



## (21043) VITRAKVI, Bayer (Schweiz) AG

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2022

#### 1 Zulassung Swissmedic

VITRAKVI wurde von Swissmedic per 28. Mai 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

*„VITRAKVI ist zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren indiziert:*

- die einen Tumor mit einer NTRK (neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase)-Genfusion ohne bekannter NTRK Resistenzmutation haben und*
- deren Tumor metastasiert ist oder bei denen eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt und*
- die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung oder einen Progress nach vorausgegangener Therapie haben.*

*VITRAKVI ist nicht indiziert zur Behandlung von Lymphomen (siehe Rubrik «Eigenschaften/Wirkungen»).*”

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Wirkmechanismus

Larotrectinib ist ein oral bioverfügbarer, ATP-kompetitiver, starker und hochselektiver TRK-Kinase-Inhibitor. Das Ziel von Larotrectinib ist die TRK-Proteinfamilie mit TRKA, TRKB und TRKC, die durch die Gene NTRK1, NTRK2 bzw. NTRK3 kodiert werden.

In-frame-Genfusionen aufgrund chromosomaler Rearrangements der menschlichen Gene NTRK1, NTRK2, und NTRK3 führen zur Bildung von onkogenen TRK-Fusionsproteinen. Die entstehenden neuartigen chimärischen onkogenen Proteine werden aberrant exprimiert und steuern die konstitutive Kinaseaktivität mit anschliessender Aktivierung nachgeschalteter Zellsignalisierungspfade, die an der Zellproliferation und am Zellüberleben beteiligt sind, was zu einem Tumor mit NTRK-Fusion führt. Die Halbwertszeit von Larotrectinib beträgt rund 3 Stunden.

##### Studienlage

Mit Mitteilung vom 01. Oktober 2020 ist das BAG zuerst kurz auf die drei Studien, die später gepoolt wurden, eingegangen:

##### Studie 1

**Explorative PHASE I-Studie (Loxo-TRK-14001, NCT 02122913, dose-finding)** mit einer Dosisescalationsphase (der Studieneinschluss in die Dosisescalationsphase erfolgte unabhängig vom Vorliegen einer NTRK-Genfusion) gefolgt von einer Expansionsphase mit 2 Kohorten mit erwachsenen Patien-

ten: 1 Kohorte für Patienten mit NTRK-Fusionen (N=8 → contribution to the pre-specified primary efficacy evaluation), 1 Kohorte für alle anderen Patienten (N=62, Non-NTRK-Genfusion), (geplant waren je 10 Patienten pro Kohorte mit unterschiedlichem Dosierungsregime) bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren, welche progredient waren oder nicht ansprachen, nicht fit waren für Standardchemotherapie oder für die es keine Standardtherapie oder verfügbare kurative Therapie gab<sup>1</sup>. Die Patienten mussten eine Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten und Evidenz für NTRK-Fusion oder Tropomyosin-Rezeptorkinase molecular characteristics haben (Amplifikation, Mutation, Alteration, welche mit dem TRK-Signalweg interferiert).

**Studienziel:** Bestimmung von Safety (inkl. MTD), Pharmakokinetik, empfohlene Dosierung und Wirksamkeit, Dosierung in der Expansion Phase: MTD (maximum tolerated dose) oder weniger.

Das Studienprotokoll wurde mehrfach geändert (substanzielle Änderungen einschliesslich Änderung von Ein- und Ausschlusskriterien, Änderung des Studienziels, Anzahl Patienten, Dosisregime, gleichzeitige Medikation). Eine MTD wurde nicht gefunden.

Im EMA Assessment Report steht folgendes: „*Considering the explorative nature of the Study LOXO-TRK-14001, the multiple changes of the study design and the type of these changes, the gathered data would normally not be regarded as sufficiently robust for use as pivotal evidence*“.

Resultate deskriptiver Natur:

	NTRK fusion patients	Non-NTRK Fusions patients
Anzahl	N=8	N=62
ORR (n, 88%)	7 (88%)	1 (2%)
95% CI	(47%, 100%)	(0%, 9%)
DOR (months, median)	Not estimable, minimum > 17.2 months, maximum > 38.7 months	3.7 (N=1)
CR, confirmed	2 (25%)	0
PR, confirmed	5 (63%)	1 (2%)

8 Patients from this study contributed to the pre-specified primary efficacy evaluation.

## Studie 2

**SCOUT (Loxo-TRK-15003, NCT 02637687, dose-finding**, Laetsch TW et al, in: Lancet Oncol. 2018 May; 19(5): 705-714): Phase I/II-Studie bei pädiatrischen Patienten; Phase I: Bestimmung der Safety bei Kindern (dose escalation und dose expansion, Kohorten mit unterschiedlichem Dosierungsregime), zweite und Hauptphase (Phase II): Evaluation wie gut und wie lang verschiedene Tumoren auf Larotrectinib ansprechen (u.a. Bestimmung der Overall Response Rate).

**Einschluss Phase I** (dose escalation (N=24) und dose expansion (N=5, ongoing) zur weiteren Bestimmung des Sicherheitsprofils, Data Cut-off vom 19. Februar 2018): Dokumentierte NTRK Genfusion mit Progress oder Nichtansprechen auf verfügbare Therapien (und ohne verfügbare weitere Standard- oder kurative Therapie) mit Ausnahme von Patienten mit lokal fortgeschrittenem infantilem Fibrosarkom, welche nur mit entstellender Chirurgie oder einer Amputation eine komplette chirurgische Resektion erzielen würden oder Patienten bis 21 Jahre mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem

<sup>1</sup> Bei Patienten mit infantilem Fibrosarkom kann angenommen werden, dass diese NTRK-Fusionspositiv sind, unabhängig davon ob eine NTRK-Testung durchgeführt wurde (basierend auf bekannter Inzidenz der Genfusion in dieser Population).

solidem Tumor oder primärem ZNS-Tumor nach einem Relapse, Progression oder Nichtansprechen auf verfügbare Therapien (ohne verfügbare Standard- oder kurative Therapie) → NTRK-Genfusion kein zwingendes Einschlusskriterium.

Einschluss Phase II (ongoing, N=14, Studienstart im Dezember 2015): Patienten ab 1 Monat mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem infantilem Fibrosarkom, welche einer entstellenden Chirurgie oder Amputation bedürfen um eine komplette chirurgische Resektion zu erzielen (der Einsatz konnte neoadjuvant erfolgen); oder Patienten von 1 Monat bis 21 Jahre mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem (extrakraniell) soliden Tumor oder primärem ZNS-Tumor mit einem Rückfall, einer Progression oder einem Nichtansprechen auf verfügbare Therapien und für die keine Standardtherapie oder verfügbare systemische kurative Therapie existiert mit einer dokumentierten NTRK Genfusion.

→ Zusammengefasst konnten Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr nur dann in die Studie eingeschlossen werden, wenn ein dokumentierter Nachweis einer NTRK-Genfusion vorlag. Ältere Patientinnen und Patienten wurden sowohl mit als auch ohne dokumentierte NTRK-Genfusion eingeschlossen, abhängig von der Studienphase.

Das Studienprotokoll wurde wiederholt auf Länderebene und global in substanzieller Weise geändert (Design, Patientenselektion, eligibility criteria, Sample Size, Retreatments, Dosismodifikation). Der SAP (Statistical Analysis Plan) wurde im August 2017 mit Blick auf die erste Interimsanalyse geschrieben.

	NTRK fusion patients Contribution to ePAS2 and SAS3 <sup>2</sup>	Non-NTRK Fusions patients
Anzahl	N=32	N=9
ORR (n, 88%)	26 (81%)	0
95% CI	(64%, 93%)	(-, -)
DOR (months, median)	Not estimable, (N=26) (>1.6, >26.7)	-
CR, confirmed	7 (22%)	0
PR, confirmed	18 (56%)	0

Zum Datenpooling mit Daten aus dieser Studie siehe weiter unten auf Seite 13.

12 Patienten dieser Studie trugen zur vorselektierten primären Wirksamkeitsanalyse basierend auf PAS (primary analysis set)-Population des integrierten efficacy data Pools bei. Weitere 9 Patienten trugen zur ePAS-Population bei. Verglichen mit ePAS, schloss ePAS2 weitere 6 Patienten dieser Studie ein.

5 Patienten dieser Studie wurden zum SAS3-Dataset bei (ZNS-Tumore, nur prüfartzbeurteilt).

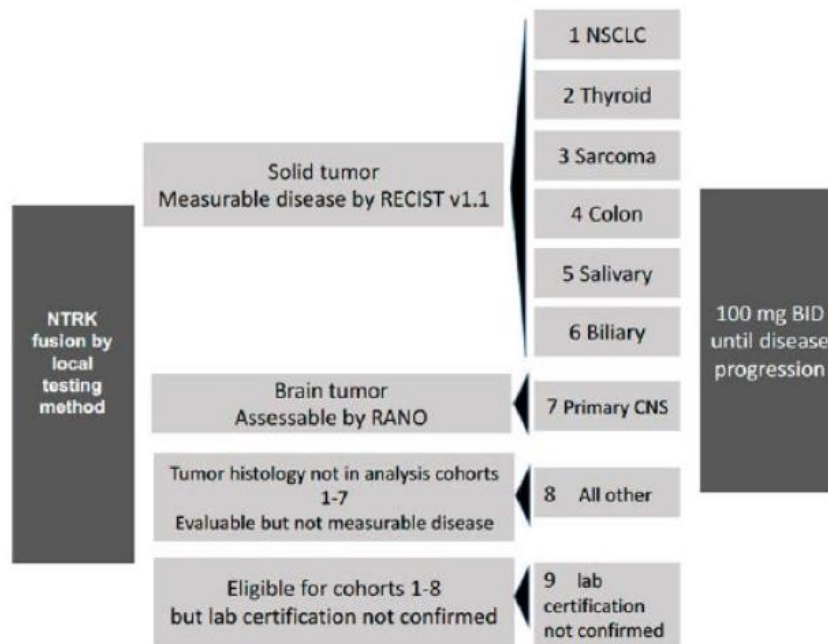
### (Haupt-)Studie 3:

**NAVIGATE (Loxo-TRK-15002, NCT 02576431, Basket-Studie):** offene, multinationale Phase II-Basket-Studie in jugendlichen und adulten Patienten (≥12 Jahre) mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten wiederkehrenden (recurrent) soliden Tumoren mit einer NTRK1, 2 oder 3 Genfusion, welche zuvor mit mindestens einer geeigneten Standardtherapie gegen ihre Krebsart behandelt worden sind (neue Patienten werden immer noch rekrutiert) und **mindestens 1 messbare Läsion** haben. Progression auf eine vorangehende Therapie war als Einschlusskriterium nicht gefordert, d.h. es konnten auch Patienten zur Erstlinienbehandlung mit Larotrectinib eingeschlossen werden. Patienten ohne measurable disease konnten in Kohorte 8 eingeschlossen werden, unabhängig vom Tumortyp. Pati-

<sup>2</sup> PAS: primary analysis set, ePAS2: zweites extended primary analysis set, SAS: supplemental analysis set

enten mit primärem ZNS-Tumor konnten in Kohorte 7 eingeschlossen werden, wenn sie eine vorangehende Behandlung einschliesslich Radiotherapie (>12 Wochen vor Therapiebeginn mit Larotrectinib abgeschlossen) und/oder Chemotherapie erhalten haben und  $\geq 1$  Stelle mit zweidimensionaler messbarer Erkrankung ( $\geq 1$  cm in jeder Dimension, MRI-bestätigt und evaluierbar mittels RANO-Kriterien) aufwiesen. Studienziel: Bestimmung der Wirksamkeit (Best overall response) bei Kindern und Erwachsenen in verschiedenen Tumoren: NSCLC, Schilddrüsen-Ca, Weichteilsarkom, Kolorektal-Ca, Speicheldrüsen-Ca, Gallenblasen-Ca, primäre ZNS-Tumore, andere Tumore (Nierenzell-Ca, Head&Neck-Ca, Ovarial-Ca), Tumore ohne bestätigte NTRK-Fusion, Lung-Ca, Melanoma, non-secretory breast cancer.

#### Studiendesign:



In die tumorspezifischen Kohorten sollen bis zu 18 Patienten pro Kohorte eingeschlossen werden, und in die anderen Kohorten bis zu 100 Patienten (erwartete sample size rund 226 Patienten, jedoch wurden via Protokoll Amendment die Kohorte 8 wieder reduziert auf 25). Gemäss Studienprotokollversion 5 wurden Patienten „*who do not have any radiological disease assessments after the initiation of LOXO-101, irrespective of reason including death, will be replaced*“ ersetzt. Das wurde in Protokollversion 7 wieder gelöscht (jedoch wurden zwischen Protokollversion 5 und Protokollversion 7 keine Patienten ersetzt), glz. wurde eine 9. Kohorte hinzugefügt für Patienten, „where lab certification were not confirmed“.

Primärer Endpunkt der NAVIGATE Studie war die Bestimmung der ORR, sekundäre Endpunkte waren die Bestimmung des PFS, OS und clinical benefit rate.

Für die tumorspezifischen Kohorten (Kohorten 1-7) wurden Simons's two stage designs (tests) eingesetzt um zu entscheiden, ob Larotrectinib genügend Antitumoraktivität hat für eine weitere Entwicklung des Einsatzes beim betreffenden Tumortyp (7 Patienten im ersten Stadium, 11 Patienten im zweiten Stadium). Eine wahre ORR von 30% oder mehr wurde als genügend wirksam angenommen. Gemäss ursprünglichem Studienprotokoll war die Studie (bzw. deren Daten) nicht dafür ausgelegt und nicht dafür vorgesehen, mit anderen Studien gepoolt zu werden und die Kohorten sollten unabhängig von den anderen fortgeführt werden. Geplant war eine separate Auswertung jeder Kohorte. Anpassungen für multiples Testen waren keine vorgesehen. Der Fehler erster Art (Typ I error) kann nicht kontrolliert werden, wenn ausgewählte Kohorten gepoolt werden. Nach Rücksprache mit nationalen Zulassungsbehörden hat sich die Zulassungsinhaberin entschlossen, abgesehen von der Kohorte 7 mit primären ZNS-Tumoren alle Kohorten zu poolen. Zu einem späteren Zeitpunkt entschied sich die Zulassungsinhaberin, die Daten über alle Studien hinweg zu poolen. Weitere Protokolländerungen betrafen zusätzliche Kriterien für die vorangehende Antitumorbehandlung.

Gemäss EMA AS wurden zum Zeitpunkt der vorliegenden Interimsanalyse keine statistischen Tests durchgeführt, d.h. alle Wirksamkeitsanalysen (basierend auf dem Full Analysis Set) sind rein deskriptiver Natur. Fehlende Daten wurden nicht ersetzt und die Wirksamkeitsdaten basieren auf einem „evaluable set“.

**Table 34: Overall Response Rate Determined for Confirmed and Unconfirmed Response by tumour cohorts (Study 15002)**

Measurable Patients	Cohort 1 (NSCLC) (n = 6)	Cohort 2 (Thyroid) (n = 9)	Cohort 3 (Sarcoma) (n = 12)	Cohort 4 (Colorectal) (n = 6)	Cohort 5 (Salivary) (n = 14)	Cohort 6 (Biliary) (n = 2)	Cohort 7 (Primary CNS) (n = 3)	Cohort 8 (Other) (n = 11)	Total (N = 63)
Number of Evaluable Patients <sup>a</sup>	5	9	12	6	13	2	2	9	58
Overall Response Rate (CR+PR, Confirmed or pending confirmation) (n, %) <sup>b</sup>	5 (100.0)	6 (66.7)	10 (83.3)	3 (50.0)	11 (84.6)	1 (50.0)	0	4 (44.4)	40 (69.0)
90% CI (%) <sup>c</sup>	(63.1, -)	(40.1, -)	(61.4, -)	(20.1, -)	(64.0, -)	(5.1, -)	0	(21.0, -)	(59.9, -)
97.5% CI (%) <sup>c</sup>	(47.8, -)	(29.9, -)	(51.6, -)	(11.8, -)	(54.6, -)	(1.3, -)	0	(13.7, -)	(55.5, -)

Abbreviations: CI = confidence interval; CNS = central nervous system; CR = complete response; NSCLC = non-small cell lung cancer; PR = partial response.

Note: The table is based on the Investigator assessment of response in the subgroup of the Full Analysis Set, N = 63.

Percentage is calculated using the number of evaluable patients as the denominator.

a) Evaluable patients are defined as patients with measurable disease at baseline and with evaluable post-baseline assessments.

b) Overall response rate (ORR) (%) is defined as the proportion of patients with BOR of confirmed or unconfirmed CR or PR by RECIST v1.1 or RANO, as appropriate to tumor type. CR or PR is confirmed by a repeat assessment no less than 28 days.

c) One-sided 90% or 97.5% exact binomial CI for ORR is calculated using Clopper-Pearson method.

Data cut-off 19 February 2018;

#### Resultate deskriptiver Natur:

Patient group	Patients contributing to ePAS2 and SAS3
Anzahl Patienten	N=62
CR, confirmed (n, %)	7 (11%)
PR, confirmed (n, %)	35 (56%)
95% CI	(55, 79)
DOR (months, median and range)	19.8 (N=42) (2.1+, 31.3+)
Keine Angaben zu PFS und OS	

Die Zulassungsinhaberin schreibt folgendes:

*„In Absprache mit den Zulassungsbehörden wurde aus diesen 3 Studien eine **gepoolte Analyse** (Anm. BAG: vgl. Abbildung auf Seite 13, unterschiedliche Cut-offs sind für die Betrachtungen massgebend) für die Zulassungseinreichungen verwendet. Die Auswertungen wurden gemäss den Vorgaben aus dem vorab festgelegten statistischen Analyseplan für die studienübergreifende Analyse durchgeführt.“*

*Die herkömmliche Art der Zulassungsstudie, die randomisierte, kontrollierte Studie, eignete sich für die Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit von VITRAKVI bei soliden Tumoren mit NTRK-Genfusionen nicht, da diese Art von Krebs extrem selten ist. Eine Randomisierung mit verschiedenen Tumorarten in einer gemeinsamen Studie wäre zudem nicht machbar gewesen, da sich die einzelnen Tumorarten von Verlauf und Behandlungsmöglichkeiten unterscheiden. Für eine solche Studie wäre es weder möglich gewesen, eine sinnvolle Behandlung für den Vergleichsarm zu definieren noch Rückschlüsse auf die Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch die Therapie zu ziehen.*

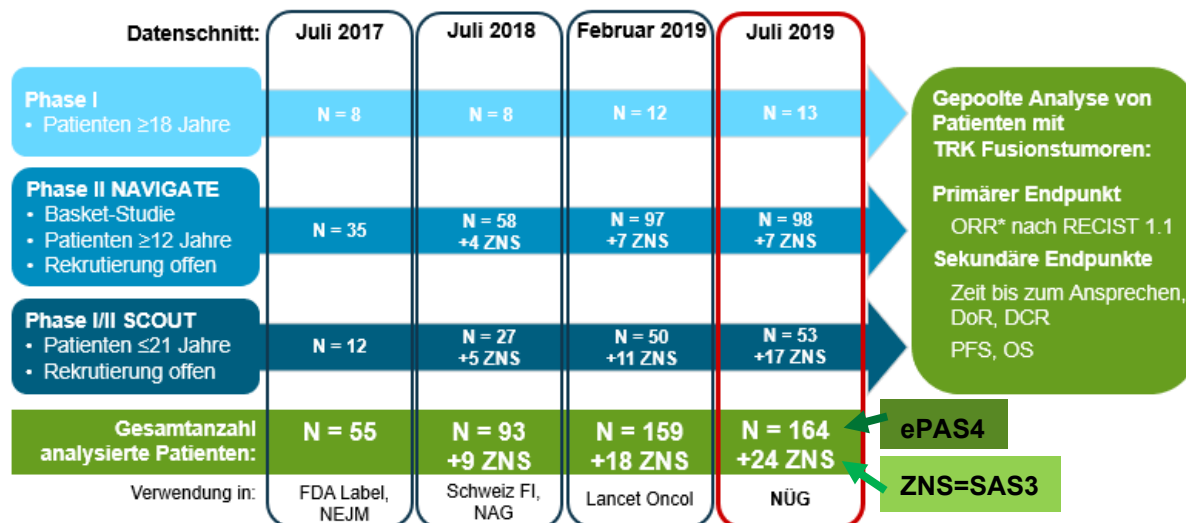
*Die Studien NAVIGATE und SCOUT sind immer noch aktiv und schliessen neue Patienten ein.“*

#### **Gepoolte Analyse aus 3 Studien:**

**Dem Neuaufnahmegesuch NUG liegen 3 gepoolte Studien** (aufdatierte Analyse von N=153 Patienten<sup>3</sup> → beinhaltete zusätzliche 104 Patienten) bei Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten (pathognomonisch (mammary analogue secretory carcinoma, secretory breast carcinoma, infantile fibrosarcoma, cellular congenital mesoblastic nephroma), nicht-pathognomonisch) **zugrunde:**

- Explorative einarmige Phase-I-Studie (Loxo-TRK-14001, dose-finding) bei Erwachsenen (N=12)<sup>3</sup>
- Einarmige Phase I/II-Studie (SCOUT) bei pädiatrischen Patienten (Loxo-TRK-15003) (N=50)<sup>4</sup>  
→ rekrutiert weitere Patienten
- Einarmige Phase II-Basket-Studie (NAVIGATE) (Loxo-TRK-15002) bei jugendlichen und erwachsenen Patienten (N=97)<sup>5</sup> → rekrutiert weitere Patienten.

Die Datenlage ändert sich laufend:



**Abbildung:** Struktur VITRAKVI-Studienprogramm inkl. Endpunkte, sowie verfügbare Daten-Sets und Publikationen

Patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials, in : Lancet Oncol 2020 Apr; 21(4): 531-540 konnte bei 121 von 153 *evaluierbaren* Patienten<sup>6</sup> (79%; 95% CI 72-85) der gepoolten Studien ein objektives Ansprechen (primärer Endpunkt = proportion of patients with a best overall response as PR or CR) erzielt werden (investigator assessment), wobei 24 (16%) Patienten ein vollständiges Ansprechen (CR)<sup>7</sup> verzeichneten. 97 Patienten (63%) hatten ein partielles Ansprechen. 102 Patienten stehen weiter unter Therapie. Späterer Datenschnitt vom Juli 2019: 73% der Patienten hatten Ansprechen, wovon 19% eine komplette Remission und 5% eine komplette pathologische Remission und 39% eine partielle Remission erzielten.

Sekundäre Endpunkte waren Duration of Response (DOR, Zeit zwischen Beginn des Ansprechens und Progression/Tod), PFS, OS.

Patientencharakteristika (Publikation von Hong DS, 2020), **Datenschnitt Juli 2019**

Anzahl vorangehender systemischer Behandlungen			
0	35 (22%)		
1	48 (30%)		
2	34 (21%)		
≥ 3	42 (26%)		

Tumortyp, Response → Datenschnitt Februar 2019 (Hong et al) / <b>Juli 2019</b>			
Datenschnitt: Febr 2019 / <b>Juli 2019</b>	Anzahl Patienten 159 / <b>164</b>	<b>Response</b> <b>73% ORR Juli 2019</b> (ORR Erw. 63%, ORR Pädiatrie 91%)	<b>mDOR (Monate):</b> <b>overall: 35.2</b> für Pat. mit einem bestätigten Ansprechen (121 von 153 Pat.)
<u>Soft Tissue Sarcoma</u>			

<sup>3</sup> 8 Patienten der primären Analyse, plus 4 Patienten der ergänzenden Analyse (supplemental analysis set)

<sup>4</sup> 12 Patienten der primären Analyse, plus 38 Patienten der ergänzenden Analyse (supplemental analysis set)

<sup>5</sup> 35 Patienten der primären Analyse, plus 62 Patienten der ergänzenden Analyse (supplemental analysis set)

<sup>6</sup> Patienten mit primären ZNS-Tumoren waren von der Analyse ausgeschlossen

<sup>7</sup> Patienten, welche nach Larotrectinib eine chirurgische Resektion hatten (no viable tumour cells and negative margins) und welche keine radiologische Evidenz der Erkrankung hatten, wurden als Patienten mit CR eingestuft.



○ <i>Infantile fibrosarcoma</i>	29 (18%) / 32	27 von 28 (96%, 82-100) / 97%	NE (infant. Fibrosarc)
○ <i>Gastrointestinal stromal tumour</i>	4 (3%) / 4	4 (100%, 40-100) / 100%	17.4 Monate Gastroint. Stromatumor
○ <i>Other</i>	36 (23%) / 36	29 von 36 (81%, 64-92) / 81%	27.6 Monate (soft tissue)
<i>Thyroid</i>	26 (16%) / 27	19 von 24 (79%, 58-93) / 15 von 27, 56%	32.9 Monate
<i>Salivary Gland</i>	21 (13%) / 21	18 von 20 (90%, 68-99) / 86%	
<i>Lung</i>	12 (8%) / 13	9 von 12 (75%, 43-95) / 77%	
<i>Colon</i>	8 (5%) / 8	4 von 8 (50%, 16-84) / 3 von 8, 38%	
<i>Melanoma</i>	7 (4%) / 7	3 von 7 (43%, 10-82) / 43%	
<i>Breast</i>	5 (3%) / 5	3 von 4 (75%, 19-99) / 3 von 5, 60%	
<i>Bone Sarcoma</i>	2 (1%) / 2	1 von 2 (50%, 1-99) / 50%	9.5 Monate
<i>Cholangiosarcoma</i>	2 (1%) / 2	1 von 2 (50%, 1-99) / SD, NE	
<i>Pancreas</i>	2 (1%) / 2	1 von 2 (50%, 1-99) / SD*, NE**	
<i>Appendix</i>	1 (<1%) / 1	0 (not calculable) / SD	
<i>Congenital mesoblastic nephroma</i>	1 (<1%) / 1	1 (100%, 3-100) / 100%	20.8+ Monate
<i>Hepatocellular</i>	1 (<1%) / 1	0 (not calculable) / NE	
<i>Prostate</i>	1 (<1%) / 1	PD	
<i>Unknown Primary</i>	1 (<1%) / 1	1 (100%, 3-100) / 100%	7.4 Monate
* stable disease **nicht abschätzbar			

In der Gesamtpopulation (Hong et al) mit 159 Patienten (102 davon weiter unter Therapie, duration of treatment 0.03-47.2 ongoing) gab es 25 Progressionen bei 108 Patienten (23%) mit bestätigtem Ansprechen nach einem medianen follow-up von 12.9 Monaten. Zum Zeitpunkt 12 Monate waren bei geschätzt 80% der Responder das Ansprechen anhaltend. Das mediane PFS betrug 28.3 Monate bzw. 33.4 Monate (Data Cutoff Juli 2019) nach einem Follow-up von 11.1 Monaten. Der geschätzte Anteil an Patienten, der zum Zeitpunkt Monat 12 progressionsfrei war betrug 67%. Nach einem medianen Follow-up von 13.9 Monaten waren 14% (23 Patienten) von 159 Patienten verstorben. Das mediane OS betrug 44.4 Monate. Der geschätzte Anteil an Patienten welche bis Monat 12 überleben betrug 88%.

Gemäss KeyFacts der Zulassungsinhaberin können bezogen auf den Datenschnitt Juli 2019 folgende Angaben zum mPFS und mOS gemacht werden:

Tumorart	Patienten, N	Verstorben, N	mPFS, Monate (Spanne)	mOS, Monate (Spanne)
Gesamtpopulation	164	25	33.1 (0.0+ bis 51.6+)	NE (0.5+ bis 51.6+)
Weichteilsarkom	36	4	29.4 (0.0+ bis 51.6+)	NE (0.5+ bis 51.6+)
Infantiles Fibrosarkom	32	0	NE (3.2+ bis 32.2+)	NE (4.6+ bis 38.3+)
Schilddrüsenkarzinom	27	6	34.5 (0.0+ bis 34.5+)	27.8 (1.2+ bis 45.4+)
Speicheldrüsenkarzinom	21	2	NE (0.7 bis 46.6+)	NE (4.1+ bis 48.3+)
Lungenkarzinom	13	2	NE (3.8+ bis 38.6+)	NE (4.8+ bis 39.6+)
Kolonkarzinom	8	3	6.4 (1.5+ bis 22.7+)	36.5 (2.2+ bis 36.5+)
Melanom	7	2	NE (0.0+ bis 24.8+)	NE (1.4+ bis 37.5+)
Mammakarzinom	5	0	NE (1.0+ bis 10.8+)	NE (1.0+ bis 12.0+)
Gastroint. Stromatumor	4	1	19.3 (11.1 bis 32.8+)	44.4 (21.4+ bis 44.4)
Knochensarkom	2	0	7.4 (3.7 bis 11.1)	NE (14.1+ bis 23.9+)
Cholangiokarzinom	2	2	17.6 (1.8 bis 33.4)	17.7 (1.8 bis 33.4)
Pankreas	2	1	6.8 (6.3 bis 7.2)	14.1 (7.9+ bis 14.1)

Kong. Mesobl. Nephrom	1	0	NE	(22.5+ bis 22.5+)	NE	(23.7+ bis 23.7+)
Unbekannt	1	1	10.9	(10.9 bis 10.9)	12.0	(12.0 bis 12.0)
Appendix	1	0	3.5	(3.5 bis 3.5)	NE	(7.7+ bis 7.7+)
Leber	1	1	1.1	(1.1 bis 1.1)	1.1	(1.1 bis 1.1)
Prostata	1	0	1.8	(1.8 bis 1.8)	NE	(6.4+ bis 6.4+)

Bei den 24 Patienten mit primären **ZNS-Tumoren** (medianes Alter 8 Jahre, 20 Patienten unter 18 Jahren) wurde eine Ansprechrate von 21% (2 Patienten mit CR, 3 Patienten mit PR, 2 Patienten mit noch unbestätigter PR) und eine Krankheitskontrollrate von 63% erzielt (10 Patienten mit stabiler Erkrankung von mindestens 16 Wochen, 5 Patienten mit stabiler Erkrankung unter 16 Wochen). 2 Patienten verzeichneten eine progressive Erkrankung. Das mPFS betrug bei diesen Patienten 11 Monate.

Ein neuer Datenschnitt wurde seither nicht publiziert.

#### Testung auf NTRK-Genfusion:

Die ESMO empfiehlt eine Testung auf NTRK-Genfusion bei Patienten mit fortgeschrittenem Krebs, vor allem, wenn Tests auf andere onkogene Treiber negativ waren und es sich um junge Patienten handelt (man geht davon aus, dass NTRK-Genfusionen fast ausschliesslich in Abwesenheit anderer bekannter Treibermutationen auftreten).

#### Sicherheit / Verträglichkeit

Die häufigsten AE, die bei mindestens 20% der Patienten auftraten, waren Fatigue, Husten, erhöhte Leberenzymwerte (ALT und AST), Obstipation, Diarrhoe, Schwindelgefühl, Anämie, Erbrechen, Übelkeit, Fieber. AE Grad 3 und 4 in Zusammenhang mit der Studienmedikation traten bei 14% bzw. 2% der Patienten auf: die häufigsten waren erhöhte Leberenzymwerte (ALT 4%), verringerte Neutrophilenzahl (3%) und Anämie (2%). Neurologische Reaktionen bei 53% der Patienten, davon bei 3% der Patienten Grad 3.

#### Medizinische Leitlinien

Aufgrund der tumoragnostischen Zulassung werden nachfolgend die Leitlinien derjenigen Karzinomarten berücksichtigt, bei denen laut Fachinformation (Stand Dezember 2021) mehr als 10 Patienten mit Larotrectinib behandelt wurden: Weichteilsarkome, Schilddrüsen-, Speicheldrüsen- und Lungenkarzinome.

Weichteilsarkome:

Die deutschen S1-Leitlinien zu Weichteilsarkomen wurden 2017 publiziert (abgelaufen) und erwähnen die NTRK-Inhibitoren noch nicht.

ESMO, 2021

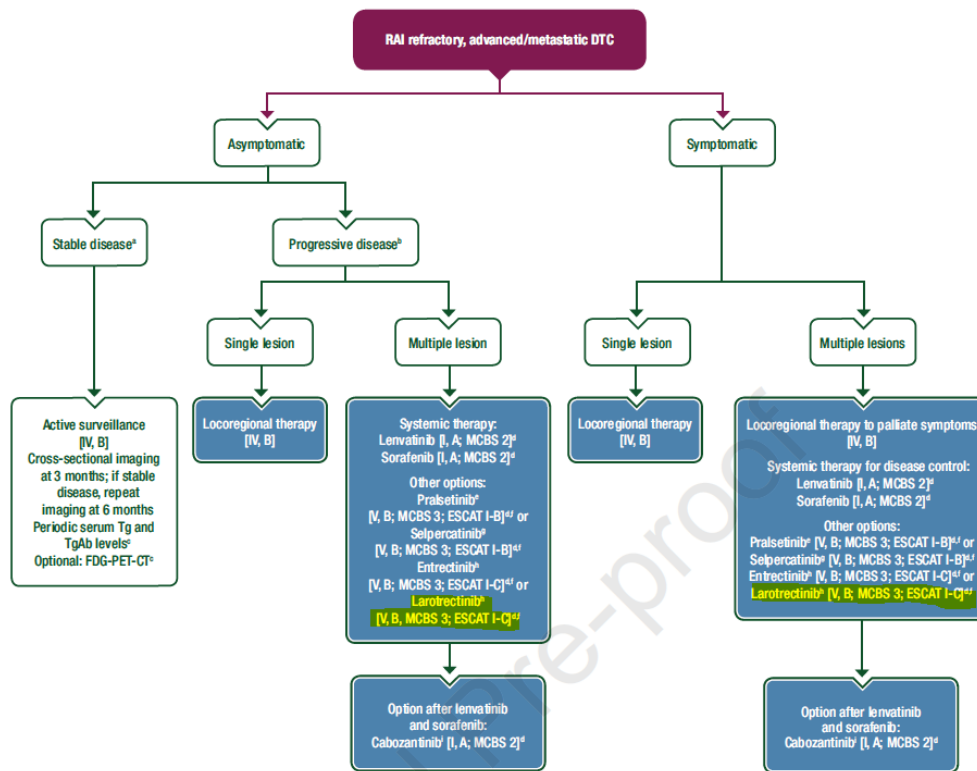
*NTRK inhibitors are standard treatment of those rare patients with locally-advanced or metastatic NTRK-rearranged sarcomas; larotrectinib [III, A; European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 score: 3]; entrectinib [III, A; ESMOMCBS v1.1 score: 3].44-46 This treatment can also be considered in the preoperative setting, when a cytoreduction can improve morbidity and function. For NTRK-fusion screening, pan-NTRK immunohistochemistry has an overall sensitivity-specificity, which in STS is around 80%- 75%. Molecular confirmation of NTRK rearrangement is therefore requested in case of positive immunohistochemistry expression*

Schilddrüsenkarzinom

Die Fertigstellung der deutschen S3-Leitlinie zu Schilddrüsenkarzinom wäre zum 30. April 2022 vorgesehen gewesen. Die Publikation ist ausstehend.

ESMO, Journal-Preproof April 2022:





Weder ESMO noch NCCN haben spezifische Guidelines zur Behandlung der Schilddrüsenkarzinome publiziert.

Lungenkarzinom

Die S3-Leitlinien aus Deutschland wurden 2018 publiziert. Sie weisen lediglich darauf, dass Studien evaluiert werden für NTRK-Fusionen:

*Weitere Treibermutationen werden zur Zeit als therapeutische Targets in zahlreichen klinischen Studien evaluiert (z.B. NTRK 1/2/3-Fusionen, DDR2-Mutationen, FGFR1-Mutationen/-amplifikationen u.a).*

ESMO führt zu Larotrectinib im eUpdate vom 15. September 2020 der Guidelines 'Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up' Folgendes aus:

*In September 2019, the European Commission approved larotrectinib for the treatment of adult and paediatric patients with solid tumours that display a NTRK gene fusion, who have a disease that is locally advanced, metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity and who have no satisfactory treatment options. This makes larotrectinib the first tumour-agnostic drug to be approved in the European Union [III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3].*

In denjenigen Tumorentitäten, deren Guidelines aktualisiert wurden, wird Larotrectinib als Therapiealternative aufgeführt.

### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

In nachfolgender Tabelle der Zulassungsinhaberin wird ein historischer Vergleich von Larotrectinib zu den Standardtherapien abgebildet (in Anlehnung an Pollack M et al, Transforming approaches to treating TRK fusion cancer: historical comparison of Larotrectinib and histology-specific therapies, Curr Med Res Opin 2020 Nov 5):

Tumorart	Linie	Behandlungen	ORR (%)	Median OS (Monate)	Larotrectinib (Data Cut-off Juli 2019)		
					N	ORR (%)	Median OS (Monate), Spanne
NSCLC (metastasiert)	2L	CT / CT+VEGFi / IO	2.7 – 28.9	4.7 – 15.2	13	77	NE (4.8+ bis 39.6+)
	2L+	CT / IO	4.3 – 25.5	5.9 – NR			
Kolikrektalkarzinom (metastasiert)	1L+	CT	NR	16.2 – 16.4	8	38	36.5 (2.2+ bis 36.5)
	2L	CT / CT+VEGFi	11 – 47.7	4 – 17			
	2L+	CT / CT+VEGFi / VEGFi	0 – 28	6.4 – 14.3			
	3L	CT	8-9	NR			
	3L+	CT / VEGFi	1 – 13	7.1 – 11.4			
Schilddrüsenkarzinom (metast., RAI-refraktär)	1L	VEGFi / CT / OP+CT+XRT	12.2 – 61.1	5.5 – NR	27	56	27.8 (1.2+ bis 45.4+)
	1L+	VEGFi / CT / CT+XRT	0 – 64.8	3.7 – NR			
	2L+	VEGFi / CT	0 – NR	3.9 – 12.3			
Gliom	1L+	VEGFi / VEGFi+CT	NR	5.2 – 11.3	24	21	NE (1.9+ bis 21.4+)
	2L	VEGFi / VEGFi+CT	63 – NR	6.9 – NR			
	2L+	VEGFi+CT / CT / VEGFi+XRT	95.2 – NR	4.6 – 19.6			
	3L+	VEGFi / CT	NR	12 – NR			
Speicheldrüsenkarzinom (metastasiert)	1L	CT	31	10	21	86	NE (4.1 bis 48.3+)
	2L	CT	5	4			
Weichteilsarkom (ohne GIST)	1L	CT	17.2 – 44.4	NR	36	81	NE (0.5+ bis 51.6+)
	1L+	CT / mTORi / OP+CT+XRT	13.2 – NR	11 – NR			
	2L+	VEGFi	NR	8.9			
Infantiles Fibrosarkom (hohe Morbidität bei OP)	1L	neoad. Chemo + OP	71 – 88.9	NR	32	97	NE (4.6+ bis 38.3+)

**Tabelle: Wirksamkeit historischer tumor-spezifischer Standardtherapien gegenüber Larotrectinib.**

Ansprechraten und Gesamtüberleben aus historischen Studiendaten beim Einsatz verschiedener Therapien (CT = Chemotherapie; VEGFi/mTORi = VEGF/mTOR Inhibitor; OP = Operation; XRT = Strahlentherapie), zusammengefasst nach Behandlungslinie (1L = 1. Linie; 1L+ = 1. oder spätere Linien usw.) und Tumortyp. Molekulare zielgerichtete Therapien sind von dieser Analyse ausgeschlossen aufgrund der Indizien, dass onkogene Treiber in der Regel exklusiv auftreten. NSCLC: Non-small cell lung cancer.

Es können wohl kaum Schlüsse aus diesem Vergleich gezogen werden. Die Patientenpopulationen sind unselektiert und nicht «gematcht». Für Larotrectinib sind insbesondere ORR-Daten verfügbar und die time-to-event-Daten (PFS, OS) können nicht adäquat pro Tumortyp charakterisiert werden. Der Vergleich stellt histologie-basierte Outcomes von Therapien den Outcomes für Larotrectinib über Tumorphistologien hinweg gegenüber.

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Verlässliche Daten zu nicht nur zeitpunktbezogenen Endpunkten wie die Ansprechrate liegen für viele Tumorentitäten noch nicht vor, d.h. für viele Tumorentitäten können noch keine Angaben zur Dauer des Ansprechens, zum PFS oder OS gemacht werden, und wenn, dann sind diese Angaben noch mit grosser Unsicherheit und sehr grossen Konfidenzintervallen behaftet. Gemäss Pollack M (2020) traten bei 10 von 55 Patienten Resistenzen (acquired drug resistance) nach einem objektiven Ansprechen auf.

Es liegen lediglich Daten von drei einarmigen Phase I/II-Studien vor, für welche regelmässig gepoolte Daten publiziert werden. Die von der ZulassungsinhaberIn letztmalig eingereichte Publikation ist diejenige von Hong et. al. aus 2020.

Aufgrund der Datenlage sowie der befristeten Zulassung von VITRAKVI durch Swissmedic erachtet das BAG die Wirksamkeit befristet als erfüllt.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

VITRAKVI ist verfügbar als Kapseln (25 mg und 100 mg Larotrectinib, Packungen mit jeweils 56 Kapseln) sowie als Lösung (2 Flaschen zu 50 ml mit 20 mg/ml Larotrectinib). Mit den verfügbaren Dosisstärken und der Lösung lassen sich sowohl Dosierungen für Patienten mit einer Körperoberfläche <1.0 m<sup>2</sup> als auch Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen einfach umsetzen.

Für eine übliche Dosierung von 2mal täglich 100mg reicht die Packungsgrösse zu 56 Kapseln für einen Bedarf von 28 Tagen aus.

## Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

Die EMA sprach VITRAKVI mit Datum vom 19. September 2019 ein Conditional approval zu (*'This medicine received a conditional marketing authorisation. This was granted in the interest of public health because the medicine addresses an unmet medical need and the benefit of immediate availability outweighs the risk from less comprehensive data than normally required.'*)

Die EMA hat am 24. Oktober 2019 die Zulassung so begründet:

*'Warum wurde VITRAKVI in der EU zugelassen?*

*VITRAKVI unterscheidet sich von vielen anderen Krebsarzneimitteln, indem es bestimmte Tumoren mit einem spezifischen Arrangement der Gene unabhängig davon bekämpft, wo sie im Körper auftreten. Obwohl die Studien noch nicht abgeschlossen sind, zeigen die bislang veröffentlichten Ergebnisse, dass das Arzneimittel die Größe der Tumoren der Patienten wirksam reduziert. Darüber hinaus ist die schnelle Tumorschrumpfung wichtig, um die Symptome der Patienten zu lindern. Hinsichtlich der Sicherheit erscheinen die Nebenwirkungen von VITRAKVI beherrschbar. Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte daher zu dem Schluss, dass der Nutzen von VITRAKVI gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann. VITRAKVI wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Dies bedeutet, dass weitere Nachweise für das Arzneimittel erwartet werden, die das Unternehmen bereitstellen muss. Die Agentur wird jedes Jahr sämtliche neuen Informationen prüfen, die verfügbar werden, und die vorliegende Übersicht wird gegebenenfalls aktualisiert.'*

Die FDA hat VITRAKVI am 26. November 2018 als accelerated approval zugelassen. Es wurden hierfür spezifische Auflagen definiert:

*'Products approved under the accelerated approval regulations, 21 CFR 314.510, require further adequate and well-controlled studies to verify and describe clinical benefit. You are required to conduct such studies with due diligence. If postmarketing studies fail to verify clinical benefit or are not conducted with due diligence, we may, following a hearing in accordance with 21 CFR 314.530, withdraw this approval. We remind you of your postmarketing requirement specified in your submission dated November 19, 2018. This requirement, along with required completion dates, is listed below. 3540-1 Submit the final report, including datasets, from ongoing and proposed trials conducted to verify and describe the clinical benefit of larotrectinib, through more precise estimation of the overall response rate and mature response duration per independent review assessment, in adult and pediatric patients with solid tumors with a neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) gene fusion and without a known acquired resistance mutation; are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity; and have no satisfactory alternative treatment or that have progressed following treatment. A sufficient number of patients will be evaluated to characterize response and durability of response for each of the following tumor types: colorectal cancer, non-small cell lung cancer, central nervous system tumors, and melanoma. A minimum of 40 patients with cancers other than colorectal cancer, non-small cell lung cancer, central nervous system tumors, melanoma, soft tissue sarcoma, thyroid cancer, infantile fibrosarcoma, and salivary cancers (e.g., breast cancer, gastrointestinal stromal tumors, cholangiocarcinoma, biliary tract cancers) will also be studied. Overall response rate and duration of response will be assessed by independent central review and all responding patients will be followed for at least 12 months from the onset of response.*

*Draft Protocol Submission: March 2019*

*Final Protocol Submission: August 2019*

*Study/Trial Completion: August 2024*

*Final Report Submission: August 2025*

*3540-2 Submit the final report, including datasets, from the first 55 patients with NTRKfusion solid tumors enrolled across Study LOXO-TRK-14001 (NCT02122913), SCOUT (NCT02637687), and NAVIGATE (NCT02576431), to further characterize the duration of response in patients who achieved a complete or partial response to larotrectinib. All responding patients will be followed for at least 2 years from the onset of response and duration of response will be assessed by independent central review. Study/Trial Completion: May 2019*

*Final Report Submission: March 2020*

*Submit clinical protocols to your IND 121211 for this product. In addition, under 21 CFR 314.81(b)(2)(vii) and 314.81(b)(2)(viii) you should include a status summary of each requirement in*

your annual report to this NDA. The status summary should include expected summary completion and final report submission dates, any changes in plans since the last annual report, and, for clinical studies/trials, number of patients entered into each study/trial. Submit final reports to this NDA as a supplemental application. For administrative purposes, all submissions relating to this postmarketing requirement must be clearly designated "Subpart H Postmarketing Requirement(s)."

## **Beurteilung ausländischer Institute**

### **IQWiG**

„Da das vorliegende Anwendungsgebiet heterogen ist und verschiedene Tumorentitäten, sowie damit einhergehend Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Prognosen umfasst, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die einzelnen Tumorentitäten getrennt voneinander betrachtet. Dies war auch in der Basket-Studie NAVIGATE laut Studienprotokoll so vorgesehen.

Die vom pU vorgelegte ePAS2-Auswertungspopulation zum Datenschnitt vom 30.07.2018 umfasst insgesamt 93 Patientinnen und Patienten 14 verschiedener Tumorentitäten: Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, Infantiles Fibrosarkom, Schilddrüsenkarzinom, Lungenkarzinom, Melanom, Kolorektalkarzinom, Gastrointestinaler Stromatumor, Knochensarkom, Gallengangskarzinom, Appendixkarzinom, Mammakarzinom, Kongenitales mesoblastisches Nephrom und Pankreaskarzinom. Hinzu kommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor. Je nach Tumorentität sind in den Patientenpopulationen 1 bis 21 Patientinnen und Patienten enthalten. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 liegen nur Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten vor, für bis dahin bereits eine IRC-Bewertung verfügbar war, da nur diese in der ePAS2-Auswertungspopulation berücksichtigt wurden (siehe oben) [Anm.: es fehlen 28 Patienten].

Angaben zu demografischen / klinischen Charakteristika oder zur Behandlungs- / Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität liegen bis auf Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor nicht vor.“

### **Vorhandene Vergleichsdaten und Ergebnisinterpretation**

Das Anwendungsgebiet von Larotrectinib ist heterogen und umfasst verschiedene Tumorentitäten und damit einhergehend Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Prognosen. In den vom pU präsentierten Unterlagen liegt jedoch keine vollständige nach Tumorentitäten getrennte Darstellung der Daten vor. **Effektschätzungen zum Vergleich von Larotrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC stehen weder für eine nach Tumorentität getrennte Betrachtung, noch für die vom pU gepoolte Studienpopulation zur Verfügung.** Die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht möglich. [...]

**Bei der Betrachtung der vorhandenen Vergleichsdaten konnte für keine der Tumorentitäten ein hinreichend großer Effekt bei einem der patientenrelevanten Endpunkte angenommen werden, der nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnte.**

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Larotrectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zusammenfassend ist für Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion der Zusatznutzen von Larotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC nicht belegt.

**Jahrestherapiekosten pro Patient in €: 43'727.53 – 231'131.23**

Der G-BA publizierte seinen Beschluss am 02. April 2020

### **Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmässigen Vergleichstherapie:**

Zweckmässige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Best-Supportive Care und
- chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist.

### **Ausmass und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Larotrectinib gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Aus den tragenden Gründen zum Beschluss:

„Hinsichtlich der unabhängig von der Tumorentität gepoolten Daten (ePAS2, ePAS4) stellt sich in der Bewertung die wesentliche Frage, inwieweit die hieraus resultierenden mittleren Werte für das Ergebnis der Behandlung mit Larotrectinib sowohl für die einzelne Tumorentität, als auch für das gesamte Spektrum der soliden Tumore mit NTRK-Genfusion im Anwendungsgebiet von Larotrectinib, repräsentativ sein können. Daher hält der G-BA eine getrennte Betrachtung der Ergebnisse pro Tumorentität für sinnvoll und erforderlich.«

## **NICE [TA630]**

### Recommendation:

Larotrectinib is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) fusionpositive solid tumours in adults and children if:

- the disease is locally advanced or metastatic or surgery could cause severe health problems and
- they have no satisfactory treatment options.

It is recommended only if the conditions in the managed access agreement for larotrectinib are followed.

### **Why the committee made these recommendations**

Evidence from trials suggests that tumours with NTRK gene fusions shrink in response to larotrectinib. But it is difficult to know how well larotrectinib works because it is not compared with other treatments in the trials. Also, there is evidence that larotrectinib works well for some types of NTRK fusion-positive tumour, but little or no evidence for other types. The cost-effectiveness estimates for larotrectinib are very uncertain because:

- they are based on data from a population that is different to that seen in NHS clinical practice and
- there is substantial uncertainty about how long people would live after their disease gets worse.

Collecting more data would help to address some of the uncertainties in the clinical evidence.

Larotrectinib has the potential to be a cost-effective use of NHS resources at its current price so it is recommended through the Cancer Drugs Fund while these data are collected.

### **Further data are needed on whether NTRK gene fusions affect prognosis.**

It is not known **whether patients with tumours that have NTRK gene fusions have a different prognosis to those who do not have them**. Evidence of an association between NTRK gene fusions and different disease presentation is weak and based on data from very few patients. The company assumed there was no prognostic effect of NTRK gene fusions in its base-case analysis. The ERG considered that it was unclear whether NTRK fusions affect prognosis directly or whether they are associated with other factors that affect prognosis such as age and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status. Prognosis could also vary by tumour type and NTRK gene fusion type. The committee concluded that further data would be needed to establish whether NTRK gene fusions affect prognosis.

### **Larotrectinib's position in the treatment pathway is a major uncertainty and further data are needed (Auszug)**

The company therefore positioned larotrectinib as a last-line treatment, after all other treatments have been tried, by choosing the comparators: best supportive care for common cancers and chemotherapy for rarer cancers. The committee considered this positioning appropriate and in line with the marketing authorisation. However, it recognised that if larotrectinib's efficacy was further established, it was possible that clinicians would want to use it earlier in the pathway. This would displace other potentially effective therapies and is outside larotrectinib's current marketing authorisation. Further evidence about this is being collected as part of larotrectinib's conditional marketing authorisation.

Larotrectinib's position in the treatment pathway is a major uncertainty and further data are needed.

### **The size of larotrectinib's benefit on long-term survival cannot be reliably estimated because the data are immature**

The primary outcome measure of the 2 larger trials was overall response rate. The committee considered that the evidence showed a clinically relevant overall response rate of 72% across multiple tumour types. But it noted that this may not be generalisable to the broader range of tumour types expected in NHS clinical practice (see section 3.10). Also, it was aware of considerable uncertainty

about the extent to which the response translated into clinically meaningful survival benefits. The progression-free survival data were immature, with only 37% of patients having progressed disease (excluding primary CNS tumours). Also, overall survival data were very immature with only 14 of 102 patients dying in the trials. The immaturity of the data meant that the extrapolation of survival estimates was very uncertain (see section 3.21). The committee concluded that the immaturity of the survival data meant that the size of larotrectinib's benefit on long-term survival could not be reliably estimated.

#### **The trials are not designed to assess heterogeneity in response**

The committee was aware of several biological reasons why heterogeneity, or a difference, in response to larotrectinib might be seen. For example, response might be different by histology, by NTRK gene fusion or fusion partner, by the presence of co-drivers of the disease and by age (for example for children's indications). None of the statistical protocols of the trials included in the pooled analysis were designed to test heterogeneity in response by any factor. NAVIGATE was a 'basket' trial (that is, a trial that included patients who had different types of cancer but the same gene mutation) which involved many small groups of patients stratified by tumour type. If a response was seen in one of these groups, a response to larotrectinib for that tumour type was assumed and the basket was further expanded to increase the sample size. However, the company later pooled all the analyses from the 3 studies of all patients in whom efficacy could be evaluated (see section 3.9). The EPAR states that selection bias on pooling the data is possible and there may be some tumour types that do not respond (type 1 error). The ERG explained that the company assumed an equal response to larotrectinib independent of tumour type and response was not formally assessed by tumour type. The committee concluded that the trials were not designed to assess heterogeneity in response.

#### **Assuming equal response to larotrectinib across tumour types and fusion types is inappropriate**

The committee noted the challenges of assessing response because the individual subgroups were too small for meaningful analysis. For example, some tumour types with few patients in the trials, such as pancreatic tumours (n=1) and congenital mesoblastic nephroma (n=1), had 0% response or 100% response respectively. This may be because of chance findings or because of biological differences in the tumour type. For example, as noted in the EPAR, tissue-specific mechanisms for bypassing response to drugs have been seen when targeting other gene mutations (such as colorectal cancer not responding to BRAF mutation inhibitors). Tumour tissue can also affect type of NTRK gene fusion, gene fusion partners and presence of other mutations. The response to larotrectinib by NTRK gene fusion showed heterogeneity, with low response in NTRK2 and high response in NTRK3 (82%). There was also heterogeneity in response to larotrectinib by gene fusion partner. The most common fusion partner, ETV6-NTRK3, had an overall response of 84%, higher than all other fusion partners combined. The Cancer Drugs Fund clinical lead commented that it is biologically plausible that for people with high NTRK-prevalent tumours, such as those with ETV6-NTRK3, there would be a higher response to larotrectinib and greater benefits. The clinical experts could not comment on whether heterogeneity in the response to larotrectinib would be expected across different tumour types. The company's model assumed equal response for all tumour types and fusion types, based on the overall response from the trial population and did not explore any other assumption. The committee concluded that given the observed differences in response and the poor characterisation of NTRK gene fusions and fusion partners, assuming equal response was inappropriate. Adjustment should be made for potential differences by subgroup.

#### **Patients with primary CNS tumours should be included in the response analysis (Auszug)**

The company considered that this explained the lower response compared with other tumour types. However, in the EPAR it states that larotrectinib is a substrate of P-glycoprotein, a key constituent of the blood–brain barrier. This may mean that the dose of larotrectinib reaching the brain is reduced. The ERG considered that primary CNS tumours may have a lower response to larotrectinib or that the high proportion of NTRK2 gene fusions within primary CNS tumours may explain the low response. The ERG noted that including the primary CNS data in the BHM reduced the estimated overall response rate. But the ERG did not state a preference for including or excluding primary CNS data from the BHM. The committee concluded that there was uncertainty about whether primary CNS tumours respond to larotrectinib.



HAS hat am 09. Juli 2020 folgende Empfehlungen publiziert:

Die Behörde bewertet Vitrakvi so:

[...] *et malgré le besoin médical important dans ces cancers rares, la Commission considère que VITRAKVI (larotrectinib), en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients pédiatriques ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous avec fusion NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute [...]*

## Recommandations

La Commission donne un **avis favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le fibrosarcome infantile et dans les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute et à la posologie de l'AMM.

**Le maintien de cet avis favorable** est conditionné à la soumission de données de comparaison de VITRAKVI à la prise en charge usuelle de ces patients, dans un délai maximum de 12 mois, ainsi qu'à la mise en place d'un registre exhaustif recensant tous les enfants traités par VITRAKVI en France (cf. descriptif de la demande ci-dessous).

Dans les autres situations pédiatriques et chez l'adulte dans l'indication de l'AMM, la Commission donne un **avis défavorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

### ► Demande de données

Compte tenu des incertitudes sur les données cliniques disponibles (non comparatives, portant sur un faible effectif de patients pédiatriques et avec un court recul, sur un critère de substitution dont le pouvoir de prédiction de la guérison ou de la survie n'est pas assuré), la Commission souhaite disposer de données supplémentaires issues :

- **de la comparaison de VITRAKVI à la prise en charge usuelle de ces patients, a minima versus un contrôle historique externe**, en particulier dans le fibrosarcome infantile dans la mesure où les fusions des gènes *NTRK* sont quasi pathognomoniques permettant ainsi la connaissance du statut quant à la présence de la fusion NTRK ; le rapport sur le contrôle externe devra être formalisé par un protocole en bonne et due forme, rappeler les arguments justifiant le recours à une telle méthode d'exception, démontrer que le choix du ou des groupes contrôles n'a pas été arbitraire et correspond à un comparateur loyal, appuyer ce choix sur une revue de littérature exhaustive avec des critères de sélection non arbitraires et une évaluation précise des risques de biais, intégrer des ajustements permettant d'écarter au mieux un biais de confusion en donnant l'assurance de l'absence de biais de confusion résiduel, analyser de façon approfondie les biais auxquels expose la comparaison externe ;
- **d'un registre exhaustif** recensant tous les enfants traités par VITRAKVI en France. Ces données devront permettre la description notamment :
  - de leurs caractéristiques et leurs antécédents de traitement ;
  - de leur évolution clinique,
  - du profil de tolérance de VITRAKVI, avec un suivi prolongé,
  - de l'apparition de résistances.

Dans un premier temps, la Commission procédera à la réévaluation de VITRAKVI notamment sur la base des résultats de comparaison à la prise en charge usuelle des enfants, qui devront être fournis dans un délai maximal d'un an. Elle s'assurera de la bonne mise en place du registre exhaustif recensant tous les enfants traités par VITRAKVI en France, qui conditionne également le maintien de son avis.

A l'issue de cette première réévaluation, le cas échéant, la Commission précisera le calendrier des réévaluations ultérieures, notamment pour prendre en compte les résultats du registre qui aura été mis en place.

### ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu de la complexité de la prise en charge de ces tumeurs pédiatriques exceptionnelles aux stades localement avancés ou métastatiques et des indications de traitement par VITRAKVI (larotrectinib) très restreintes, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement devront être prises dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

#### Autres recommandations

La Commission considère que le développement clinique de VITRAKVI (larotrectinib) doit se poursuivre notamment au travers des études SCOUT et NAVIGATE qui sont en cours d'inclusion.

La Commission rappelle l'importance de disposer de données de qualité méthodologique satisfaisante. La démonstration d'un effet thérapeutique dans une indication « tissu-organe » indépendante, dite « agnostique », fondée sur une altération moléculaire dont l'incidence est faible dans une étude « basket », est particulièrement intéressante sous réserve d'une étude au design adapté (randomisée, comparative, avec la survie globale comme critère de jugement principal, une puissance suffisante dans chacune des cohortes pour s'assurer de l'homogénéité du bénéfice clinique).

Am 22. September 2021 hat HAS eine weitere Beurteilung zu Vitrakvi publiziert betreffend Vitrakvi Lösung. Zusammenfassend (l'essentiel) fasst HAS dazu zusammen:

*Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des patients pédiatriques ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous, avec une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute et dans les mêmes conditions que celles fixées pour les présentations déjà inscrites [VITRAKVI 25 et 100 mg, gélule, VITRAKVI 20 mg/ml, solution buvable (flacon de 100 ml)], cf. avis du 9 juillet 2020. Avis défavorable au remboursement dans les autres situations.*

#### Medizinischer Bedarf

Der medizinische Bedarf ist bei Patienten mit NTRK-Genfusions-Tumoren gegeben, da meist eine zufriedenstellende Therapie nicht vorhanden ist, wie man auch immer «zufriedenstellend» definiert.

Inwiefern dieser Bedarf für alle Tumorentitäten mit Vitrakvi gleichermassen abgedeckt werden kann, kann derzeit noch nicht gesagt werden. Sicher kann das basierend auf gepoolten Daten ermittelte Ansprechen nicht gleichermassen auf alle Tumorentitäten übertragen werden.

Die GMI-Analyse (Growth Modulation Index Analyse) ist eine Berechnung, bei der jeder Patient als seine «eigene Kontrolle» verwendet wird (eine Art intra-individueller Vergleich), um den therapeutischen Mehrwert einer Behandlung aufzuzeigen. Der GMI ist definiert als  $GMI_{Larotrectinib} = PFS_{Larotrectinib} / TTP_{-1}$ , wobei  $PFS_{Larotrectinib}$  das PFS unter Larotrectinib angibt und als Zeit von der ersten Dosis Larotrectinib bis zum früheren der beiden Ereignisse Progression oder Tod berechnet wird.  $TTP_{-1}$  gibt die Zeit vom Start bis zur Krankheitsprogression unter der letzten vorherigen systemischen anti-Tumorthherapie an.

Gemäss Angaben der Zulassungsinhaberin erreichten 69% der Patienten einen GMI von 1.33 oder mehr, mit einer HR von 0.20, wobei unklar ist, wie viele Patienten in welchem Setting (metastaasiert, lokal fortgeschritten?) in diese GMI-Analyse einbezogen wurden. Gemäss G-BA (Nutzenbewertung) werden in die GMI-Analyse (inkl. Sensitivitätsanalysen) nur Patienten einbezogen, welche mindestens 1 Vortherapie hatten. Der G-BA hat HRs von 0.284 und 0.317 publiziert. Die HRs sind so zu interpretieren, dass das Risiko für eine kürzere progressionsfreie Zeit unter Larotrectinib gegenüber der vorherigen Therapie um rund 70% reduziert ist.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für VITRAKVI 100 mg 56 Stk unter Berücksichtigung der Vergleichstherapien der zwei häufigsten Tumorentitäten:

Indikation	Wirkstoff	Präparat	Dosisstärke / Packungsgr.	FAP [Fr.] (01.05.2022)	Dosis	Reichweite [d]	Preis/ 28 Tage [Fr.]	TQV/Vitrakvi 100mg 56 Stk. [Fr.]
Weichteilsarkom	Pazopanib	Votrient	400 mg, 60 Stk	3'448.15	1x 800 mg täglich	30	3'218.27	3'218.27

Indikation	Wirkstoff	Präparat	Dosisstärke / Packungsgr.	FAP [Fr.] (01.05.2022)	Dosis	Reichweite [d]	Preis/ 28 Tage [Fr.]	TQV/Vitrakvi 100mg 56 Stk. [Fr.]
Schilddrüsentumor	Sorafenib	Nexavar	200 mg, 112 Stk	3'789.36	1x 800 mg täglich	28	3'789.36	3'789.36

- Es resultiert ein durchschnittliches TQV-Niveau von Fr. 3'503.82 für Vitrakvi 100mg 56 Stk.
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 13. Mai 2022, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.26/GBP, Fr. 0.1454/DKK und Fr. 0.1066/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Kapseln, 25 mg, 56 Stk	2'296.36
Kapseln, 100 mg, 56 Stk	9'198.40
Lös 20 mg/ml 2 Fl 50 ml	3'281.79

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- einer linearen Preisbildung, ausgehend von den Kapseln 25 mg 56 Stk,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Kapseln, 25 mg, 56 Stk	Fr. 1'586.16	Fr. 1'801.10
Kapseln, 100 mg, 56 Stk	Fr. 6'344.64	Fr. 6'749.25
Lös 20 mg/ml 2 Fl 50 ml	Fr. 2'265.94	Fr. 2'546.65

- Für VITRAKVI wird aufgrund der unsicheren Datenlage (befristete Zulassung) und als zusätzlicher Wirksamkeitsnachweis ein Vorleistungsmodell umgesetzt. Bei einem Vorleistungsmodell gehen sämtliche Therapiekosten zu Lasten der ZulassungsinhaberIn bis ein Ansprechen der Therapie gezeigt wurde. Das Therapieansprechen von VITRAKVI kann entsprechend der gepoolten Analyse (Hong DS et al., 2020) nach 2 Monaten festgestellt werden. Die Vorleistung bzw. die Rückerstattung der ersten zwei Therapiemonate ist in der Limitierung ersichtlich.
- mit einer Limitierung:

*„Befristete Limitation bis 28. Mai 2023*

*Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.*

*VITRAKVI wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren vergütet:*

- *die einen Tumor mit einer NTRK (neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase)-Genfusion ohne bekannter NTRK Resistenzmutation haben und*
- *deren Tumor metastasiert ist oder bei denen eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt und*
- *die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung oder einen Progress nach vorausgegangener Therapie haben.*

*VITRAKVI ist nicht indiziert zur Behandlung von Lymphomen.*

*Die NTRK-Genfusion ist vor der Behandlung mit VITRAKVI mit einer geeigneten Methode nachzuweisen. Eine Rotation innerhalb der NTRK-Inhibitoren wird ausschliesslich bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit vergütet. Patienten mit einer primären oder sekundären Resistenz auf NTRK-Inhibitoren werden von einer Vergütung ausgeschlossen.*

*Die Behandlung mit VITRAKVI erfolgt bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.*

*Die ZulassungsinhaberIn BAYER (Schweiz) AG vergütet die ersten 2 bezogenen Packungen VITRAKVI 100 mg 56 Stk bzw. die Anzahl Packungen VITRAKVI 25 mg 56 Stk oder VITRAKVI 2 x 50 ml für die ersten 2 Therapiemonate auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, zum aktuellen FAP vollständig zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu dem Fabrikabgabepreis zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen. Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21043.01”,*

- mit folgenden Auflagen:
  - Die Bayer (Schweiz) AG vergütet die ersten 2 bezogenen Packungen VITRAKVI 100 mg 56 Stk bzw. die Anzahl Packungen VITRAKVI 25 mg 56 Stk oder VITRAKVI 2 x 50 ml für die ersten 2 Therapiemonate auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, zum aktuellen FAP vollständig zurück.

- Die Bayer (Schweiz) AG verpflichtet sich dem BAG jährlich per Stichdatum 31. Dezember bis Ende April des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung die Anzahl und Höhe der getätigten Rückerstattung pro Krankenversicherer zusammen mit den Umsatzzahlen, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle zu melden.
- Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Zulassungsinhaberinnen soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 und 2.3.6 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
- Swissmedic hat VITRAKVI befristet bis am 28. Mai 2023 zugelassen. Die Zulassungsinhaberin hat möglichst früh, spätestens jedoch bis zum 05. Mai 2023 die Zulassungsentscheide von Swissmedic bezüglich einer unbefristeten Zulassung einzureichen. Das BAG ist ebenfalls zu informieren, wenn es eine Verzögerung im Zulassungsprozess gibt bzw. die Frist vom 05. Mai 2023 nicht eingehalten werden kann. Das BAG behält sich vor gegebenenfalls weitere Auflagen, Bedingungen oder Änderungen zu verfügen, die aufgrund des Zulassungsentscheides von Swissmedic vom BAG als erforderlich angesehen werden. Sollte von Swissmedic keine relevanten Änderungen vorgenommen werden, verlängert sich die SL-Aufnahme automatisch bis zum 31. Mai 2024. Im Falle einer fehlenden Verlängerung der Zulassung durch Swissmedic oder bei Nichteinreichen der erforderlichen Dokumente, wird VITRAKVI per 28. Mai 2023 aus der SL gestrichen.
- Sechs Monate nach der Aufnahme ist die Wirtschaftlichkeit von (21043) VITRAKVI anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu sind dem BAG spätestens bis zum 05. Oktober 2022 die Formulare des Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und Angaben zum TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird VITRAKVI per 31. Oktober 2022 aus der SL gestrichen.
- Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung zum 1. Termin der EAK 2024 (6 Monate vor Ablauf der Befristung) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von VITRAKVI einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Die Beurteilung von Swissmedic ist dem BAG einzureichen, insbesondere ist aufzeigen ob eine klinisch validierte Nachweismethode für NTRK vorliegt. Vorläufig kann das BAG den entsprechenden Limitierungswortlaut befristet gutheissen.

## **5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 28. Mai 2023.**