage i klinisk praksis.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Vurderingen er baseret på data fra enkeltarmede studier, der i mangel på studier af den valgte komparator (placebo) sammenholdes med studier af lignende patientgrupper, som modtager anden systemisk behandling. Der findes ikke velvaliderede værktøjer til at vurdere evidensens kvalitet for non-komparative studier. Der er derfor hverken udarbejdet en Risk of Bias-profil eller en GRADE-profil.

På baggrund af det indirekte sammenligningsgrundlag, vurderer Medicinrådet, at evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Fagudvalget bemærker dog, at det på grund af sjældenheden af NTRK-fusion i det hele taget er vanskeligt at gennemføre randomiserede forsøg med tilstrækkeligt patientantal til at kunne foretage en retvisende vurdering af larotrectinibs kliniske værdi ved brug af Medicinrådets metoder.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår effektestimaterne for larotrectinib, 'doxorubicin-armen' og studiet af Rosen et al. 2020 [20]. Herudover fremgår de aggregerede kategorier samt den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1. Bemærk, at data, som tidligere nævnt, ikke inkluderer patienter, som har primære CNS-tumorer. De analyseres separat under andre overvejelser (afsnit 6.1).



Table 5-6. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Larotrectinib	Supplerende sammenligningsdata*		Aggregeret værdi for effekt målet
			Estimat [95 % CI]	Rosen et al. 2020 [20] (estimat [95 % CI])	Doxorubicin-kontrol (estimat [95 % CI])	
Overlevelse	Median OS i antal måneder (MKRF: 3 måneder)	Kritisk	Median for overlevelse er endnu ikke nået ved seneste data cut-off (44,4 måneder [36,5; IN])**	***	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres
	OS-rate ved 24 måneder (MKRF: 5 %)		76 % [66; 86]	Ikke angivet	28 % [22; 34]	
	Andel patienter med komplet patologisk respons (MKRF: 5 %)		Ingen dokumenterede ****	Ikke angivet	Ikke angivet	
Livskvalitet	Forskel i gennemsnitlig ændring i EORTC-QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Kritisk	Ændring præ vs. post-baseline: 5,63 point (n = 74)	Ikke angivet	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres
Objektiv responsrate	Samlet ORR for hele den voksne patientpopulation (MKRF: narrativ vurdering)	Vigtigt	71,6 % [62; 79]	62,5 % [40,6; 81,2] *****	14 %	Kan ikke kategoriseres



Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Larotrectinib	Supplerende sammenligningsdata*		Aggregeret værdi for effektmålet
			Estimat [95 % CI]	Rosen et al. 2020 [20] (estimat [95 % CI])	Doxorubicin-kontrol (estimat [95 % CI])	
Progressionsfri overlevelse	Median PFS (MKRF: 3 måneder)	Vigtigt	25,8 måneder [15,2; IN]	9,1 måneder [4,8; 13,1]	4,6 måneder [2,9; 5,6]	Kan ikke kategoriseres
	PFS-rate ved 12 måneder (MKRF: 10 %-point)		62 % [52; 72]	37 % [24; 51]	Ca. 12 % (ikke rapporteret)	
Uønskede hændelser	Andel patienter med én eller flere uønskede hændelser grad 3-4 (MKRF: 5 %-point) Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser	Vigtigt	44 %	Ikke angivet	Ikke relevant	Kan ikke kategoriseres

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi

Kan ikke kategoriseres.

Fagudvalget finder det sandsynligt, at larotrectinib er en effektiv behandling med acceptable bivirkninger til voksne med NTRK-fusion-positive kræftformer, der ikke har andre behandlingsmuligheder.

Kvalitet af den samlede evidens

Meget lav.

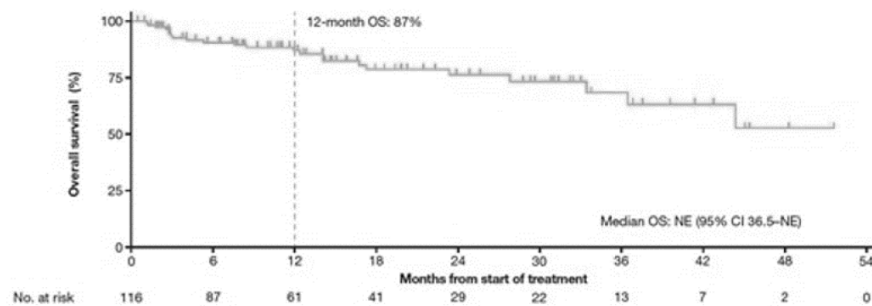
*Det supplerende data er præsenteret til orientering. Hverken data fra Rosen et al. 2020 [20] eller doxorubicin-studiet er tilstrækkeligt sammenlignelige med datasættet for larotrectinib til at kunne danne grundlag for en kategorisering af lægemidlets værdi. ** Estimatet er fra et tidligere cut-off (Hong et al. 2020) og er afledt af data fra n = 153 voksne og pædiatriske patienter ved en median opfølgningstid på 12,9 måneder. *** Data for samlet overlevelse fra Rosen et al. 2020 er usammenligneligt med data vedr. effekten af larotrectinib (se afsnit 5.1.1). **** Fagudvalget bemærker, at populationen ikke forventes at være kandidater til kurativt intenderet operation, hvorfor komplet patologisk respons ikke kan dokumenteres. ***** Bedste respons på kemoterapi på tværs af alle behandlingslinjer. CI = konfidensinterval. IN = ikke nået.



Overlevelse

Effekt målet overlevelse er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Forbedret samlet overlevelse (OS) eller helbredelse med bedst mulig livskvalitet og mindst mulig toksicitet er det optimale mål for livsforlængende kræftbehandling. Overlevelse vurderes ved hjælp af komplet patologisk respons, som betyder, at patienten har fået bortopereret resttumor og derefter fået påvist fravær af sygdom ved en histologisk undersøgelse af det bortopererede væv.

Medianoverlevelsen for voksne er ikke nået ved det sidste data cut-off med en median opfølgningstid på 15,8 måneder. Et tidligere cut-off (Hong et al. 2020) viste dog en median OS på 44,4 måneder efter en median opfølgningstid på 13,9 måneder. Overlevelseshraten efter 24 måneder var 76 %. Der var ingen dokumenteret komplet patologisk respons i voksne. Fagudvalget bemærker, at populationen ikke forventes at være kandidater til kurativt intenderet operation, hvorfor komplet patologisk respons ikke kan dokumenteres.



Figur 5-1. Overlevelse for voksne patienter behandlet med larotrectinib. Data stammer fra hele voksenpopulationen fra ePAS4, inklusive 7 patienter med en opfølgningstid mindre end 6 måneder, der ellers ikke er medtaget i effektestimaterne. Kurven er publiceret som poster ved ASCO 2020 [23].

Der findes ikke et egnet sammenligningsgrundlag til at vurdere larotrectinibs effekt på OS. I doxorubicin-kontrollen var median-overlevelsen for voksne 12,8 måneder. Som tidligere beskrevet kan den ikke give et retvisende billede af den forventede OS for den samlede population, men data indikerer dog en samlet lav overlevelse ved førstelinjestandardbehandling af patienter med uhelbredeligt bløddelsarkom.

Der er ikke indsendt data vedr. overlevelse for de enkelte kræfttyper.

Samlet set forventes det, at restlevetiden er lav for voksne patienter, der kandiderer til larotrectinibbehandling. Derfor vurderer fagudvalget, at de observerede kliniske overlevelseshdata for larotrectinib indikerer en betydelig positiv effekt på restlevetiden for den samlede voksenpopulation.

Idet der ikke foreligger data, som tillader en sammenligning mellem larotrectinib og placebo, kan lægemidlets foreløbige værdi for overlevelse ikke kategoriseres.



Livskvalitet

Livskvalitet er et kritisk patientrelateret effektmål, da patienter, der responderer på larotrectinib, kan være kandidater til langvarig behandling. Livskvalitet er undersøgt vha. EORTC-QLQ-C30 og angivet som forskellen mellem gennemsnitsscoren fra den sidste tilgængelige undersøgelse versus den gennemsnitlige score før behandlingsstart. Data er kun medtaget fra patienter, der har besvaret skemaet før behandlingsstart og ved minimum én efterfølgende måling, hvorved gennemsnitsmålingerne bygger på 74 patienter. Værdierne før behandlingsstart og ved sidste måling var henholdsvis $64,5 \pm 23,5$ og $70,1 \pm 19,5$, hvilket giver en positiv ændring på 5,63 point. Ændringen er statistisk signifikant men mindre end den definerede MKRF på 10 point. Fagudvalget bemærker, at der mangler data fra ca. 1/3 af patienterne, hvilket kan resultere i bias ift. den intra-individuelle ændring i livskvalitet før versus efter behandling med larotrectinib.

Der er ikke indsendt data vedr. livskvalitet for de enkelte kræfttyper.

Da der udelukkende foreligger data fra single-arm-studier, kan larotrectinibs foreløbige værdi for livskvalitet ikke kategoriseres. Fagudvalget bemærker dog, at den samlede effekt på patientgruppen var statistisk signifikant og peger i positiv retning.

Objektiv responsrate

Som beskrevet i protokollen er effektmålet objektiv responsrate vigtig for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons og afspejler interventionens umiddelbare antineoplastiske potentiale.

De voksne patienter havde en objektiv responsrate på 71,6 %, hvoraf 10,1 % var komplet respons, og 61,5 % var partielt respons.

I studiet af Rosen et. al opnåede gennemsnitlig 62,5 % et objektivt respons [20]. Dette var dog angivet som det bedste respons på tværs af behandlingslinjer og er derved ikke nødvendigvis repræsentativt for respons på en sidstelinjebehandling.

ORR for doxorubicinkontrolgruppen var 14 %, hvoraf 1 % var komplet respons, og 13 % var partielt respons.

Fagudvalget efterspurgte en gennemgang af ORR per tumortype. Dette er ikke angivet specifikt for den voksne population men kun for den samlede population (voksne og børn). Derfor behandles dette ikke yderligere her, men ORR per tumortype i den samlede population kommenteres under 'andre overvejelser' (afsnit 6.3).

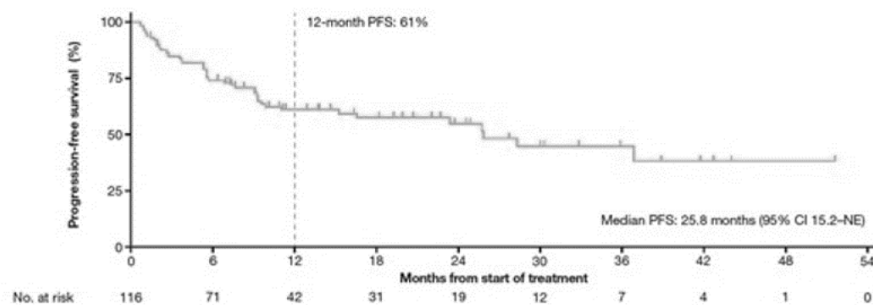
Samlet set vurderer fagudvalget, at ORR er høj på tværs af voksenpopulationen. Her tages højde for, at størstedelen af patienterne (ca. 80 %) tidligere har modtaget én eller flere systemiske behandlinger. Larotrectinibs værdi kan dog ikke kategoriseres pga. manglende komparativt data.



Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden sygdommen udvikler sig. Fagudvalget vurderer, at det er vigtigt for patienterne ikke at have sygdomsprogression i længst mulig tid. Patienter med sygdomsprogression kan have generende symptomer, og den aktuelle patientgruppe har ingen efterfølgende behandlingsalternativer. Den mindste klinisk relevante forskel blev i protokollen fastsat til 3 måneder.

Median progressionsfri overlevelse for voksne patienter var 25,8 måneder [15,2; ikke nået], og 61 % [75 - 97 %] var progressionsfri efter 12 måneder.



Figur 5-2. Progressionsfri overlevelse for voksne patienter behandlet med larotrectinib. Data stammer fra hele den voksne patientpopulation fra ePAS4, inklusive 7 patienter med en opfølgningstid mindre end 6 måneder, der ellers ikke er medtaget i effektestimaterne. Kurven er publiceret som poster ved ASCO 2020 [23].

I studiet af Rosen et al. var median PFS 9,1 måneder [4,8; 13,1] og 37 % [24; 51] var progressionsfri efter 12 måneder [20]. Disse data stammer kun fra patienter med lokalfremskreden eller metastatisk sygdom og er derfor mere sammenlignelige, end det er tilfældet for data vedr. overlevelse. Dog repræsenterer PFS-data fra Rosen et al. en aktiv behandling i førstelinje, og det kan derfor ikke anvendes til at vurdere effekten af larotrectinib overfor placebo.

Doxorubicin-kontrollen viste endnu lavere PFS med en median på 4,6 måneder [2,9; 5,6] og ca. 12 % var progressionsfri efter 12 måneder.

Der er ikke indsendt data vedr. PFS for de enkelte kræfttyper.

Samlet set kan larotrectinibs foreløbige værdi for PFS ikke kategoriseres grundet manglende komparativt data. Fagudvalget vurderer, at PFS ved larotrectinibbehandling er lang. Den naive sammenstilling med patienterne i Rosen et al. viser en absolut forskel på ca. 16 måneder for median PFS og 24 %-point i PFS-raten ved 12 måneder, hvilket er væsentlig over den mindste klinisk relevante forskel. Derudover oplevede størstedelen af patienterne en væsentlig længere PFS ved larotrectinibbehandlingen end ved deres foregående systemiske behandling (se afsnit 6.2 om GMI), hvilket også taler for en betydelig effekt af larotrectinib på dette effektmål.



Uønskede hændelser

Fagudvalget efterspurgte i protokollen andelen af patienter, der oplevede minimum én uønsket hændelse af grad 3-4, og fastsatte den mindste klinisk relevante forskel til 5 %-point. En oversigt over de mest almindelige uønskede hændelser for voksne patienter ved larotrectinibbehandling er vist i tabellen nedenfor. Denne tabel inkluderer kun uønskede hændelser, der optræder i mere end 15 % af patienterne og er derfor ikke udtømmende.

Tabel 5-7. Oversigt over de mest almindelige uønskede hændelser for voksne behandlet med larotrectinib

Voksne patienter med NTRK-fusion-positiv kræft (n = 116)	Uønskede hændelser observeret under behandlingsforløb, n (%)			
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Total
Svimmelhed	44 (38)	2 (2)	0	46 (40)
Træthed	41 (35)	2 (2)	0	43 (37)
Forstoppelse	40 (34)	0	0	40 (34)
Øget alanin-aminotransferase	30 (26)	3 (3)	2 (2)	35 (30)
Hoste	33 (28)	1 (1)	0	34 (29)
Anæmi	21 (18)	12 (10)	0	33 (28)
Kvalme	31 (27)	1 (1)	0	32 (28)
Diarré	27 (23)	3 (3)	0	30 (26)
Øget aspartat-aminotransferase	26 (22)	2 (2)	1 (1)	29 (25)
Myalgi	28 (24)	1 (1)	0	29 (25)
Perifert ødem	29 (25)	0	0	29 (25)
Dyspnø	20 (17)	4 (3)	0	24 (21)
Ledsmerter	23 (20)	0	0	23 (20)
Hovedpine	22 (19)	0	0	22 (19)
Rygsmarter	19 (16)	2 (2)	0	21 (18)
Vægtøgning	17 (15)	3 (3)	0	20 (17)
Opkast	17 (15)	0	0	17 (15)

Data stammer fra hele den voksne patientpopulation fra ePAS4, inklusive 7 patienter med en opfølgningstid mindre end 6 måneder, der ellers ikke er medtaget i effektestimaterne. Tabellen stammer fra en poster præsenteret på ASCO 2020 [23].

Ansøger har også vedlagt en liste over samtlige uønskede hændelser i den voksne patientgruppe, der inkluderer alle voksne med NTRK-fusion-positiv kræft, der har modtaget minimum én dosis larotrectinib (n = 116).



De hyppigste uønskede hændelser hos voksne var svimmelhed, træthed og forstoppelse, mens de hyppigste grad 3-4 uønskede hændelser var anæmi (10 %), lymfocytopeni (7 %), sepsis (5 %) og øget alanin-aminotransferaseniveau (5 %). Samlet set oplevede 44 % af patienterne minimum én grad 3-4-uønsket hændelse, og disse var årsag til behandlingsstop for 7 %, mens 10 % blev håndteret ved hjælp af dosisreduktion. Fagudvalget bemærker, at resultater for andel af patienter med uønskede hændelser reflekterer akkumulation over en lang behandlingsperiode, hvilket er usædvanligt i en palliativ population.

Den kliniske værdi af larotrectinib ift. placebo kan ikke kategoriseres.

Fagudvalget vurderer, at larotrectinib fremstår relativt skånsomt overfor andre hyppigt anvendte tyrosinkinasehæmmere, hvilket er i overensstemmelse med fagudvalgets begrænsede kliniske erfaring med stoffet. Desuden vurderer fagudvalget, at patienterne generelt kan behandles for de grad 3-4-uønskede hændelser, som er forbundet med behandling med larotrectinib.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion vedr. voksne

Den kliniske værdi af larotrectinib overfor placebo, til behandling af voksne med NTRK-genfusion-positiv kræft, hvor øvrige tilfredsstillende behandlingsmuligheder er udtømte, kan ikke kategoriseres. Dette skyldes mangel på et komparativt datagrundlag.

Fagudvalget finder det sandsynligt at larotrectinib er en effektiv behandling med en acceptabel bivirkningsprofil. Dette er baseret på:

- OS-estimer, der indikerer lang restlevetid.
- Høje responsrater og lang PFS (også sammenholdt med anden systemisk behandling).
- Data for livskvalitet som indikerer, at patienterne ikke oplever en reduktion af livskvalitet under behandlingen men derimod en tendens til en øget livskvalitet.
- Få alvorlige bivirkninger, som for størstedelens vedkommende kan behandles.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

5.2.1 Litteratur

De samme studier er anvendt til at belyse både klinisk spørgsmål 1 og klinisk spørgsmål 2. Der henvises til afsnit 5.1.1. Heri indgår 55 børn ud af de i alt 164 patienter.

Fagudvalget bemærker, at fordelingen af tumortyperne er væsentligt forskellig fra voksenpopulationen. De pædiatriske patienter i studierne af larotrectinib har helt overvejende (> 90 %) enten infantil fibrosarkom eller ikke nærmere specificerede bløddelssarkomer.



5.2.2 Databehandling og analyse

De kliniske studier, SCOUT LOXO-TRK-15003 (NCT-02637687) og NAVIGATE LOXO-TRK-15002 (NCT-02576431) ligger til grund for ansøgers besvarelse. Disse studier, de tilhørende datasæt og cut-off datoer er beskrevet under klinisk spørgsmål 1 (afsnit 5.1.2). Fagudvalget sammenligner ikke data for larotrectinib med en anden systemisk behandling, da der ikke indgår pædiatriske patienter i doxorubicin-kontrolgruppen og kun meget få pædiatriske patienter i studiet af Rosen et al. 2020.

5.2.3 Evidensens kvalitet

Datagrundlaget for klinisk spørgsmål 2 adskiller sig ikke substantielt fra datagrundlaget for klinisk spørgsmål 1. Der henvises derfor til afsnit 5.1.3. Grundlæggende er der tale om de samme studier af larotrectinib, som i klinisk spørgsmål 1 (se afsnit 5.1.3). Derfor vurderer Medicinrådet også her, at evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.2.4 Effektestimater og kategorier

I Tabel 5-8 fremgår effektestimaterne for larotrectinib, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for det kliniske spørgsmål. Oversigten inkluderer kun patienter, der ikke har primære CNS-tumorer. Patienter med primære CNS-tumorer analyseres separat under andre overvejelser (afsnit 6.1).



Table 5-8. Resultater for klinisk spørgsmål 2

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Larotrectinib	Supplerende sammenligningsdata*		Aggregeret værdi for effekt målet
			Estimat [95 % CI]			
Overlevelse	Median OS i antal måneder (MKRF: 3 måneder)	Kritisk	Ikke nået	Ingen data	Ingen data	Kan ikke kategoriseres
	OS-rate ved 24 måneder (MKRF: 5 %)		95 % [89-100]	Ingen data	Ingen data	
	Andel patienter med komplet patologisk respons (MKRF: 5 %)		18,2 % (10 patienter)	Ingen data	Ingen data	
Livskvalitet	Forskel i gennemsnitlig ændring i PedsQL (MKRF: 4,5 point)	Kritisk	Ændring præ vs. post-baseline: 14,8 point (n = 24)	Ingen data	Ingen data	Kan ikke kategoriseres
Objektiv responsrate	Samlet ORR (MKRF: narrativ vurdering)	Vigtigt	94,5 %	Ingen data	Ingen data	Kan ikke kategoriseres
Progressionsfri overlevelse	Median PFS (MKRF: 3 måneder)	Vigtigt	Ikke nået	Ingen data	Ingen data	Kan ikke kategoriseres
	PFS-rate ved 12 måneder (MKRF: 10 %-point)		86 % [75; 97]	Ingen data	Ingen data	



Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Larotrectinib	Supplerende sammenligningsdata*		Aggregeret værdi for effektmålet
			Estimat [95 % CI]			
Uønskede hændelser	Andel patienter med én eller flere uønskede hændelser grad 3-4 (MKRF: 5 %-point)	Vigtigt	61 %**	Ingen data	Ingen data	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser			Ingen data	Ingen data	

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi

Kan ikke kategoriseres.

Fagudvalget finder det sandsynligt, at larotrectinib er en effektiv behandling med acceptable bivirkninger til børn med NTRK-fusion-positive kræftformer, der ikke har andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder.

Kvalitet af den samlede evidens

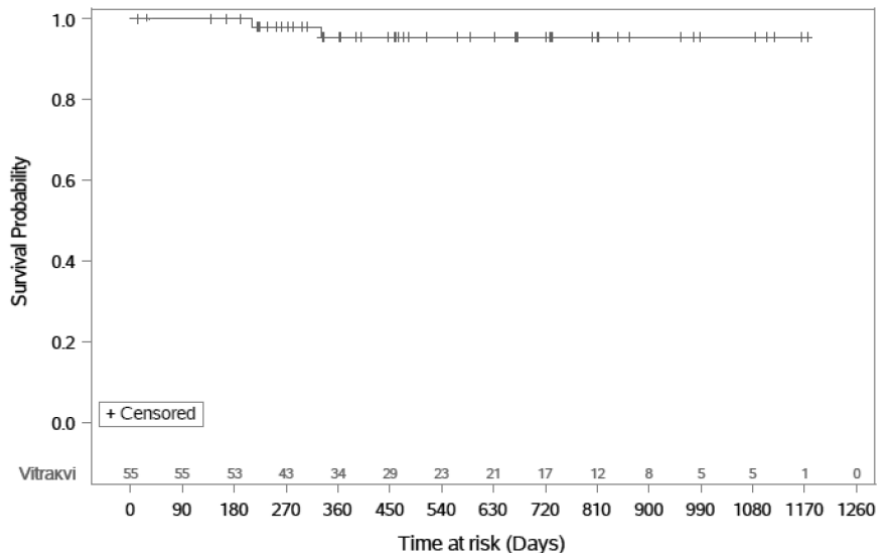
Meget lav.

* Der er ikke præsenteret supplerende sammenligningsdata, da der ikke er indsendt eller identificeret data, der er repræsentativt for børn med lignende kræftformer. ** Estimatet er fra den samlede bivirkningsoversigt over de 59 børn, der har modtaget larotrectinibbehandling.



Overlevelse

Medianoverlevelsen er endnu ikke nået for børn på dataopførelsestidspunktet (median opfølgningstid på 15,3 måneder). Overlevelseshraten ved 24 måneder var 95 % (89-100 %). Ud af i alt 55 patienter døde to i opfølgningsperioden.



Figur 5-3. Overlevelse for pædiatriske patienter behandlet med larotrectinib.

I alt 10 ud af 55 patienter (18,2 %) opnåede komplet patologisk respons og afsluttede behandlingen med larotrectinib efter operation med kurativ hensigt. Disse patienter var inden behandling med larotrectinib ikke kandidater til kirurgi eller havde tumorudbredelse, som betød, at et kirurgisk indgreb ville medføre betragtelig morbiditet.

Samlet set vurderer fagudvalget, at larotrectinib har en betydelig effekt på overlevelsen for børn, på baggrund af både overlevelsesestimaterne og den høje andel af komplet patologisk respons. Den foreløbige værdi kan dog ikke kategoriseres pga. manglende sammenligningsgrundlag.

Livskvalitet

Livskvalitet for pædiatriske patienter er opgjort med *The Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL). Den mindste klinisk relevante forskel er fastsat til 4,5 point. I alt 24 børn er både evalueret før behandling og minimum én gang efter behandlingsstart. Gennemsnitsscore før behandling var $68,1 \pm 21,4$ og $82,9 \pm 18,9$ ved sidste opfølgende måling. Dette svarer til en stigning på 14,8 point ud fra punkttestimatet, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel ([75; 91]), hvilket indikerer en klinisk meningsfuld øgning af livskvalitet efter behandling med larotrectinib. Fagudvalget vurderer, at de kliniske data tyder på en positiv effekt af behandlingen. Fagudvalget bemærker dog, at der mangler data fra mere end halvdelen



af patienterne, hvilket kan resultere i bias ift. den intraindividuelle ændring i livskvalitet før versus efter behandling med larotrectinib.

Larotrectinibs værdi for livskvalitet kan ikke kategoriseres, da der udelukkende foreligger data fra single-arm-studier.

Objektiv responsrate

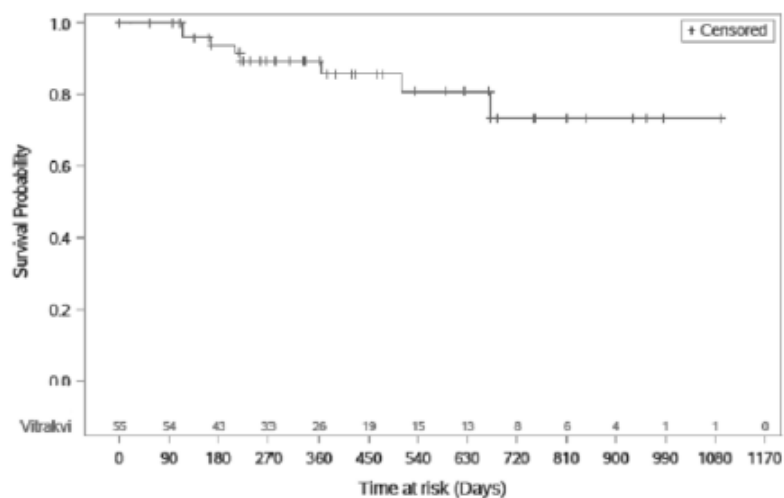
De pædiatriske patienter havde en objektiv responsrate på 94,5 %. Af disse opnåede 36,0 % komplet respons, mens 58,5 % opnåede partielt respons.

Fagudvalget efterspurgte jf. protokollen en gennemgang af ORR per tumortype. Dette er ikke angivet separat for den pædiatriske population men kun for den samlede population (voksne og børn). Derfor behandles dette ikke yderligere her, men ORR per tumortype i den samlede population kommenteres under andre overvejelser (afsnit 6.3).

Ansøger har ikke indsendt materiale, der muliggør en naiv sammenstilling af larotrectinib overfor placebo. Den kliniske værdi af larotrectinib ift. placebo kan derfor ikke kategoriseres. Fagudvalget bemærker, at patienter, som ikke modtager aktiv behandling, må antages at have en objektiv responsrate tæt ved 0 %. Fagudvalget vurderer, at ORR for larotrectinib er meget høj. Der ses meget sjældent objektive responsrater på dette niveau på tværs af behandlingsformer for solide tumorer. Derudover har størstedelen af patienterne modtaget tidligere systemiske behandlinger (ca. 80 % af patienterne i den samlede population af børn og voksne), hvilket ofte medfører lavere responsrater i efterfølgende behandlingslinjer. Fagudvalget bemærker dog, at ORR ved infantilt fibrosarkom er 97 % (se afsnit 6.3), og at dette har bidraget til den høje samlede ORR for børn.

Progressionsfri overlevelse

Median progressionsfri overlevelse var ikke nået for pædiatriske patienter på dataopfølgningstidspunktet, hvor 8 ud af 55 patienter har progredieret. Ved 12 måneder var 86 % (75 - 97 %) af de pædiatriske patienter progressionsfri.



Figur 5-4. Progressionsfri overlevelse for pædiatriske patienter, der har modtaget behandling med larotrectinib

Der findes ikke et sammenligningsgrundlag til at vurdere larotrectinibs effekt på PFS for børn, og effekten kan derfor ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer dog, at det eksisterende data indikerer en lang PFS ved behandling med larotrectinib. Dette styrkes yderligere af, at størstedelen af patienterne oplevede en væsentlig længere PFS ved larotrectinibbehandlingen end ved deres foregående systemiske behandling (se afsnit 6.2 om GMI).

Uønskede hændelser

Ansøger har vedlagt en liste over samtlige uønskede hændelser i børn, der inkluderer alle børn med NTRK-fusion-positiv kræft, der har modtaget minimum én dosis larotrectinib (n = 59). Samlet set oplevede 61 % af patienterne minimum én grad 3-4-uønsket hændelse, mens det ikke er angivet, hvor mange der måtte dosisjusteres eller stoppe behandlingen. Fagudvalget bemærker, at resultater for andel af patienter med uønskede hændelser reflekterer akkumulation over en lang behandlingsperiode, hvilket er usædvanligt i en palliativ population.

De hyppigste uønskede hændelser hos børn generelt var pyreksi, kvalme/opkastning og øget niveau af alanin-aminotransferase, mens de hyppigste grad 3-4-uønskede hændelser var neutrocytopeni (23 %), vægtøgning (10 %), pyreksi (7 %) og anæmi (7 %). Den kliniske værdi af larotrectinib ift. placebo kan ikke kategoriseres.

Fagudvalget bemærker dog, at larotrectinib fremstår relativt skånsomt overfor andre hyppigt anvendte tyrosinkinasehæmmere. Desuden vurderer fagudvalget, at patienterne kan behandles for de grad 3-4-uønskede hændelser, som er forbundet med behandling med larotrectinib



5.2.5 Fagudvalgets konklusion vedr. børn

Den kliniske værdi af larotrectinib overfor placebo, til behandling af børn med NTRK-genfusion-positiv kræft, hvor øvrige tilfredsstillende behandlingsmuligheder er udtømte, kan ikke kategoriseres. Dette skyldes mangel på et komparativt datagrundlag.

Fagudvalget finder det sandsynligt at larotrectinib er en effektiv behandling til børn med en acceptabel bivirkningsprofil hos børn. Dette er baseret på:

- Væsentlig forbedret overlevelse, baseret på at knap 20 % kunne betragtes som helbredte efter behandlingen, og at den samlede gruppe havde 2-års overlevelse på 95 %.
- Meget høje responsrater (95 %) og lang PFS.
- En statistisk signifikant og klinisk relevant øget livskvalitet for børn under behandlingen med larotrectinib.
- Få alvorlige bivirkninger, som for størstedelens vedkommende kan behandles.

Fagudvalget lægger særligt vægt på, at 10 patienter med infantilt fibrosarkom ud af i alt 55 pædiatriske patienter opnåede komplet patologisk respons. Dette skal dog ses i lyset af, at infantilt fibrosarkom generelt er relativt responsivt overfor kemoterapi og er forbundet med en god prognose [24].

Fagudvalget bemærker, at de pædiatriske patienter i studierne af larotrectinib helt overvejende (> 90 %) har enten infantil fibrosarkom eller ikke nærmere specificerede bløddelssarkomer.

Samlet set vurderer fagudvalget, at det forhåndenværende non-komparative data indikerer, at larotrectinib er et væsentligt bedre behandlingsalternativ end placebo.

6. Andre overvejelser

6.1 Data fra patienter med primære CNS-tumorer

I protokollen efterspurgte fagudvalget, at data fra patienter med primære CNS-tumorer skulle indgå i de samlede analyser, da de kliniske spørgsmål er baseret på en vævsagnostisk indikation. Ansøger har valgt ikke at inkludere disse data i de samlede effektanalyser og begrundet sit valg med, at tumorprogression og respons evalueres anderledes end for perifere tumorer. Ansøger har i stedet indsendt data specifikt for de 24 patienter.

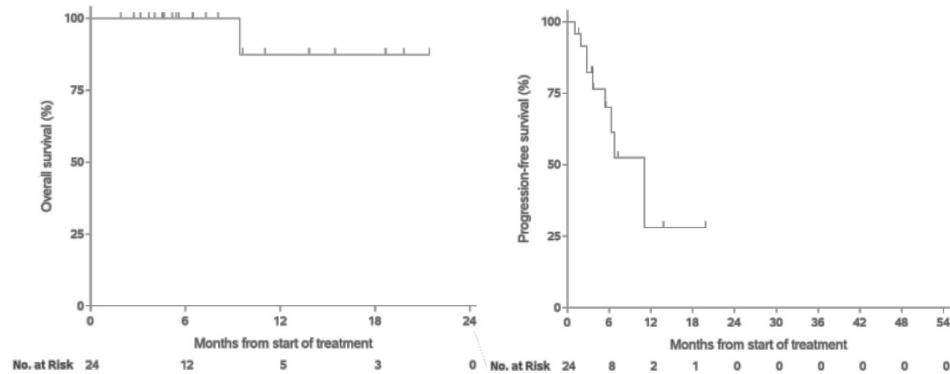
Fagudvalget finder det beklageligt, at opdelingen ikke er i overensstemmelse med protokollen, men har vurderet effekten på primære CNS-tumorer separat. Fagudvalget bemærker dog, at eventuelle anbefalinger vedr. ibrugtagning bør tage højde for, at gennemgangen af data for klinisk spørgsmål 1 og 2 *ikke* inkluderer patienter med primære CNS-tumorer.

I de kliniske studier med larotrectinib indgik 24 patienter med primære CNS-tumorer. Dette var hovedsageligt børn (83 %) og medianalderen var 8 år (1,3-79 år).



Ansøger har kun indsendt data for OS, PFS og ORR. Fadvalget vurderer, at uønskede hændelser for patienter med primære CNS-tumorer vil svare til data for patienter med tumorer udenfor CNS. Livskvaliteten formoder fagudvalget dog kan være væsentlig påvirket af behandlingens effekt.

Median OS var ikke nået, og OS-raten ved 24 måneder kunne ikke beregnes, da ingen patienter har været fulgt tilstrækkeligt længe. Medianopfølgningstiden var 5,3 måneder. Ved data cut-off er der rapporteret et dødsfald. Median PFS var 11 måneder, og PFS-raten ved 12 måneder var ca. 30 % (aflæst fra Figur 6-1).



Figur 6-1. Data for effektmål fra 24 patienter med primær CNS-tumor. Venstre: overlevelse (OS); højre: progressionsfri overlevelse (PFS).

PFS i CNS-tumorgruppen er væsentlig kortere end gruppen af pædiatriske patienter med perifere tumorer, både i forhold til median PFS (ikke nået for børn generelt overfor 11 måneder hos patienter med CNS-tumorer) og PFS raten ved 12 måneder (86 % overfor 30 %).

ORR ved CNS-tumorer angives af ansøger til 21 % [17], hvoraf 8,4 % opnåede komplet respons og 12,6 % partielt respons. Det er uklart, i hvor høj grad dette kan sammenlignes med ORR i børnepopulationen generelt, da tumorrespons er vurderet ud fra andre kriterier ved CNS-tumorer. Alligevel vurderer fagudvalget, at ORR er markant lavere hos patienter med primære CNS-tumorer end for børnepopulationen generelt (21 % overfor 94,5 %).

Fagudvalget vurderer, at larotrectinib fremstår mindre effektivt i patienter med primære CNS-tumorer end hos patienter med primære tumorer udenfor CNS.

6.2 Growth modulation index

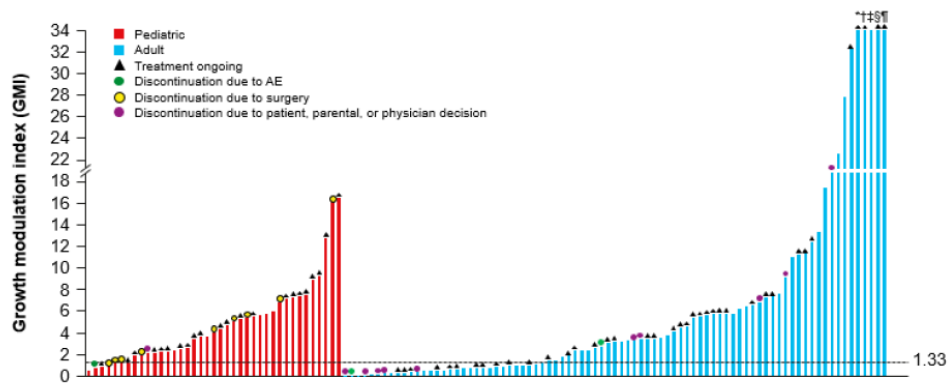
Fagudvalget har, i forventning om manglende komparativt data, i protokollen bedt ansøger indsende data for *growth modulation index* (GMI). GMI er en 'før-og-efter' intrapatient-analyse, som beskriver ratioen imellem patienternes tid til progression (TTP) på entrectinib og patienternes TTP på den behandling, de modtog umiddelbart inden (forskellige præparater fra patient til patient). Analysen fortæller således kun noget om



larotrectinibs effekt i relation til den forudgående behandling. Hvis TTP for interventionen er lig med TTP for den forudgående behandling, er GMI = 1. Er TTP længere for interventionen end for den forudgående behandling, vil GMI være > 1 og omvendt. I litteraturen er en GMI-ratio på 1,33 fremhævet som en meningsfuld om end arbitrær tærskelværdi. GMI er et relativt effektmål, så en GMI på 1,33 kan både dække over f.eks. en median PFS-gevinst på 3,3 måneder (hvis TTP på forudgående behandling var 10 måneder) eller 0,3 måneder (hvis TTP på den forudgående behandling var 1 måned). GMI skal fortolkes i lyset af, at TTP som hovedregel vil være kortere i senere behandlingslinjer sammenlignet med tidligere behandlingslinjer.

Ansøger har indsendt en analyse, som blev præsenteret som poster på ESMO kongressen 2020 [22]. Der er ikke indsendt kvantitative data, om hvilke lægemidler patienterne blev behandlet med forud for larotrectinib. Det er dog værd at bemærke, at 22 % af patienterne ikke modtog nogen systemisk behandling inden larotrectinib, hvorfor den indsendte GMI-analyse kun indeholder data fra de resterende 78 % (n = 122). De indsendte data indeholder både en samlet analyse af hele populationen samt delanalyser af voksne (n = 83) og børn (n = 39).

Jf. ansøgers analyse var den mediane GMI for larotrectinib versus den forudgående behandling 3,35 (rækkevidde: 0 til 337, gennemsnit: 10,8), hvis man ser på den samlede population. Ansøger har ikke udregnet medianværdier for børn og voksne separat, men har indsendt data i et waterfall plot (Figur 6-2).

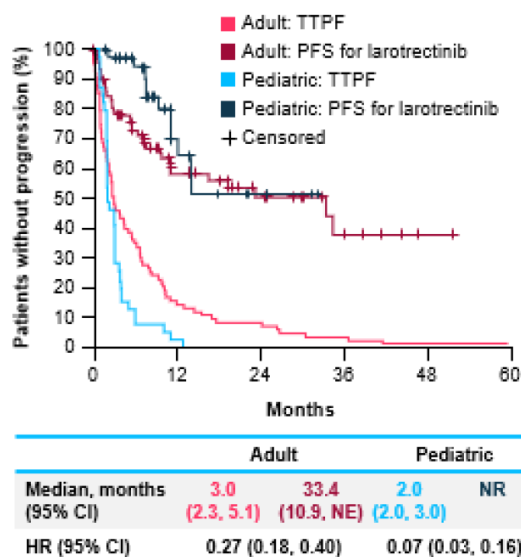


Figur 6-2: Growth modulation index for børn (rød) og voksne (blå). Figuren stammer fra en poster præsenteret på ESMO 2020 [22].

Heraf fremgår det, at størstedelen af patienterne oplever en GMI over 1,33, hvilket gælder både voksne (63 %) og børn (82 %), og medianerne kan aflæses til ca. 3,5 for voksne og 4 for børn. Her er det værd at bemærke, at børn med komplet patologisk respons er medtaget i denne beregning, hvorved GMI trækkes i en mere negativ retning, da disse patienters fulde potentiale for PFS med larotrectinib ikke er medregnet. Fagudvalget konstaterer, at der ses en klart forøget PFS ved larotrectinib i forhold til den før kommende behandlingslinje for hovedparten af patienterne.



Ansøger har desuden indsendt et Kaplan-Meier plot, der viser PFS for behandling med larotrectinib samt TTP ved den umiddelbart forudgående behandling inddelt efter voksne og børn (Figur 6-3). For voksne var median TTP 3 måneder, mens PFS på larotrectinib var 33,4 måneder. Dette resulterede i en HR på 0,27 [0,18; 0,40]. For børn var median TTP 2 måneder, mens PFS på larotrectinib ikke var nået, hvilket resulterede i en HR på 0,07 [0,03; 0,16].



Figur 6-3. Kaplan-Meier-kurver for PFS ved behandling med larotrectinib samt TTP for den forudgående behandlingslinje for hhv. børn og voksne. Figuren stammer fra en poster præsenteret på ESMO 2020 [22].

Fagudvalget vurderer, at der er evidens for, at patienterne har væsentlig længere tid til sygdomsprogression ved behandling med larotrectinib end ved den behandling, de har modtaget umiddelbart inden. Der tages forbehold for, at analysen pr. design er forbundet med væsentlig usikkerhed, herunder at sammenligningen bygger på data fra to forskellige behandlingslinjer. Fagudvalget lægger vægt på, at tid til progression ved behandling af solide tumorer typisk vil være kortere i senere behandlingslinjer end tidligere.

6.3 Objektivt respons pr. tumortype

Ansøger har indsendt data, der viser ORR opdelt per tumortype for den samlede population. Disse data er også tilgængelige i EMAs opdaterede produktresumé. I protokollen blev der efterspurgt data for hver inkluderet kræftdiagnose opdelt på voksne og børn. Ansøger har ikke indsendt disse men argumenterer for, at dette ville medføre for små grupper til at kunne udlede meningsfulde estimater. Ansøger har i stedet indsendt en gennemgang af ORR per tumortype baseret på den samlede patientpopulation fra ePAS4-datasættet. De enkelte responsrater samt antallet af patienter med de pågældende tumortyper er vist i tabellen nedenfor [17].



Tabel 6-1. Oversigt over objektiv responsrate (ORR) opgjort per tumortype i den samlede patientpopulation inklusive patienter med primær CNS-tumor

Tumortype	Antal patienter (n = 188)	ORR %	95 % CI
Bløddelssarkom ^{1, a}	36	81 %	64; 92
Infantilt fibrosarkom ^a	32	97 %	84; 100
Skjoldbruskkirtelkræft ^a	27	56 %	35; 75
Primær CNS-tumor ^b	24	21 %	7; 42
Spytkirtelkræft ^a	21	86 %	64; 97
Lungekræft ^a	13	77 %	46; 95
Kolorektalkræft ^a	8	38 %	9; 76
Melanom ^a	7	43 %	10; 82
Brystkræft ^a	5	60 %	15; 95
Gastrointestinal stomal tumor (GIST) ^a	4	100 %	40; 100
Knoglesarkom ^a	2	50 %	1; 99
Kolangiokarcinom ^a	2	SD, NE (0 %)	-
Bugspytkirtelkræft ^{a, c}	2	SD, SD (0 %)	-
Kongenit mesoblastisk nefrom ^a	1	100 %	3; 100
Kræft med ukendt primær lokation	1	100 %	3; 100
Blindtarmskræft ^a	1	SD (0 %)	-
Leverkræft	1	NE (0 %)	-
Prostatakræft	1	PD (0 %)	-

¹ Fraset infantilt fibrosarkom samt GIST. ^a Uafhængig opfølgelse via RECIST v 1.1, ^b Opgjort enten via RECIST v1.1 eller RNAO, ^c 3 patienter med non-sekretorisk tumor (2 i respons) og 2 med sekretorisk tumor (1 respons). Tabellen er fra produktresuméet [17]. PD = progressiv sygdom (*progressive disease*), SD = stabil sygdom (*stable disease*), NE = ikke estimeret (*not estimated*).

I alt 9 af tumortyperne var repræsenteret af mindre end 5 patienter. Fagudvalget vurderer, at det for disse ikke er meningsfyldt at evaluere ORR. For de resterende 9 tumortyper repræsenteret ved minimum 5 patienter (5-36) sås varierende ORR fra 21 % (primære CNS-tumorer, n = 24) til infantilt fibrosarkom (97 %, n = 32). Fraset CNS-tumorer ses de laveste ORR ved kolorektalkræft (38 %, n = 8), melanom (43 %, n = 7 patienter) og thyroideakræft (56 %, n = 27 patienter). Datagrundlaget for disse tumortyper er ikke stærkt nok til at kunne konkludere, om effekten adskiller sig i negativ retning fra den gennemsnitlige ORR – i alle tilfælde inkluderer konfidensintervallerne for ORR i specifikke tumortyper punkttestimatet for den samlede population af voksne



patienter. Fagudvalget bemærker dog, at ORR ved infantilt fibrosarkom er 97 % [84; 100], og at dette har bidraget til den høje samlede ORR for børn.

6.4 Screening for NTRK-fusion

Der findes en række foreslåede strategier, for hvordan screening for NTRK-fusioner bør foregå [25,26]. Fagudvalget vurderer, at følgende er en hensigtsmæssig fremgangsmåde til at teste for NTRK-fusioner i danske patienter:

Indledende screening kan foretages ved brug af immunohistokemi (IHC). Påvises NTRK-fusion ved IHC, bør det følges op med *next generation sequencing* (NGS) mRNA-fusionsanalyse, hvor analysen er uafhængig af fusionspartner. Indledende screening kan også foretages med NGS for andre driver-mutationer. Ved negativt resultat af NGS for andre driver-mutationer bør der ligeledes følges op med NGS mRNA-fusionsanalyse, hvor analysen er uafhængig af fusionspartner.

I histologier, hvor NTRK-fusioner hyppigt forekommer med en kendt fusionspartner, kan fluorescence in situ hybridization (FISH) anvendes som primær screeningsmetode. Ved negative resultater af FISH bør der følges op med NGS af mRNA, hvor kendskab til fusionspartner ikke er påkrævet.

Ved udelukkende at anvende NGS af mRNA med en metode, der er uafhængig af fusionspartneren, kan man undgå at teste ad flere omgange og opnå det mest præcise resultat. Dette skal dog vejes op imod pris og tilgængelighed.

Generelt gælder det, at screening som udgangspunkt kun bør finde sted hos patienter, hvor der er klinisk indikation for anvendelse af NTRK-fusionshæmmere. Undtagelser inkluderer dog kræfttyper, hvor der allerede foretages relevant NGS-screening *up front*, og hvor denne evt. kan udvides til også at screene for NTRK-fusioner.

For yderligere overvejelser vedr. screeningsmetodik henvises der til bilag 2.

6.5 ESMO-MCBS-vurdering

Fagudvalget har foretaget en ESMO *magnitude of clinical benefit scale* (MCBS)-vurdering baseret på ePAS4-datasættet. ESMO-MCBS-formular nr. 3 er anvendt (single-arm-studier). ESMO-MCBS rangerer fra 1 (laveste '*magnitude of clinical benefit*') til 5 (højeste '*magnitude of clinical benefit*'). Den kliniske værdi ved score 4 og 5 beskrives som værende substantiel. Larotrectinib indplaceres med en score på 3. Baseret på ansøgers opgørelse af livskvalitet er det usikkert, om patienter oplever forbedret helbredsrelateret livskvalitet efter behandling med larotrectinib, hvorfor dette domæne ikke kan anvendes i vurderingen. ESMO-MCBS-vurderingen er vedlagt som bilag 3.



7. Fagudvalgets samlede konklusion

Værdien af larotrectinib overfor placebo til behandling af voksne og børn med NTRK-fusion-positiv kræft kan ikke kategoriseres ved brug af Medicinrådets metoder pga. manglende komparativt datagrundlag.

Fagudvalget finder det sandsynligt, at larotrectinib er en effektiv behandling med få tålelige bivirkninger til voksne og børn, med forskellige kræftsygdomme, der ikke har andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder. Dette er baseret på:

- Lang overlevelse hos både børn og voksne og dokumenteret komplet patologisk respons hos knap 20 % af børnene.
- Høje responsrater og lang PFS i både børn og voksne.
- Bedring af livskvalitet hos børn, og ikke forværring af livskvalitet hos voksne.
- Relativt få alvorlige bivirkninger, der for størstedelens vedkommende kan behandles.
- Data fra GMI-analysen der viser, at larotrectinib er væsentligt mere effektivt end den behandling patienterne modtog i den umiddelbart forudgående behandlingslinje.

Fagudvalget bemærker yderligere, at larotrectinib scorer højt i ESMO-MCBS-vurderingen (bilag 3).

Vurderingen af larotrectinib er baseret på evidens af meget lav kvalitet.

Fagudvalget bemærker, at det på grund af sjældenheden af NTRK-fusion og larotrectinibs vævsagnostiske indikation er vanskeligt at foretage en nøjagtig vurdering af larotrectinibs kliniske værdi ud fra Medicinrådets metoder.

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



9. Referencer

1. Weinberg RA. *Biology of the Cancer*. Garland Science. 2014.
2. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000.
3. Sundhedsdatastyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark. Cancerregisteret 2017 [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/cancerregisteret>
4. Sundhedsstyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark. 2018;1–84.
5. Chetty R. Neurotrophic tropomyosin or tyrosine receptor kinase (NTRK) genes. *J Clin Pathol*. 2019;72(3):187–90.
6. Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature*. 1986;319(6056):743–8.
7. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, Ku N, Tuch BB, Ebata K, 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 Discov*. 2017;7(9):963–72.
8. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(12):731–47.
9. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol*. 2018;(2):1–20.
10. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, Dowlati A, Brose MS, Farago AF, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol*. 2019;30(2):325–31.
11. CHMP (EMA). Assessment report - Viktrakvi (larotrectinib). 2019.
12. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). ECOG performance status [internet]. ECOG Performance Status. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); 2018. Tilgængelig fra: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
13. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, Dubois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731–9.
14. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2018;
15. DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, Turpin BK, Albert CM, Nagasubramanian R, et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer*. 2018;124(21):4241–7.
16. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020;
17. European Medicines Agency. Vitrakvi Annex I - Summary of product characteristics. 2020.
18. TLV. Underlag för beslut om subvention - Vitrakvi (larotrectinib). 2020;
19. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay JY, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;
20. Rosen EY, Goldman DA, Hechtman JF, Benayed R, Schram AM, Cocco E, et al. Trk fusions are enriched in cancers with uncommon histologies and the absence of canonical driver mutations. *Clin Cancer Res*. 2020;26(7):1624–32.
21. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering vedrørende entrectinib til behandling af



- NTRK_fusion-positiv kræft. 2021.
22. Italiano A, Hong D, Briggs A, Garcia-Foncillas J, Lassen UN, Vassal G, et al. 542P Growth modulation index (GMI) of larotrectinib versus prior systemic treatments for TRK fusion cancer patients. *Ann Oncol.* 2020;31:S473–4.
 23. Drlon AE, Farago AF, Tan DS-W, Kummar S, McDermott RS, Berlin J, et al. Activity and safety of larotrectinib in adult patients with TRK fusion cancer: An expanded data set. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_suppl):3610.
 24. Orbach D, Rey A, Cecchetto G, Oberlin O, Casanova M, Thebaud E, et al. Infantile fibrosarcoma: management based on the European experience. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):318–23.
 25. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol.* 2019;
 26. Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol.* 2019;
 27. Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Annals of Oncology.* 2019.
 28. Hsiao SJ, Zehir A, Sireci AN, Aisner DL. Detection of Tumor NTRK Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy. *Journal of Molecular Diagnostics.* 2019.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende tværgående kræftlægemidler

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lars Henrik Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Morten Ladekarl <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Nordjylland
Anni Ravnsbæk Jensen <i>Ledende overlæge</i>	Region Midtjylland
Pernille Wendtland <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Karin Holmskov Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Eckhard Schomerus <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Karen Julie Gehl <i>Professor, Overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Martin Højgaard <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Region Hovedstaden
Lisa Sengeløv <i>Ledende overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Troels K. Bergmann <i>Overlæge, klinisk lektor (speciallæge i klinisk farmakologi)</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Torben Steiniche <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Dansk Patologiselskab
Karsten Nielsen <i>Overlæge, lektor, dr.med.</i>	Dansk Patologiselskab



Sammensætning af fagudvalg

Simone Møller Hede
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Diana Kristensen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Udpeget af

Ruta Tuckuviene
Overlæge, speciallæge i børneonkologi

Region Nordjylland

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. maj 2021	Godkendt af Medicinrådet.



12. Bilag

Bilag 1: Studiekarakteristika for de inkluderede studier

LOXO-TRK-14001 er et fase I-studie med det formål at bestemme sikkerhed, farmakokinetik og anbefalet dosis af larotrectinib til patienter med kræft med NTRK-fusion.

Tabel 12-1. Studiekarakteristika for LOXO-TRK-14001

Studie (NCT-nummer)	LOXO-TRK-14001 (NCT-02122913)
Fase og studietype	Fase I, randomiseret til to doser (dosisekspansionskohorten).
Patientgruppe (n)	Voksne (75).
Beskrivelse	Bestemmelse af sikkerhed, farmakokinetik og anbefalet dosis af larotrectinib i patienter med faste tumorer med NTRK-fusioner.
Start- og slutdato	4. maj 2014 – 1. februar 2017 / 30. marts 2021 (actual primary / estimate).
Primært effektmål	Antal patienter, der oplever bivirkninger og bivirkningers alvorlighed. Maximalt tolererede dosis. Anbefalet dosis.
Behandlingsregime	Patienter modtog larotrectinib oralt (som kapsler eller i flydende form) i koncentrationer fra 50-200 mg én gang dagligt eller 150-200 mg to gange dagligt i cykler af 28 dage for bestemmelse af maksimalt tolererede dosis (dosiseskalationskohorte). Patienter modtog enten 100 mg larotrectinib 2 gange dagligt i cykler af 28 dage eller den maksimalt tolererede dosis (dosisekspansionskohorte).
Vigtigste inklusionskriterier	Voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk kræft, som har progredieret, eller som ikke har responderet på tilgængelig behandling. Fremskreden solid tumor til dosiseskalation og påvist NTRK-fusion til dosisekspansion. ECOG-score mellem 0-2 med forventet levetid på mindst 3 måneder. Sufficient hæmatologisk funktion, nyre- og leverfunktion.
Eksklusionskriterier	Patienter med ustabile primære CNS-tumorer eller CNS-metastaser (mulighed for undtagelser). Klinisk relevant hjerte-kar-sygdom eller tidligere myokardieinfarkt. Aktive ukontrollerede systemiske infektioner. Aktuel behandling med en stærk CYP3A4-inhibitor eller aktivator. Graviditet eller amning.



SCOUT-LOXO-TRK-15003 er et fase I/II-studie i børn med det formål at bestemme sikkerhed, farmakokinetik og anbefalet dosis af larotrectinib til patienter med kræft med NTRK-fusion:

Tabel 12-2. Studiekarakteristika for LOXO-TRK-15003

Studie (NCT-nummer)	SCOUT LOXO-TRK-15003 (NCT-02637687)
Fase og studietype	Fase I/II. Ikke randomiseret (basket trial).
Patientgruppe (n)	Børn og voksne op til 21 år (174)*.
Beskrivelse	Fase I: Bestemmelse af effekt, sikkerhed og farmakokinetik af larotrectinib hos børn med kræft med lokalt fremskreden eller metastatisk solid tumor eller primær CNS-tumor, hvortil der ikke findes andre kurative behandlingsalternativer. Fase II: Bestemmelse af hvor godt og hvor længe forskellige cancertyper med NTRK-fusion responderer på larotrectinib.
Start- og slutdato	16. december 2017 – 30. september 2026.
Primært effektmål	Fase I: Bivirkninger (antal og alvorlighed). Fase II: Objektiv responsrate (ORR).
Behandlingsregime	Patienter modtog larotrectinib oralt (som kapsler eller i flydende form) i koncentrationer svarende til en voksendosis fra 50-150 mg to gange dagligt eller 100-200 mg/m ² to gange dagligt i cykler af 28 dage for bestemmelse af maksimalt tolererede dosis (dosiseskaleringskohorte). Patienter modtog 100 mg/m ² larotrectinib 2 gange dagligt i cykler af 28 dage (dosisexpansionskohorte).



Studie (NCT-nummer)	SCOUT LOXO-TRK-15003 (NCT-02637687)
Vigtigste inklusionskriterier	<p>Fase I, dosiseskalation:</p> <p>Voksne under 21 år og pædiatriske patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk kræft (faste tumorer) eller primære CNS-tumorer, der er recidiverende, har progredieret, eller som ikke har responderet på tilgængelig behandling, eller hvor der ikke findes en standard- eller tilgængelig kurativ behandling.</p> <p>Nyfødte med tumorer med påvist NTRK-fusion, der har progredieret, eller som ikke har responderet på tilgængelig behandling, eller hvor der ikke findes en standard- eller tilgængelig kurativ behandling.</p> <p>Patienter med lokalt avanceret infantilt fibrosarkom, hvor der ellers kun kan tilbydes amputation eller mutilerende kirurgi for at opnå komplet resektion.</p> <p>For dosisekspansion gælder udover ovenstående, at NTRK-fusion skal være påvist.</p> <p>Fase II:</p> <p>Som for Fase I, dosisekspansion.</p> <p>Desuden inkluderes:</p> <p>Patienter over 21 år med kræft med typisk pædiatrisk histologi.</p> <p>Patienter med godartede tumorer med påvist NTRK-fusion.</p> <p>Fase I og II:</p> <p>Patienter med primære CNS-tumorer eller cerebrale metastaser.</p> <p>For alle patienter gælder:</p> <p>Karnovsky- eller Lansky-resultater over 50.</p> <p>Tilstrækkelig hæmatologisk-, nyre- og leverfunktion.</p>
Eksklusionskriterier	<p>Klinisk relevant hjerte-kar-sygdom, tidligere myokardieinfarkt eller forlænget QT-interval. Aktive ukontrollerede systemiske infektioner (bakteriel-, viral- eller svampeinfektion). Aktuell behandling med en stærk CYP3A4-inhibitor eller aktivator.</p> <p>For Fase II desuden:</p> <p>Tidligere progression under behandling med en TRK-inhibitor.</p>

*Studiet er igangværende. Det angivne patientantal afspejler den planlagte studiepopulation.



Navigate LOXO-TRK-15002 er et fase II-studie med det formål at undersøge larotrectinibs effekt som behandling for kræft med faste tumorer med NTRK-fusion:

Tabel 12-3. Studiekarakteristika for LOXO-TRK-15002

Studie (NCT-nummer)	NAVIGATE LOXO-TRK-15002 (NCT-02576431)
Fase og studietype	Fase II, ikke randomiseret (basket trial).
Patientgruppe (n)	Børn over 12 år og voksne (203)*.
Beskrivelse	Undersøge larotrectinibs effekt som behandling for kræft med faste tumorer med NTRK-fusion.
Start- og slutdato	30. september 2015 – 15. august 2023 / 30. september 2025 (primary completion/study completion).
Primært effektmål	Objektiv responsrate (ORR).
Behandlingsregime	Patienter modtog 100 mg larotrectinib 2 gange dagligt i cykler af 28 dage.
Vigtigste inklusionskriterier	Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk kræft med NTRK-fusion, der tidligere har modtaget standardbehandling for deres sygdom, eller som ikke vurderes at kunne klare eller have gavn af standardbehandlingen. Patienter skal have mindst én målbar læsion defineret af RECIST v. 1.1.
Eksklusionskriterier	Tidligere progression under behandling med TRK-inhibitor. Symptomatiske eller ustabile CNS-metastaser. Aktiv, ukontrolleret systemisk infektion. Ustabil hjerte-kar-sygdom. Andre systemiske sygdomme, der forhindrer, at behandlingen følges efter protokollen. Graviditet og amning.

*Studiet er igangværende. Det angivne antal afspejler den planlagte studiepopulation.



Bilag 2: Screening for NTRK-fusion

NTRK-fusioner opstår ved større kromosomale forandringer, som resulterer i at 3'-enden af NTRK-genet fusioneres med 5'-enden af en fusionspartner. 5'-enden af NTRK-genet koder for ligandbindingsdomænet, og når dette erstattes af 5'-enden af fusionspartneren, kan en konstitutiv aktiv TRK-receptor opstå, der signalerer uafhængigt af ligandbinding [27]. Der kendes mere end 80 forskellige NTRK-fusionspartnere, og forskellige fusionspartnere er kendt for henholdsvis NTRK1/2/3 [27,28].

NTRK-fusioner kan detekteres ved at teste DNA, mRNA eller protein fra en vævsprøve og kan detekteres ved en række forskellige metoder, herunder *fluorescence in situ hybridization* (FISH), *next generation sequencing* (NGS), immunohistokemi (IHC) og *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) (dog kun ved kendt fusionspartner og breakpoint). Metoderne adskiller sig fra hinanden i følsomhed/detektniveau, tilgængelighed og pris, se nærmere herom i [27]. For langt størstedelen af patienterne i larotrectinibs udviklingsprogram er deres NTRK-fusion detekteret med NGS af DNA eller mRNA (EPAR s. 14-15 samt s. 105 [11]). I Danmark anvendes ofte FISH, IHC og NGS til screening for genændringer hos kræftpatienter. Der screenes i dag ikke rutinemæssigt for NTRK-fusioner.

IHC har lav specificitet men en tilstrækkelig sensitivitet til at kunne fungere som indledende screeningsmetode. IHC detekterer overekspression af NTRK-proteiner, og et positivt resultat bør følges op med NGS for at bekræfte, at overekspression skyldes en NTRK-fusion. FISH kan identificere NTRK-fusioner med kendte fusionspartnere og er anvendeligt som primær screeningsmetode i histologier, hvor NTRK-fusioner hyppigt forekommer med en kendt fusionspartner. Et negativt resultat for FISH bør dog følges op med NGS af mRNA med et assay, der er uafhængigt af fusionspartner. Påvisning af andre driver-mutationer kan også fungere som en primær screeningsmetode, idet tilstedeværelse af sådanne i langt de fleste tilfælde vil udelukke NTRK-fusioner. NGS kan foretages af genomisk DNA eller mRNA. NGS af DNA kan detektere en lang række fusioner afhængigt af, hvilket assay der anvendes men kan på nuværende tidspunkt ikke detektere alle mulige fusioner (EPAR s. 14-15) [11]. Selvom NGS af genomisk DNA allerede foretages for en række kræftformer, vil disse analyser ikke nødvendigvis kunne udvides til at detektere NTRK-fusioner. For de fleste kræftformer (f.eks. NSCLC, kolorektalkræft, ovariekræft og hjernetumorer), hvor der allerede screenes med NGS, foregår analysen af genomisk DNA.

NGS af mRNA foretages i dag kun rutinemæssigt for ganske få kræftformer, f.eks. NSCLC, hvor der screenes for ALK og ROS1-fusioner. En del af de kits, som i dag anvendes til påvisning af mRNA-fusioner, kan kun påvise NTRK-fusioner med kendt fusionspartner eller give indikation omkring tilstedeværelse af en evt. NTRK-fusion via et såkaldt 5'-3' *imbalance assay*. NTRK-fusioner kan påvises med sikkerhed ved mRNA-sekventering ved brug af et assay, der er uafhængigt af fusionspartner.

NGS vil typisk være tilgængeligt uafhængigt af behandlingssted men foregår oftest på Universitetshospitalerne.



Bilag 3: ESMO-MCBS

Fagudvalget beskrev i protokollen, at de ville anvende ESMO's vurderingsværktøj, *Magnitude of Clinical Benefit Scale*, som supplement til vurderingen, hvis ikke ansøger identificerede relevante studier til at belyse den komparative prognose. Fagudvalget har udfyldt ESMO-MCBS-Form 3 på baggrund af data fra LOXO-, SCOUT- og NAVIGATE-studierne.



ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE V1.1 EVALUATION FORM 3

For single-arm studies in "orphan diseases" and for diseases with "high unmet need" when primary outcome is PFS or ORR

Name of study:	LOXO, SCOUT, NAVIGATE		
Study medicine:	Larotrectinib	Indication:	Cancer with NTRK-fusion
First author:	Drilon et al., Hong et al.	Year:	2018-20
		Journal:	NEJM
Name of evaluator:	Fagudvalg vedr. tværgående kræftlægemidler		

GRADE 3	PFS ≥ 6 months	<input checked="" type="checkbox"/>
	ORR (PR+CR) $\geq 60\%$	<input type="checkbox"/>
	ORR (PR+CR) ≥ 20 - $<60\%$ <u>AND</u> DoR ≥ 9 months	<input type="checkbox"/>
GRADE 2	PFS ≥ 3 - <6 months	<input type="checkbox"/>
	ORR (PR+CR) ≥ 40 - $<60\%$	<input type="checkbox"/>
	ORR (PR+CR) ≥ 20 - $<40\%$ <u>AND</u> DoR ≥ 6 - <9 months	<input type="checkbox"/>
GRADE 1	PFS 2- <3 months	<input type="checkbox"/>
	ORR(PR+CR) ≥ 20 - $<40\%$ <u>AND</u> DoR <6 months	<input type="checkbox"/>
	ORR (PR+CR) >10 - $<20\%$ <u>AND</u> DoR ≥ 6 months	<input type="checkbox"/>

Mark with if relevant

Preliminary magnitude of clinical benefit grade (highest grade scored)	3	2	1
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

CR, complete response; DoR, duration of response; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; PR, partial response



Quality of life/Grade 3-4 toxicities* assessment

Was QoL evaluated as secondary outcome?	<input checked="" type="checkbox"/>
Does secondary endpoint QoL show improvement?	<input type="checkbox"/>
Are there $\geq 30\%$ grade 3-4 toxicities impacting on daily well-being?*	<input type="checkbox"/>

*This does not include alopecia, myelosuppression, but rather chronic nausea, diarrhoea, fatigue, etc.

Mark with \checkmark if relevant

Adjustments

- A Downgrade 1 level if there are $\geq 30\%$ grade 3-4 toxicities impacting on daily well-being*
- B Upgrade 1 level if improved QoL
- C Upgrade 1 level for confirmatory, adequately sized, phase 4 experience

Final adjusted magnitude of clinical benefit grade	4	3	2	1
	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

QoL, quality of life

Bemærk: På det forhåndenværende datagrundlag er det uklart, om larotrectinib resulterer i relevant forbedret helbredsrelateret livskvalitet. Data indikerer, at dette er tilfældet hos børn, hvorved scoren ville være 4, mens data for voksne er inkonklusive.