

Consensus

diagnose en behandeling van *NTRK*-genfusie gerelateerde solide tumoren

14 februari 2020

Prof. dr. J.G.J.V. Aerts, Prof. dr. W.N.M. Dinjens,
dr. M.P.J. Evers, Prof. dr. K. Grünberg, Prof. dr. C.M.L. van Herpen,
dr. H.W. Kapiteijn, Prof. dr. M.J.L. Ligtenberg, dr. J.H.M. Merks,
Prof. dr. J. Morreau, dr. M.L. Wumkes.

Voorwoord Multidisciplinaire Expert Groep

Auteurs

Prof. dr. J.G.J.V. Aerts

Hoogleraar Longziekten
Hoofd Afdeling Longziekten
Erasmus Universitair Medisch Centrum, Rotterdam

Prof. dr. W.N.M. Dinjens

Hoogleraar Moleculair Diagnostische Pathologie
Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie (KMBP)
Hoofd Laboratorium voor Moleculaire Diagnostiek
Afdeling Pathologie
Erasmus MC Kanker Instituut, Universitair Medisch Centrum, Rotterdam

Dr. M.P.J. Evers

Belangenbehartiger Innovatie Therapie (patiënten perspectief)
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), Utrecht

Prof. dr. K. Grünberg

Hoogleraar Pathologie
Hoofd Afdeling Pathologie
Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Prof. dr. C.M.L. van Herpen

Hoogleraar Rare Cancer
Hoofd Afdeling Medische Oncologie
Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Dr. H.W. Kapiteijn

Internist-oncoloog
Medevoorzitter EURACAN G9 groep rare melanomas/skin cancers
Secretaris Dutch Thyroid Cancer Group
Bestuurslid Dutch Rare Cancer Platform
Voorzitter WIN-O melanoomgroep (vanaf 1 maart 2020)
Lid Bijniernetwerk Nederland
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. M.J.L. Ligtenberg

Hoogleraar moleculaire tumorgenetica
Hoofd Laboratorium Tumorgenetica (LTG)
Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Dr. J.H.M. Merks

Kinderoncoloog
Chair European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group (EpSSG))
Prinses Máxima Centrum, Utrecht

Prof. J. Morreau

Hoogleraar Pathologie
Hoofd Moleculaire Diagnostiek van de Pathologie
Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie (KMBP)
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Dr. M.L. Wumkes

Internist-oncoloog
Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

Bijdrage

Deze consensus is opgesteld door een multidisciplinaire groep van specialisten op het gebied van moleculaire diagnostiek en behandeling van tumoren. Een belangenbehartiger vanuit patiëntenperspectief maakte deel uit van de multidisciplinaire groep. De auteurs hebben gelijk bijgedragen aan de totstandkoming van deze consensus. De experts leverden hun bijdrage op persoonlijke titel. Een belangenverklaring van ieder van de voornoemde auteurs is in deze consensus opgenomen. De stichting 'Global Experts Foundation', onder leiding van M.H. Pronk, arts (niet praktiserend), heeft deze consensus gefaciliteerd en gecoördineerd.

Status consensus

In deze consensus worden de moleculaire diagnostiek van *NTRK*-genfusie (neurotrofe tyrosinereceptorkinase genfusie) tumoren en de behandeling van deze *NTRK*-genfusie tumoren met TRK-remmers (Tropomyosinereceptorkinase) getoetst aan de principes van de stand van de wetenschap en praktijk. De consensus bevat expliciete, zo veel mogelijk op evidence gebaseerde aanbevelingen en inzichten waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief optimale zorg te verlenen. Deze consensus bevat informatie die beschikbaar was tot en met 28 januari 2020.

Belangenverklaring

Auteurs

Een belangenverklaring van de individuele leden van de multidisciplinaire expert groep is weergegeven aan het einde van dit rapport.

Stichting Global Experts Foundation

Deze consensus werd op onafhankelijke wijze opgesteld onder leiding van de Stichting Global Experts zonder inhoudelijke en/of beleidsmatige inbreng van medisch-farmaceutische bedrijven als ook overheids- en andere belanghebbende instanties. Stichting Global Experts ontvangt "onvoorwaardelijke subsidies" van bedrijven en/of instanties die de ontwikkeling van een consensus of een expert rapportage ondersteunen. Voor deze consensus is financiële steun zonder inhoudelijke inbreng verleend door Bayer B.V. Voorwaarde voor ondersteuning is onderschrijving van het 'nul-beleid' van de stichting: namelijk geen enkele invloed op de keuze van experts als wel op de inhoud en uitkomsten, welke altijd naar buiten worden gebracht.

Inhoudsopgave

VOORWOORD MULTIDISCIPLINAIRE EXPERT GROEP	2
LIJST VAN AFKORTINGEN	5
SAMENVATTING EN CONSENSUS	6
CONSENSUS DIAGNOSTIEK VAN <i>NTRK</i> -GENFUSIE GERELATEERDE SOLIDE TUMOREN	6
CONSENSUS BEHANDELING MET TRK-REMMERS	7
ORGANISATIE VAN DE ZORG	7
REGISTRATIE	8
1. <i>NTRK</i>-GENFUSIES	9
1.1 TRK EN <i>NTRK</i>	9
1.2 PREVALENTIE VAN <i>NTRK</i> -GENFUSIES	9
2. BEHANDELING MET TRK-REMMERS	12
2.1 REGISTRATIE STATUS TRK-REMMERS	12
2.2 TRK-REMMER LAROTRECTINIB	12
2.3 TRK-REMMER ENTRECTINIB	18
3. DIAGNOSTIEK	19
3.1 MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK VAN <i>NTRK</i> -GENFUSIES	19
4. ORGANISATIE VAN DE ZORG	22
4.1 CENTRALISATIE VAN DE DIAGNOSTIEK	22
4.2 CENTRALISATIE VAN DE BEHANDELING	22
5. REGISTRATIE	23
5.1 REGISTRATIE VAN DE UITKOMSTEN VAN DIAGNOSTIEK	23
5.2 REGISTRATIE VAN DE UITKOMSTEN VAN BEHANDELING	23
6. FINANCIERING DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING	24
6.1 FINANCIERING VAN DE BEHANDELING	24
6.2 FINANCIERING VAN DIAGNOSTIEK	24
APPENDIX: ACHTERGRONDINFORMATIE TRK-REMMERS	26
LAROTRECTINIB	26
ENTRECTINIB	33
RESISTENTIE	37
BELANGENVERKLARING	38
REFERENTIES	39

Lijst van afkortingen

ALK	Anaplastic lymphoma kinase
ALAT	Alanine aminotransferase
ASAT	Aspartaat aminotransferase
ATP	Adenosine triphosphate
AvL	Antoni van Leeuwenhoek
BID	Tweemaal daags
BSA	Body surface area (lichaamsoppervlak)
Commissie BOM	Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM)
CR	Complete Response
CYP3A	Cytochrome P450 3A
CZS	Central zenuwstelsel
DNA	Desoxyribonucleic acid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration
GIST	Gastro-intestinal stromal tumor
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration
IHC	Immuunhistochemie
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
(MA)SC	(Mammary analogue) secretory cancers
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
mg	milligram
NB	Niet bereikt
NE	Niet evalueerbaar
NGS	Next-generation sequencing
NKR	Nederlandse Kankerregistratie
nM	Nanomolair
NSCLC	Non-small cell lung cancer (niet-kleincellige longkanker)
<i>NTRK</i>	Neurotrofe tyrosinereceptorkinase genfusie
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
NVT	Niet van toepassing
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival (algehele overleving)
PALGA	Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
PD	Progressive disease (progressieve ziekte)
PFS	Progression-free survival (progressie vrije overleving)
PR	Partiële respons
PRIME	Priority Medicine
PZ	Progressieve ziekte
QoL	Quality of Life
RNA	Ribonucleic acid
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SCLC	Small-cell lung cancer (kleincellig longkanker)
SmPC	Summary of Product Characteristics
SZ	Stabiele ziekte
TRK	Tropomyosinereceptorkinase
UMC	Universitair Medisch Centrum
VS	Verenigde Staten
WTS	Whole Transcriptoom Sequencing

Samenvatting en Consensus

Voor de onderbouwing en toelichting wordt verwezen naar hoofdstuk 1-6 en de appendix met de achtergrondinformatie over de TRK-remmers.

De European Medicines Agency (EMA) heeft voor de eerste keer in de geschiedenis een pan-tumor indicatie toegekend aan een nieuwe klasse van geneesmiddelen, de Tropomyosinereceptorkinase (TRK)-remmers. Op dit moment betreft dit alleen larotrectinib, maar een tweede middel, entrectinib wordt op dit moment door de EMA voor markttoelating beoordeeld. TRK-remmers zijn werkzaam bij solide tumoren met een Neurotrofe tyrosinereceptorkinase (*NTRK*)-genfusie ongeacht de histologie van deze tumoren en ongeacht de plaats in het lichaam. In fase I en II studies bij volwassen en pediatrische patiënten werd een hoge effectiviteit en een mild bijwerkingenprofiel gevonden (details in appendix). Gegeven de pan-tumor indicatie en de lage incidentie/prevalentie van het *NTRK*-fusiegen worden geen gerandomiseerde fase III studies verwacht.

De pan-tumor indicatie vereist een nieuw concept voor behandeling van kanker op groepsniveau van alle *NTRK*-genfusie gerelateerde tumoren tezamen. Hierdoor is er vanuit individuele beroepsverenigingen thans geen behandelalgoritme opgesteld. Daarnaast kan de Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), die zich meestal baseert op fase III studies, eveneens geen uitspraak doen over de plaatsbepaling van deze nieuwe klasse geneesmiddelen. De bovenstaande redenen en het patiëntperspectief om toegang te krijgen tot deze effectieve geneesmiddelen, zijn aanleiding geweest voor deze multidisciplinaire expert groep om een pan-tumor diagnostiek- en behandelalgoritme op te stellen.

De consensus over de diagnostiek en behandeling van *NTRK*-genfusie gerelateerde solide tumoren is opgesteld op basis van de evaluatie van uitkomsten uit klinisch onderzoek en op basis van de brede ervaring binnen de moleculaire diagnostiek en de behandeling van oncologische aandoeningen binnen de expert groep.

Consensus diagnostiek van *NTRK*-genfusie gerelateerde solide tumoren

Er bestaat consensus over het feit dat alle patiënten met incurabel recidief of gemetastaseerde ziekte in Nederland die in goede conditie zijn (circa 25.000 per jaar) en alle kinderen met solide maligniteiten (circa 600 per jaar) getest moeten kunnen worden op *NTRK*-fusiegenen om een behandeling met een TRK-remmer te kunnen ontvangen. Bij deze patiënten is vanuit een keur aan testmodaliteiten op basis van wetenschappelijke en pragmatische overwegingen, zoals sensitiviteit/specificiteit, voorspellende waarde (prevalentie genfusie) en kosten, de immuunhistochemie (IHC) test geselecteerd als eerste screenende test. Het is een eenvoudig toe te passen test die op de pathologie-afdeling van het eigen behandelend centrum van de patiënt kan worden uitgevoerd mits kwaliteitsborging is geregeld. Verwacht wordt dat per jaar circa 1.000 positieve IHC testen voor *NTRK*-genfusies zullen worden gevonden. Omdat IHC testen niet specifiek genoeg zijn dient een positieve IHC test gevolgd te worden door een RNA (Ribonucleic Acid)-gebaseerde paneltest, die de aanwezigheid van een fusieproduct bevestigt. Het weefsel van de patiënt wordt hiervoor door de patholoog opgestuurd naar gespecialiseerde pathologie-afdelingen, die hiervoor de benodigde technieken hebben.

Uitzonderingen waarbij de stap van IHC wordt overgeslagen:

- Alle kindermaligniteiten: deze worden standaard door middel van Whole Transcriptoom Sequencing (WTS) getest op *NTRK*-genfusies.
- Bij tumoren waarbij al Whole Genome Sequencing (WGS).
- Indien te weinig tumormateriaal beschikbaar is.

- Bij tumoren waarbij op basis van histologie (bijv. Mammary Analogue Secretory Cancers ((MA)SC) van de speekselklier, (MA)SC van de borst) een *NTRK*-genfusie wordt verwacht, wordt meteen een RNA-gebaseerde paneltest gedaan.
- Bij tumoren waarbij op grond van de histologie wordt verwacht dat *NTRK*-IHC positief is onafhankelijk van de aanwezigheid van een fusieproduct.

Consensus behandeling met TRK-remmers

Op het moment dat door de RNA-gebaseerde paneltest de aanwezigheid van de *NTRK*-genfusie bevestigd wordt, wordt de patiënt doorverwezen naar één van de gespecialiseerde centra voor behandeling met een TRK-remmer. Naar verwachting zullen dit in Nederland jaarlijks circa 100-200 volwassen en circa 3-6 pediatrische patiënten betreffen. Deze patiënten komen potentieel in aanmerking voor behandeling met een TRK-remmer.

TRK-remmers (in januari 2020 alleen larotrectinib, entrectinib wordt verwacht in de loop van 2020) hebben een Europese handelsvergunning en zijn geregistreerd als tumor-agnostisch. Dat betekent een gelijke benadering in de behandeling voor alle tumorsoorten, onafhankelijk van de tumor histologie en de plaats in het lichaam. Op basis van de tumor-agnostische indicatie zien wij de plaats van TRK-remmers als volgt:

- Na standaardtherapie bij lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumoren. Standaardtherapie gedefinieerd als: behandellijnen waarvan voldoende bewijs beschikbaar is en waarvan de toxiciteit aanvaardbaar is.
- Bij te verwachten ernstige toxiciteit van de standaardtherapie(ën).
- Bij te verwachten ernstige morbiditeit c.q. late schade bij operatie (bijvoorbeeld een extremiteten amputatie die (wellicht) te voorkomen is) of bij radiotherapie.

Afhankelijk van de beschikbaarheid van bevredigende (standaard) behandelingen, zal de uiteindelijke plaats van een TRK-remmer verschillen tussen tumorsoorten.

Deze plaats in de behandeling is in lijn met de door de EMA geregistreerde indicatie.

Klinisch onderzoek met de eerste TRK-remmer larotrectinib liet op pan-tumor niveau een hoge effectiviteit zien met een respons percentage van 81% (64% een partiële respons (PR) en 18% een complete respons (CR)). De mediane tijd tot respons was 1,8 maanden. Bij een mediane behandelduur van 12,1 maanden werden de mediane duur van de respons en de mediane progressie vrije overleving nog niet bereikt. Het bijwerkingenprofiel was mild van aard.

Er bestaat bij de auteurs van deze consensus overeenstemming dat TRK-remmers op basis van de huidige gegevens over effectiviteit en veiligheid behoren tot de stand van de wetenschap en de praktijk en dat derhalve opname in het verzekerde pakket gerechtvaardigd is zodat volwassenen en kinderen toegang kunnen krijgen tot deze veelbelovende pan-tumor behandeling.

De veelbelovendheid van TRK-remmers blijkt tevens uit de beoordeling van de European Society of Medical Oncology (ESMO). Op 20 december 2019 kende de ESMO aan larotrectinib de hoogst mogelijke beoordeling voor klinische relevantie toe op basis van de ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS).

Organisatie van de zorg

Gegeven de kleine groep patiënten met een *NTRK*-genfusie gerelateerde solide tumor in Nederland is het gewenst om de bevestigende moleculaire diagnostiek door middel van de RNA-gebaseerde panel-analyse te centraliseren in de pathologie-afdelingen van de Universitair Medische Centra (UMC's), het Antoni van Leeuwenhoek (AvL) en het Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie. In het snel ontwikkelend veld van de

moleculaire diagnostiek bevordert centralisatie de kwaliteit van de diagnostiek, de efficiëntie van de diagnostiek en de innovatiekracht van de centra om in te spelen op bijvoorbeeld resistentie veroorzaakt door genetische veranderingen in de *NTRK*-fusiegenen.

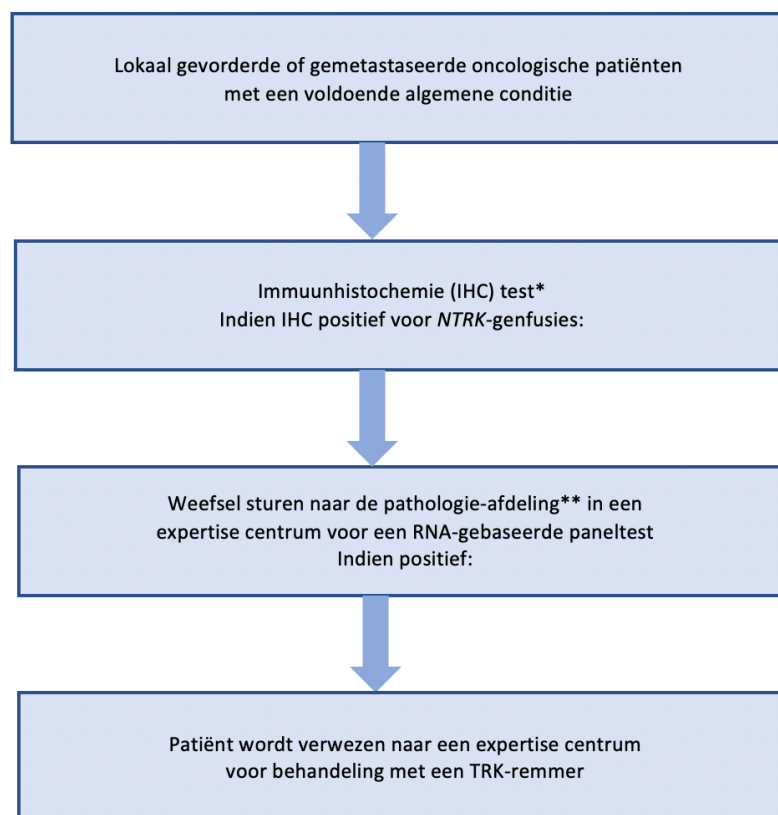
De behandeling met een TRK-remmer dient eveneens gecentraliseerd te worden in de genoemde medische centra, tenzij de beroepsgroep voor bepaalde tumorsoorten het aantal centra verder (heeft) beperkt. Door centralisatie bestaat de mogelijkheid om ervaring op te doen met en gegevens vast te leggen over de effecten en bijwerkingen van deze nieuwe tumor agnostische TRK-remmer behandeling. Centralisatie is in het belang van de patiënt en bevordert de implementatie van deze consensus en daarmee gepast gebruik.

Registratie

Registratie van de uitkomsten van de diagnostiek en de behandeling binnen deze nieuwe pan-tumor indicatie wordt als essentieel beschouwd om verder inzicht te verkrijgen in de prevalentie en diagnostiek van *NTRK*-genfusie gerelateerde tumoren in Nederland als ook in de effectiviteit en veiligheid van TRK-remmers in de dagelijkse praktijk. Het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) zal moeten dienen voor gestructureerde registratie van de diagnose om volledig inzicht te verkrijgen in alle relevante pathologiebevindingen en om de kwaliteit en toegankelijkheid te kunnen evalueren. Voor de registratie van de behandeling zal een geschikt systeem gekozen worden.

Diagnostisch- en behandelalgoritme bij *NTRK*-genfusie gerelateerde solide tumoren

Figuur 1: Diagnostisch- en behandelalgoritme bij *NTRK*-genfusie gerelateerde solide tumoren.



* Uitzondering: Bij sommige patiënten waarbij direct een WGS is gedaan, is geen screenende IHC test en vervolgens een RNA-gebaseerde paneltest nodig. Deze patiënten worden direct doorgestuurd voor behandeling met een TRK-remmer.

** Gespecialiseerde pathologie-afdeling: één van de pathologie-afdelingen in één van de 10 expertisecentra.

1. *NTRK*-genfusies

1.1 TRK en *NTRK*

Neurotrofe tyrosinereceptorkinase genen (*NTRK*) coderen voor Tropomyosinereceptorkinase (TRK's).¹ Er zijn drie varianten van het *NTRK*-gen bekend, *NTRK1* (1q23.1), *NTRK2* (9q21.33), *NTRK3* (15q25.3), die coderen voor drie verschillende receptoreiwitten met een tyrosinekinasefunctie: TRKA, TRKB, en TRKC. In tumoren worden de *NTRK1*- en *NTRK3*-genfusies het meest frequent aangetroffen.¹

TRK's zijn membraangebonden receptoren die tot expressie komen in neuronale weefsel en geactiveerd worden door verschillende neurotrofe factoren (neurotrofinen). TRK's spelen een belangrijke fysiologische rol in de embryonale ontwikkeling van het zenuwstelsel, zoals de uitgroei van neurieten en de vorming van synapsen. Ook na de embryonale fase blijven bepaalde fysiologische functies van TRK's behouden, zoals de regulatie van pijn, eetlust, geheugen, en bescherming van neuronen tegen ischemische schade.

1.2 Prevalentie van *NTRK*-Genfusies

Als gevolg van chromosomale herschikking van de *NTRK1*, *NTRK2*, en *NTRK3*-genen kunnen *NTRK*-genfusies ontstaan die oncogene eigenschappen hebben. Genfusie-gebeurtenissen komen het meest frequent voor in *NTRK1*- en *NTRK3*- genen. De aflezing van de aldus gevormde *NTRK*-genfusies leidt tot chimere oncogene TRK-eiwitten.² Deze nieuwe chimere oncogene eiwitten worden aberrant tot expressie gebracht, waardoor constitutieve kinase-activiteit wordt gestimuleerd en vervolgens stroomafwaarts intracellulaire signaaltransductie routes worden geactiveerd, die betrokken zijn bij cel proliferatie en overleving, leidend tot TRK-fusie-positieve kanker.¹ Inmiddels zijn tientallen verschillende fusiepartners van de drie *NTRK*'s geïdentificeerd, de meeste voor *NTRK1*.

NTRK-genfusies kunnen voorkomen in alle solide tumoren bij zowel volwassen als pediatrische patiënten, daarnaast in hersentumoren (gliomen, astrocytomen en hooggradige gliomen) en een enkele keer in hematologische maligniteiten.³ *NTRK*-genfusies zijn al vanaf het begin van het ontstaan van de tumor aanwezig. *NTRK*-genfusies zijn 'driver mutaties'.

De prevalentie van *NTRK*-genfusies bedraagt circa 0.3-1% van alle vergevorderde of gemetastaseerde solide tumoren.¹ Op basis van deze epidemiologische gegevens zullen naar verwachting in Nederland jaarlijks slechts circa 100-200 volwassen en circa 3-6 pediatrische patiënten gediagnosticeerd worden met een *NTRK*-genfusie gerelateerde tumor. Binnen de verschillende solide tumorsoorten verschilt de prevalentie van enkele tienden van procenten tot zelfs 93-100%.⁴ *NTRK*-genfusies zijn in lage percentages (<1%) gevonden in een groot aantal vaak voorkomende tumorsoorten zoals long-, mamma-, en colorectaalcarcinoom. Terwijl in een aantal zeldzame tumorsoorten, zoals infantiel fibrosaroom, secretoire borstkanker, en de (MA)SC van de speekselklier¹, het in zeer hoge frequentie voorkomt (93-100%).^{1,4}

De prevalentie van *NTRK*-genfusies in verschillende tumorsoorten zijn samengevat in Tabel 1 (volgens gepubliceerde literatuur) en in Tabel 2 (naar frequentie van *NTRK*-genfusies).

Tabel 1: Prevalentie van *NTRK*-genfusie in gepubliceerde literatuur.^{1,3}

Tumorsoort	Ziekte Soort	Prevalentie	Aantal fusies/Aantal Monsters	Bron
Sarcoom	Sarcoom	1.00%	1/103	Stransky et al, 2014
	Infantiel fibrosarcoom	90.90%	10/11	Bourgeois et al, 2000
	Gastro-intestinaal stromale tumoren (GIST)	3.20%	1/31	Brenca et al, 2016
Niet-Kleincellig Long Carcinoom	Grootcellig carcinoom (Large cell neuro-endocrine lung carcinoma)	1.70%	1/60	Fernandez-Cuesta et al, 2014
	Long adenocarcinoma	0,20-3.30%	1/513-3/91	Stransky et al, 2014 Vaishnavi et al. 2013
Speekselkliercarcinoom	'Mammary analogue secretory cancers' van de speekselklieren	100%	15/15	Bishop et al, 2013
Schildkliercarcinoom	Papillair schildkliercarcinoom	2-12.10%	3/151-4/33	Vaishnavi et al, 2013 Bongarzone et al, 1998 Brzezianska et al, 2006
	Papillair schildkliercarcinoom (post-bestraling)	14.50%	9/62	Leeman-Neill et al, 2014
Primaire hersentumoren	Glioblastoom	1.20%	2/162	Kim et al, 2014
	Astrocytoom	3.10%	3/96	Jones et al, 2013
	Laaggradig glioom	0.40%	2/461	Stransky et al, 2014
	Hooggradig glioom (niet gelokaliseerd in de hersenstam)	10.30%	6/58	Wu et al, 2014
	Hooggradig glioom: ponsglioom	3.70%	2/54	Wu et al, 2014
Galwegcarcinoom	Intrahepatisch cholangiocarcinoom	3.60%	1/28	Ross et al, 2014
Colorectaalcarcinoom	Colorectaalcarcinoom	0.70%	2/286	Stransky et al, 2014
Anders	Spitzoïd melanoom	10.70%	8/75	Wiesner et al, 2014
	Secretair mammacarcinoom	91.70%	11/12	Tognon et al, 2012
	Congenitaal mesoblastisch nefroom	60.70%	14/28	Argani et al, 2000 Rubin et al, 1998
	Invasief mammacarcinoom	0.10%	1/1072	Stransky et al, 2014
	Oppervlakkig melanoom	0.30%	1/374	Stransky et al, 2014
	Plaveiselcelcarcinoom op hoofd/hals	0.50%	2/411	Stransky et al, 2014

	Melanoom	0.3%	1/374	Stransky et al, 2014 Wiesner et al, 2014
Kindermaligniteiten	Diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG)	4%	2/57	Wu et al. 2014
	Non brain stem high grade gliomas (HGG)	10%	7/70	Wu et al. 2014
	Hooggradig glioma (HGG)	40%	4/10	Wu et al. 2014

Tabel 2: Tumorsoorten ingedeeld naar frequentie van *NTRK*-genfusies.

Genfusie frequentie	Tumorsoort
<i>Volwassenen:</i>	
>90%	(MA)SC-speekselklier, secretoir mammacarcinoom
5-25%	Spitzoïd melanoom, schildkliercarcinoom
<5%	Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), colorectaal carcinoom, mammacarcinoom, cholangiocarcinoom, hoofd-halscarcinoom, wekedelensarcoom, niercelcarcinoom, pancreascarcinoom, melanoom, hooggradig glioom, diverse hematologische maligniteiten (o.a. ALL, AML, multipel myeloom)
<i>Kinderen:</i>	
>90%	Secretoir mammacarcinoom, infantiel fibrosarcoom
50%	Congenitaal nefroom
5-25%	Papillair schildkliercarcinoom
<5%	Hooggradig glioom

2. Behandeling met TRK-remmers

2.1 Registratie status TRK-remmers

De ontdekking van het oncogene potentieel van *NTRK*-genfusies en de ontdekking dat *NTRK*-genfusies kunnen voorkomen in alle solide tumoren bij zowel volwassen als pediatrische patiënten, heeft de aanzet gegeven tot de ontwikkeling van een pan-tumor behandeling met TRK-remmers. Van de TRK-remmers zijn larotrectinib en entrectinib het meest gevorderd in de klinische ontwikkeling. Larotrectinib heeft een Europese handelsvergunning, entrectinib wordt op dit moment door de EMA voor markttoelating beoordeeld.

2.1.1 Pan-Tumor Indicatie

TRK-remmers zijn werkzaam bij alle *NTRK*-genfusie gerelateerde tumoren ongeacht de histologie van deze tumoren en ongeacht de plaats in het lichaam.⁵ Dit gegeven heeft geleid tot de toekenning van een pan-tumor indicatie door beoordelingsautoriteiten die verantwoordelijk zijn voor de toelating van geneesmiddelen tot de markt. In tegenstelling tot alle voorgaande oncologische behandelingen werd de effectiviteit en veiligheid van de pan-tumor behandeling met TRK-remmers niet geëvalueerd per tumorsoort maar op groepsniveau van alle *NTRK*-genfusie gerelateerde tumoren tezamen. Door de aard van de uitkomsten die dat opgeleverd heeft alsmede het niveau van bewijs, hebben de beoordelingsautoriteiten voor larotrectinib geoordeeld dat voldoende bewijs is geleverd voor een pan-tumor registratie zonder te vereisen dat aanvullend onderzoek wordt uitgevoerd in tumorsoorten die niet vertegenwoordigd waren in de klinische studies. Immers, er bestaan ongeveer 260 verschillende tumorsoorten met zeer uiteenlopende prevalenties van *NTRK*-genfusies waardoor het niet mogelijk en nodig is alle tumorsoorten apart te onderzoeken.

European Medicines Agency (EMA) Standpunt

De EMA heeft de TRK-remmer, larotrectinib, geregistreerd als tumor-agnostisch. Dit is de eerste geregistreerde pan-tumor behandeling in Europa (19 september 2019). Er is een pan-tumor registratie toegekend omdat voldoende bewezen is dat de TRK-remmer, larotrectinib, in alle solide tumorsoorten werkt. Voordat behandeld mag worden met de TRK-remmer moet er een bevestiging zijn van de aanwezigheid van een *NTRK*-genfusie in de desbetreffende tumor¹⁵ door middel van moleculaire diagnostiek met op RNA-gebaseerde paneltesten. Een tweede TRK-remmer, entrectinib, wordt op dit moment door de EMA beoordeeld.

Food and Drug Administration (FDA) Standpunt

In 2017 zijn larotrectinib en entrectinib als doorbraak producten erkend in de Verenigde Staten (VS) door de FDA voor het behandelen van *NTRK*-genfusie gerelateerde tumoren. Een jaar later in 2018, heeft larotrectinib versnelde goedkeuring gekregen van de FDA voor het behandelen van de *NTRK*-genfusie positieve kanker, ongeacht tumorsoort en ongeacht de leeftijd van de patiënt. In 2019 is ook entrectinib hiervoor goedgekeurd in de VS en in Japan.⁵

2.2 TRK-remmer larotrectinib

Voor de eerste toegelaten TRK-remmer, larotrectinib, heeft de EMA de indicatie als volgt gedefinieerd:

Larotrectinib “als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met solide tumoren die een neurotrofe tyrosinereceptorkinase (NTRK)-genfusie vertonen.

- Die een ziekte hebben die lokaal gevorderd of gemetastaseerd is of waarbij de kans groot is dat chirurgische resectie leidt tot ernstige morbiditeit, en

Die geen bevredigende behandelopties hebben (zie rubriek 4.4 en 5.1).”¹⁵

2.2.1 Klinisch onderzoek en uitkomsten

Een uitgebreide bespreking van de klinische resultaten wordt weergegeven in de appendix.

Onderzoek

Het onderzoek dat ten behoeve van de registratie van larotrectinib is uitgevoerd wordt beschreven in tabel 3.

Tabel 3: Klinische onderzoeken die bijdragen aan de werkzaamheidsanalyse bij solide en primaire hersentumoren.¹⁵

Onderzoek, onderzoeksopzet en patiëntenpopulatie	Dosis en formulering	Tumortypes opgenomen in de werkzaamheidsanalyse	N
Hong et al. (2019) ⁶ (NCT02122913) - Fase I, <i>open-label</i> dosisescalatie onderzoek met een uitbreidingsfase. - Volwassen patiënten (≥18 jaar) met gevorderd solide tumoren met een <i>NTRK</i>-genfusie.	Doses tot 200 mg eenmaal of tweemaal daags (capsules van 25 mg of 100 mg, of 20 mg/ml drank).	- Speekselklier (n=3) - GIST (n=2)^a - NSCLC (n=1)^c - Wekedelensarcoom (n=1) - Schildklier (n=1)	8
Drilon et al. (2016) ⁷ ‘NAVIGATE’ (NCT02576431) - Fase II, multinationaal, <i>open-label</i> onderzoek naar diversen tumoren. - Volwassenen en pediatrische patiënten ≥12 jaar met gevorderde solide tumoren met een <i>NTRK</i>-genfusie.	100 mg tweemaal daags (capsules van 25 mg of 100 mg, of 20 mg/ml drank).	- Speekselklierkanker (n=14) - Schildklier (n=9)^b - Wekedelensarcoom (n=9) - Colorectaal (n=6) - Melanoom (n=6) - NSCLC (n=5)^{b, c} - Primair CZS (n=4) - GIST (n=2)^a - Gal (n=2) - SCLC (n=1)^{b, d} - Appendix (n=1) - Borst (n=1) - Botsarcoom (n=1) - Pancreas (n=1)	62
Laetsch et al. (2018) ‘SCOUT’ ⁸ (NCT02637687) Fase I/II, multinational, <i>open-label</i>, dosisescalatie onderzoek met een uitbreidingsfase. Pediatrische patiënten ≥1 maand tot 21 jaar met gevorderde kanker of met primaire hersentumoren met een <i>NTRK</i>-genfusie.	Doses tot 100 mg/m ² tweemaal daags (capsules van 25 mg of 100 mg, of 20 mg/ml drank).	- Infantiel fibrosarcoom (n=13) - Wekedelensarcoom (n=11) - Primaire CZS (n=5) - Botsarcoom (n=1) - Congenitaal mesoblastisch nefroom (n=1) - Melanoom (n=1)	32
Totaal aantal patiënten (n)*			102

* Omvat 93 patiënten met tumorresponsbeoordeling door IRC en 9 patiënten met een primaire hersentumor (waaronder glioom, glioblastoom, en astrocytoma) met tumorresponsbeoordeling door de onderzoeker.

^a GIST: Gastro-intestinale stromale tumor.

^b Hersenmetastasen waargenomen bij één schildklierpatiënt, één patiënt met NSCLC, en één patiënt met SCLC.

^c NSCLC: Niet-kleincellige longkanker (Non-Small Cell Lung Cancer).

^d SCLC: Kleincellige longkanker (Small cell lung cancer).

^e CZS: Centraal zenuwstelsel

Hoewel ieder onderzoek als zodanig is geëvalueerd zijn twee gepoolde analyses uitgevoerd: één met alleen patiënten met solide tumoren met een *NTRK*-genfusie (n=93) en één met alle patiënten door inclusie van de patiënten met hersentumoren met een *NTRK*-genfusie (n=9).¹⁵

Tabel 4: Uitgangskkenmerken van de gepoolde analyses bij solide tumoren inclusief en exclusief primaire hersentumoren.¹⁵

Uitgangskkenmerken	Analyse in solide tumoren exclusief primaire hersentumoren (n=93)	Analyse in primaire hersentumoren (n=9)
Mediane leeftijd	41 jaar (0,1-78 jaar) 30% <18 jaar 70% ≥18 jaar	12 jaar (2-79 jaar) 6 patiënten <18 jaar 3 patiënten ≥18 jaar
Geslacht		
Man	53%	5 patiënten
Vrouw	47%	4 patiënten
ECOG		
0-1	89%	8 patiënten
2	11%	1 patiënt
Voorafgaand behandeld (met chirurgie, radiotherapie of systemische therapie)	97%	100%
-Waarvan systemische therapie (Mediane aantal systemische therapieën)	77% (1)	Niet vermeld (1)

Uitkomsten

De uitkomsten uit het klinisch onderzoek met larotrectinib worden hieronder gerapporteerd conform de Nederlandse samenvatting van de productkenmerken (SmPC).¹⁵ Tevens tonen wij de uitkomsten uit klinisch onderzoek die in 2018 op het congres van de European Society for Medical Oncology (ESMO) zijn gepresenteerd.

Uitkomsten gerepresenteerd in de SmPC van larotrectinib

Tabel 5: Gepoolde resultaten voor werkzaamheid bij solide tumoren inclusief en exclusief primaire hersentumoren.¹⁵

Werkzaamheidsparameter	Analyse in solide tumoren exclusief primaire hersentumoren (n=93) ^a	Analyse in solide tumoren inclusief primaire hersentumoren (n=102) ^{a,b}
Overall response rate (ORR) % (n) [95%-BI]	72% (67) [62;81]	67% (68) [57; 76]
Complete respons (CR)	16% (15)	15% (15)
Chirurgische complete respons ^c	1% (1)	1% (1)
Partiële respons (PR)	55% (51)	51% (52)
Mediane duur van respons	75% (NB)	
≥6 maanden	88%	
≥12 maanden	75%	

Tijd tot eerste respons (mediaan, maanden) [Spreiding]	1,81 [0,95; 14,55]	1,81 [0,95; 14,55]
Duur van respons (mediaan, maanden) [Spreiding]	NB [1,6+; 38,7+]	NB [1,6+; 38,7+]
% met een duur van ≥ 6 maanden	88%	88%
% met een duur van ≥ 12 maanden	75%	75%
Mediane behandelingsduur*	12,1 maanden (Spreiding: 0,66 tot 40,7 maanden)	-
≥ 12 maanden	52%	-
≥ 18 maanden	30%	-
Mediane PFS	NB	-
1-jaars overleving*	88% [95%-BI: 81; 95]	-

NB: niet bereikt

+ duidt aan dat dit nog loopt

^a Analyse door de onafhankelijke beoordelingscommissie (Independent Review Committee, IRC) volgens RECIST v1.1 voor primaire hersentumoren (93 patiënten).

^b Beoordeling door de onderzoeker met gebruik van criteria volgens ofwel RANO of RECIST v1.1 voor primaire hersentumoren (9 patiënten).

^c Pediatriche patiënt (6 maanden oud bij de opname) met lokaal gevorderd, niet resecteerbaar infantiel fibrosaroom met complete chirurgische respons.

* Gegevens juli 2018

Bij een mediane behandelingsduur van 12,1 maanden was de mediane duur van de respons nog niet bereikt. Van alle patiënten met solide tumoren had 88% een responsduur van ≥ 6 maanden en 75% een responsduur van ≥ 12 maanden. De mediane progressie vrije overleving werd eveneens nog niet bereikt. De voorlopige 1-jaars overleving bedroeg 88%. Gemeten volgens RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1) was bij evaluatie de mediane wijziging in tumorgrootte een afname met 66% in de primaire analyse.¹

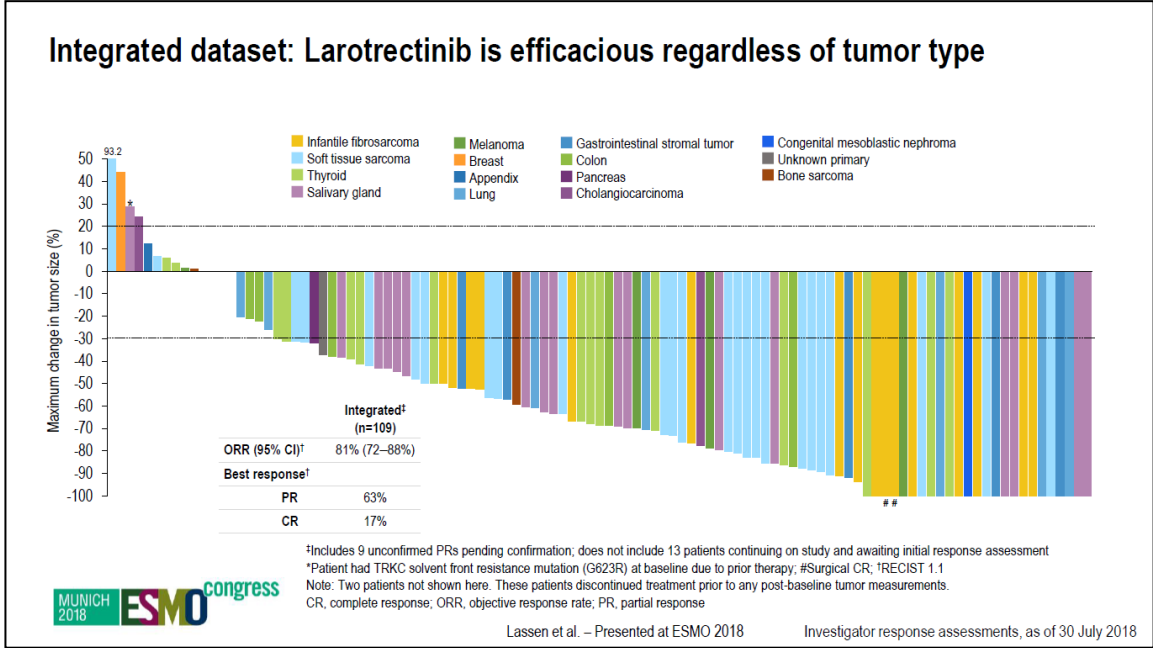
Patiënten met primaire hersentumoren

De EMA heeft primaire hersentumoren niet uitgesloten van de indicatie.¹⁵ Op het moment van vergrendeling van de gegevens ten behoeve van het registratieproces was de respons van 8 van de 9 opgenomen patiënten met een primaire hersentumor evalueerbaar voor een beoordeling door de onderzoeker. Een partiële respons werd waargenomen bij 1 patiënt. De behandelingsduur varieerde van 2,8 tot 9,2 maanden en duurde voort bij 6 van de 9 patiënten.⁵ De expert groep is van mening dat in Nederland deze patiënten voor behandeling in aanmerking dienen te komen.

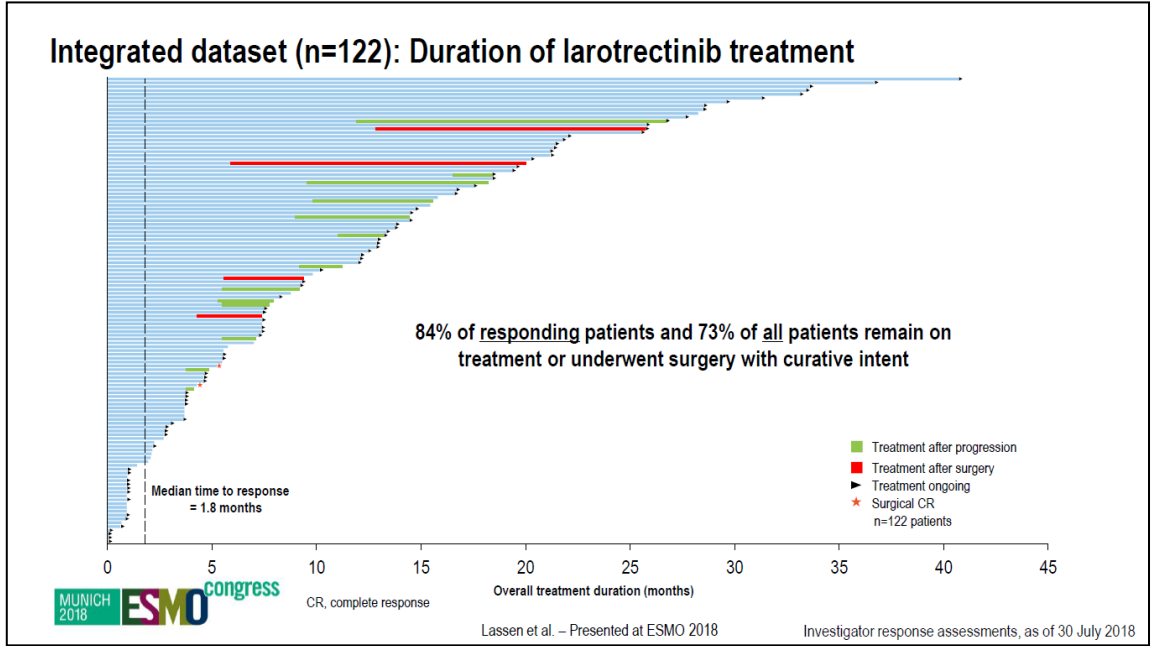
Uitkomsten gerepresenteerd op het ESMO 2018 congres

Op het 2018 congres van de ESMO zijn de uitkomsten voor de effectiviteit van larotrectinib gepresenteerd in *waterfall plots* en *swimmer plots*.⁹ Dergelijke *plots* zijn illustratief voor de effectiviteit van een geneesmiddel en in het bijzonder voor dit pan-tumor geneesmiddel waarbij de patiëntenpopulatie bestaat uit een groep van diverse tumorsoorten. In figuur 2 en 3 worden achtereenvolgens de effectiviteit en de duur van de respons weergegeven. In figuur 4 en 5 wordt getoond dat de effectiviteit onafhankelijk is van leeftijd en het type *NTRK*-genfusie.

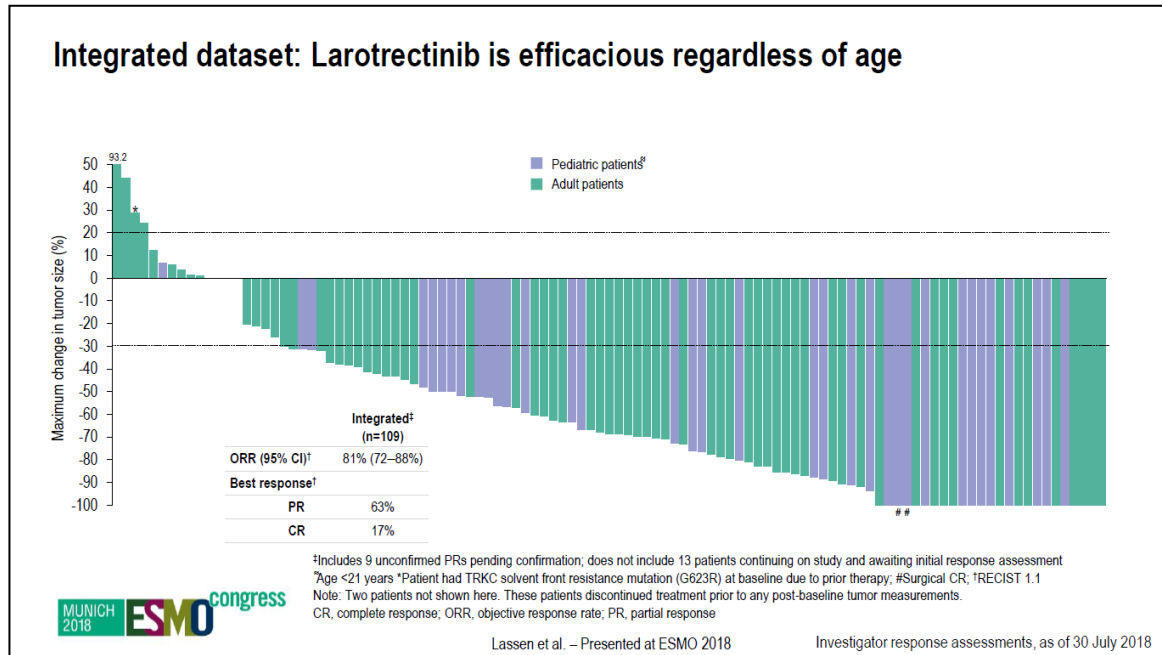
Figuur 2: De effectiviteit van larotrectinib gemeten aan de hand van algehele respons (ORR).⁹



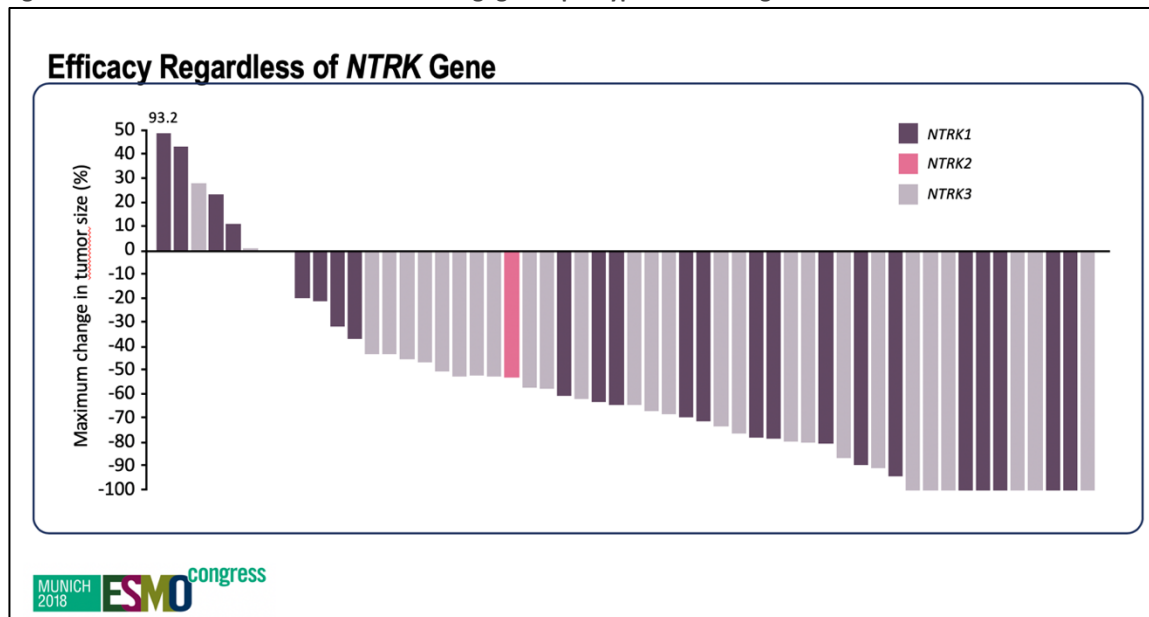
Figuur 3: De mediane duur van de respons in onderzoek met larotrectinib.⁹



Figuur 4: De effectiviteit van larotrectinib weergegeven per leeftijd.⁹



Figuur 5: De effectiviteit van larotrectinib weergegeven per type *NTRK*-fusiegenen.⁹



De effectiviteit van larotrectinib zoals weergegeven in de diverse *plots* geeft een consistent beeld ongeacht tumorhistologie, leeftijd en type *NTRK*-fusiegenen. Dit verklaart de pan-tumor benadering van *NTRK*-genfusie gerelateerde tumoren, waarbij de aanwezigheid van *NTRK*-genfusies leidend is voor de behandeling en niet de tumorhistologie.

Bijwerkingen

De veiligheid van larotrectinib werd geëvalueerd bij 125 patiënten met TRK-fusie-positieve kanker in één van drie klinische onderzoeken, onderzoeken 1, 2 ('NAVIGATE') en 3 ('SCOUT'). De mediane behandelingsduur voor de totale veiligheidspopulatie bedroeg 7,4 maanden (range: 0,03 tot 40,7). De kenmerken van de

veiligheidspopulatie omvatten patiënten met een mediane leeftijd van 45 jaar (range: 0,1 tot 80), waarbij 30% van de patiënten pediatrie patiënten betrof. De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) van larotrectinib in afnemende frequentie waren vermoeidheid (32%), verhoogd Alanine Aminotransferase (ALAT) (31%), duizeligheid (30%), verhoogd Aspartaat Aminotransferase (ASAT) (29%), obstipatie (29%), misselijkheid (26%), anemie (24%), en braken (20%).¹⁵

De meeste bijwerkingen waren graad 1 of 2. Graad 4 was de hoogste graad die is gemeld voor de bijwerkingen. Er waren een beperkt aantal graad 4 bijwerkingen te weten neutropenie (1,6%) en verhoogd ALAT ($< 1\%$). Minder dan 5% van de patiënten hadden een graad 3 bijwerking, met uitzondering van anemie (7%). Andere graad 3 bijwerkingen waren gewichtstoename, vermoeidheid, verhoogd ASAT, duizeligheid, paresthesie, misselijkheid, myalgie en leukocytentelling verlaagd. Definitieve stopzetting van larotrectinib vanwege bijwerkingen tijdens de behandeling, ongeacht de oorzaak, kwam voor bij 3% van de patiënten (één geval elk van verhoogd ALAT, verhoogd ASAT, darmperforatie, geelzucht, dunne darmobstructie). De meeste bijwerkingen die leidden tot dosisverlaging, kwamen voor in de eerste drie maanden van de behandeling.¹⁵

Een recente veiligheidsupdate van Hyman et al. (2019) op basis van 260 patiënten met een langere follow-up bevestigde het bijwerkingenprofiel van larotrectinib en leverde geen nieuwe veiligheidssignalen op. Gerelateerde bijwerkingen van graad 3 of 4 traden op bij resp. 13% en 1% van de patiënten. Hiervan waren verhoogd ALAT (3%), anemie (2%) en neutropenie (2%) de meest frequente.¹⁰

Conclusie

Larotrectinib is een effectieve behandeling bij zowel volwassen als pediatrie patiënten met *NTRK*-genfusie gerelateerde solide tumoren. Klinisch onderzoek met TRK-remmers toonde ongeacht de tumorhistologie een hoge effectiviteit met een responskans van 81% (64% een PR en 18% een CR) met een mediane duur tot respons van 1,8 maanden. Bij een mediane behandelduur van 12,1 maanden werden de mediane duur van de respons en de mediane progressie-vrije overleving nog niet bereikt. Van alle patiënten had 75% een responsduur van ≥ 12 maanden. De voorlopige 1-jaars overleving bedroeg 88%. Het bijwerkingenprofiel is mild van aard en verschilt niet bij ouderen. Sommige bijwerkingen kwamen vaker voor bij pediatrie patiënten dan bij volwassenen.¹⁵

Deze conclusie wordt bekrachtigd door de ESMO. De ESMO beoordeelde op 20 december 2019 larotrectinib op basis van de ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS).¹¹ De ESMO-MCBS is een gevalideerde schaal om de grootte van het klinisch voordeel van nieuwe oncologische middelen vast te stellen. De ESMO kende larotrectinib de hoogst mogelijke beoordeling voor klinische relevantie toe.⁹

2.3 TRK-remmer entrectinib

Omdat entrectinib in Europa nog geen handelsvergunning heeft verkregen, wordt hier uitsluitend de conclusie van de klinische uitkomsten zoals gepresenteerd in de FDA bijsluiters weergegeven. Een meer uitgebreide bespreking van het klinische onderzoek en de uitkomsten wordt weergegeven in de appendix.

Entrectinib is een effectieve behandeling bij volwassen en pediatrie patiënten met *NTRK*-genfusie gerelateerde solide tumoren, die niet eerder een TRK-remmer hadden ontvangen. Bij een mediane behandelingsduur van 10,4 maanden was de mediane duur van de respons nog niet bereikt. De respons (ORR) bedroeg 57% waarvan 7,4% complete respons. Van alle patiënten had 68% een responsduur van ≥ 6 maanden en 45% een responsduur van ≥ 12 maanden. De mediane progressie vrije overleving bedroeg 11,2 maanden en de mediane algehele overleving bedroeg 20,9 maanden. Het bijwerkingenprofiel is mild van aard.¹²

3. Diagnostiek

3.1 Moleculaire Diagnostiek van *NTRK*-genfusies

Er bestaat een keur aan testmodaliteiten binnen de moleculaire diagnostiek. De positief- en negatief-voorspellende waarde van een test worden zowel bepaald door de kwaliteit van het uitgangsmateriaal, de test, als door de prevalentie van het te detecteren fusiegen. Dit verschilt sterk per tumorsoort en is dan ook medebepalend in de keuze en/of volgorde van testen. Voorts is de hoeveelheid beschikbaar tumormateriaal van invloed op de keuze van de testmodaliteit.

Voor de moleculaire diagnostiek van de pan-tumor indicatie *NTRK*-genfusie gerelateerde solide tumoren is de keuze gebaseerd op de te verwachten sensitiviteit en specificiteit in relatie tot de prevalentie van de *NTRK*-genfusies, alsmede op kostenafweging gegeven de grote groep patiënten die voor deze testen in aanmerking komt. Hoewel we geen 100% sensitiviteit en specificiteit verwachten zijn de geselecteerde testen en het diagnostisch algoritme een pragmatische keuze om van start te gaan. Registratie van de resultaten van diagnostiek en behandeling is noodzakelijk om voortschrijdend inzicht te verkrijgen en de voorspellende waarde van de combinatie van testen te beoordelen voor de Nederlandse situatie.

Voor de moleculaire diagnostiek van *NTRK*-genfusies bestaat de selectie van testen uit:

1. Immunochemie (IHC).
2. RNA-gebaseerde paneltesten.
3. Whole Genome Sequencing (WGS) of Whole Transcriptome Sequencing (WTS) bij kinderen.

De testen worden uitgevoerd op tumormateriaal van de patiënt verkregen door middel van een biopsie of uit resectiemateriaal. Voor de toepassing in de dagelijkse praktijk achten wij het volgende diagnostisch algoritme praktisch uitvoerbaar voor het identificeren van patiënten met *NTRK*-genfusie gerelateerde solide tumoren:

- De IHC test wordt ingezet als pre-test voor selectie van mogelijke *NTRK*-genfusie gerelateerde tumoren. Dit kan plaatsvinden op de pathologie-afdeling van het behandelend centrum van de patiënt.
- Wanneer een positieve IHC test wordt gevonden, dient de uitkomst te worden bevestigd door een RNA-gebaseerde paneltest. Daartoe stuurt de pathologie-afdeling het weefsel op naar één van de expertisecentra voor diagnostiek van *NTRK*-genfusie gerelateerde solide tumoren.
- Bij een positieve RNA-gebaseerde paneltest verwijst de behandelend oncoloog de patiënt naar het expertisecentrum voor behandeling met een TRK-remmer.

Bij sommige kankerpatiënten wordt in research setting direct een WGS gedaan. Een *NTRK*-positieve WGS geldt evenals een positieve RNA-gebaseerde paneltest als bevestiging voor de aanwezigheid van *NTRK*-fusiegenen. Bij tumoren met een hoge prevalentie van TRK fusiegenen wordt primair een RNA-gebaseerde paneltest gedaan. In dat geval is geen screenende IHC test nodig en kan de patiënt bij een positieve bevinding direct worden verwezen naar het expertisecentrum. De verschillende testmodaliteiten worden hieronder toegelicht.

Er zijn in Nederland circa 110.000 nieuwe oncologiepatiënten per jaar, waarvan circa 60% na behandeling geneest. De overige 40% vertoont na verloop van tijd lokale uitbreiding en/of metastasering (circa 44.000). Wij verwachten dat hiervan ongeveer 25.000 patiënten een goede conditie zullen hebben om een behandeling met een TRK-remmer te kunnen ontvangen. Deze patiënten komen in aanmerking voor een screenende IHC test. Wij verwachten dat circa 1.000 positieve IHC testen voor *NTRK*-genfusies worden gevonden. Deze patiënten komen in aanmerking voor een bevestigende RNA-gebaseerde paneltest. Op basis van de prevalentie van *NTRK*-

genfusie gerelateerde tumoren zullen slechts 100-200 patiënten een positieve bevestigende RNA-gebaseerde paneltest hebben en daarmee in aanmerking komen voor behandeling met een TRK-remmer.

De geselecteerde individuele testen worden toegelicht in dit hoofdstuk.

3.1.1 Immuunhistochemie (IHC)

Immuunhistochemie met een antilichaam dat TRK-eiwitten herkent, kan gebruikt worden om TRK-fusie eiwitten te detecteren, mits het fusiegen leidt tot transcriptie en productie van een eiwit dat het epitoom bevat dat door het antilichaam herkend wordt. IHC kan gemakkelijk in verschillende pathologie-afdelingen toegepast worden met een korte doorlooptijd.¹³ IHC vereist een beperkte hoeveelheid tumormateriaal. Het kan worden toegepast op paraffinecoupes en eventueel op vriescoupes van zowel recent verkregen materiaal als van archiefmateriaal. De kosten voor IHC bedragen in Nederland plm. €100 per test.

IHC identificeert aberrante hoeveelheden afgeschreven *NTRK*-eiwitten in tumoren met een *NTRK*-herrangschikking. Er zijn verschillende commerciële antilichamen beschikbaar om TRK-expressie in weefselmonsters aan te tonen. Deze antilichamen kunnen gericht zijn tegen specifieke TRK-eiwitten of tegen een gemeenschappelijke aminozuurvolgorde die in alle drie de TRK-subtypes voorkomt (pan-TRK-antilichamen). Er is een pan-TRK-antilichaam beschikbaar dat een homoloog gebied waar TRKA-, TRKB-, en TRKC- aanwezig zijn kan detecteren.

Initiële internationale studies rapporteerden dat IHC een relatief hoge sensitiviteit (75% á 96.7%¹³) en specificiteit (92% á 100%¹³) heeft. Een voorbehoud is dat recente studies een verminderde gevoeligheid voor *NTRK3*-fusies hebben aangetoond. Solomon et al. (2019) vonden dat de gevoeligheid voor *NTRK1*- en *NTRK2*-fusies respectievelijk 96% en 100% was, terwijl de gevoeligheid voor *NTRK3*-fusies 79% was.¹³ Dat betekent dat de voorspellende waarde van IHC niet optimaal is en dat er enerzijds patiënten met *NTRK*-genfusie gerelateerde tumoren gemist zullen worden en anderzijds dat patiënten onterecht positief testen. De EMA stelt dat TRK-remmers niet op basis van een positieve pre-test met IHC alleen dienen te worden toegepast maar dat het noodzakelijk is dat een positieve IHC test wordt bevestigd door een RNA-gebaseerde paneltest. Dit ondervangt de beperkte specificiteit, maar niet de beperkte sensitiviteit.

3.1.2 RNA-gebaseerde paneltesten

Next-Generation Sequencing (NGS) kan worden uitgevoerd op DNA (Deoxyribonucleic acid)- of RNA van routinematig verkregen en gearchiveerd tumormateriaal. Bij DNA-gebaseerde NGS is de gevoeligheid voor de detectie van fusiegenen zeer laag en derhalve wordt deze test niet aanbevolen.¹³ RNA-gebaseerde NGS kan in tegenstelling tot DNA-gebaseerde NGS wel sensitief genfusies detecteren. De RNA-gebaseerde paneltest kan in tegenstelling tot DNA-gebaseerde paneltest wel sensitief genfusies detecteren en voldoet in hoge mate aan de eisen voor detectie van *NTRK*-genfusies.⁵ De detectie van fusies op RNA-niveau zijn het directe bewijs dat de *NTRK*-fusiegenen functioneel worden afgelezen.¹³ RNA-gebaseerde technieken waarmee *NTRK*-genfusies kunnen worden gedetecteerd onafhankelijk van de fusiepartner verdienen hierbij de voorkeur. Hiervoor zijn op dit moment een beperkt aantal commerciële testen beschikbaar.

RNA is gevoelig voor fragmentatie en degradatie, met name bij oudere monsters. Derhalve is adequate kwaliteitscontrole vereist.¹³

Genfusie-panels

In een gerichte panelbenadering worden altijd analyses voor meerdere targets geclusterd, zogeheten panels. Het gebruik van panels heeft een belangrijk efficiëntievoordeel omdat, naast *NTRK*-fusiegenen, ook andere

targetable fusiegenen zoals ROS1 (ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase) en ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) kunnen worden aangetoond. De kostprijs van commerciële genfusie-panelen ligt tussen de €600-1.000,- per bepaling.

3.1.3 Whole Genome Sequencing (WGS)

Bij sommige kankerpatiënten wordt op basis van de te verwachten prevalentie of vanwege een research setting direct een WGS of RNA-gebaseerde paneltest gedaan. Een *NTRK*-positieve WGS geldt evenals een positieve RNA-gebaseerde paneltest als bevestiging voor de aanwezigheid van *NTRK*-fusiegenen. Wanneer WGS al is toegepast en een positieve *NTRK*-genfusie is gevonden is een IHC en RNA-gebaseerde paneltest niet meer nodig.

4. Organisatie van de zorg

4.1 Centralisatie van de diagnostiek

De eerste screenende IHC test voor de diagnostiek van *NTRK*-fusiegenen hoeft niet gecentraliseerd te worden en kan op elke pathologie-afdeling van het behandelend centrum van de kankerpatiënt worden verricht. De pathologie-afdeling dient zorg te dragen voor de borging van de kwaliteit onder ISO15189 accreditatie. Positieve IHC testen dienen echter bevestigd te worden met een RNA-gebaseerde analyse. Een dergelijke complexe techniek dient gedaan te worden op een pathologie-afdeling waar technologie, expertise en ervaring beschikbaar is. Dit bevordert de kwaliteit van de diagnostiek, het continue leerproces en innovatie, alsmede de efficiënte inzet van mensen en middelen (doelmatigheid) en beperkt de doorlooptijd.

Gezien de complexiteit van de RNA-gebaseerde panel-analyses en het beperkte aantal tumoren dat voor RNA-gebaseerde paneltesten in aanmerking komt is het gewenst om de RNA-gebaseerde panel-analyses te centraliseren in de 8 UMC's, het AvL en het Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie. Deze ziekenhuizen dienen minimaal te voldoen aan de veldnormen van de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP) en dienen ISO15189 geaccrediteerd te zijn. Een andere belangrijke reden voor centralisatie is het snel veranderende veld van nieuwe fusiegenen en het optreden van resistentie tegen deze fusiegenen. Innovatiekracht is derhalve nodig om hierop tijdig te kunnen inspelen. Centralisatie bevordert tevens een efficiënte evaluatie van het testlandschap ten aanzien van *NTRK*-fusiegenen en inzicht in de kwaliteit en toegankelijkheid van diagnostiek.

4.2 Centralisatie van de behandeling

Het is van belang dat een behandeling met een TRK-remmer verantwoord wordt ingezet. Het is derhalve gewenst om evenals de diagnostiek de behandeling met TRK-remmers te centraliseren in de 8 UMC's, AvL, en het Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie te centraliseren, tenzij de beroepsgroep voor bepaalde tumorsoorten het aantal centra verder beperkt. Door centralisatie bestaat de mogelijkheid om ervaring op te doen met de effecten en bijwerkingen van deze nieuwe tumor agnostische behandeling bij deze kleine patiëntenpopulatie als ook om de uitkomsten van de behandeling te kunnen registreren.

Centralisatie is in het belang van de patiënt en bevordert de implementatie van deze consensus en daarmee gepast gebruik.

5. Registratie

Er zijn twee niveaus van registratie te weten de diagnostiek van *NTRK*-genfusies en de behandeling van patiënten met een TRK-remmer. Hoewel de al aanwezige data voldoende bewijs bieden om de behandeling als stand van wetenschap en praktijk te kwalificeren is registratie wenselijk om de kwaliteit, de toegankelijkheid van de zorg alsook de effectiviteit en veiligheid in de dagelijkse praktijk te evalueren.

5.1 Registratie van de uitkomsten van diagnostiek

Zorgvuldige registratie van de diagnose voor de vaststelling van een *NTRK*-genfusie is essentieel om kennis over de sensitiviteit en specificiteit op termijn te kunnen evalueren en de toegankelijkheid van testen te kunnen valideren voor de Nederlandse situatie. Het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) in Nederland zal moeten dienen voor gestructureerde verslaglegging en registratie van de diagnostiek. De registratie in PALGA vormt de registratie aan de bron, die meervoudig gebruikt kan worden, bijvoorbeeld voor evaluatie van effectiviteit en toegankelijkheid van behandeling. Voor de registratie van diagnostiek van patiënten met *NTRK*-genfusie gerelateerde solide tumoren dient het systeem gereed gemaakt te worden, met name op het punt van gestructureerde verslaglegging (zoals reeds beschikbaar voor overige moleculaire diagnostiek).

5.2 Registratie van de uitkomsten van behandeling

In Nederland worden alle patiënten met kanker geregistreerd door de Nederlandse Kanker Registratie-Integraal Kankercentrum Nederland (NKR-IKNL). Deze registreert alle tumorbehandelingen en het beloop gedurende de eerste negen maanden na diagnose. Echter, voor deze eerste pan-tumor indicatie is een lange termijn registratie van de uitkomsten van de behandeling noodzakelijk door alle expertisecentra.

Derhalve is het gewenst een registratiesysteem te gebruiken wat langdurig registreert en dat door alle expertisecentra gevuld wordt en waarin de geregistreerde data voor iedereen toegankelijk zijn. Hoe dit verder opgezet gaat worden is nog onderwerp van discussie.

Voor het kindercohort dient nauwgezet te worden geëvalueerd omdat kinderen in tegenstelling tot volwassenen nog sterk in groei en ontwikkeling zijn en TRK's een belangrijke fysiologische rol spelen in de embryonale ontwikkeling van het zenuwstelsel. Ook na de embryonale fase blijven bepaalde fysiologische functies van TRK's behouden. Om die reden is het van het grootste belang dat kinderen behandeld met TRK-remmers langdurig en systematisch gevolgd worden met focus op normale neurologische ontwikkeling.

6. Financiering diagnostiek en behandeling

De diagnostiek van *NTRK*-genfusie gerelateerde solide tumoren en de behandeling van deze tumoren met een TRK-remmer zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden. De behandeling met TRK-remmers vereist dat patiënten een bevestigde diagnose hebben voor een *NTRK*-genfusie. Uitgaande van de prevalentie van *NTRK*-genfusie en uitgaande van de plaatsbepaling van TRK-remmers zouden alle patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerde tumoren (circa 25.000 volwassen patiënten per jaar) en alle kinderen met maligniteiten (circa 600 pediatrische patiënten per jaar) in aanmerking komen voor *NTRK*-genfusie testen. Dat is een relatief grote groep kankerpatiënten die getest moeten worden om uiteindelijk het verwachte aantal van 100-200 volwassenen en 3-6 kinderen in Nederland te kunnen vinden die in aanmerking komen voor behandeling met een TRK-remmer.

6.1 Financiering van de behandeling

In Nederland wordt thans de behandeling met een TRK-remmer gefinancierd vanuit een door het College ter Beoordeling (CBG) goedgekeurd *compassionate use* programma in afwachting van toelating tot het verzekerde pakket.¹⁴ Bekostiging van innovatieve geneesmiddelen die in het ziekenhuis worden toegepast verloopt in de regel via de *add-on* systematiek als integraal onderdeel van het ziekenhuisbudget. Een *add-on* geneesmiddel wordt bekostigd wanneer, meestal op geleide van de beroepsgroep, is vastgesteld dat de behandeling met het geneesmiddel behoort tot de stand van de wetenschap en praktijk.

Voor de TRK-remmers, in dit geval de eerste toegelaten TRK-remmer larotrectinib, is door de multidisciplinaire expert groep geconcludeerd dat op basis van de huidige gegevens over effectiviteit en veiligheid TRK-remmers behoren tot de stand van de wetenschap en de praktijk. Op basis van de hoge effectiviteit en de goede verdraagbaarheid van TRK-remmers moeten deze pan-tumor geneesmiddelen tot het verzekerde pakket gaan behoren. Volwassenen en kinderen die in de expertisecentra behandeld worden met een TRK-remmer dienen derhalve toegang te krijgen tot deze behandeling. Daartoe dient de financiering van de *add-on* behandeling met een TRK-remmer geregeld te worden binnen het ziekenhuisbudget van de expertisecentra.

6.2 Financiering van diagnostiek

De financiering van dure geneesmiddelen en de bijbehorende diagnostische testen die nodig zijn om deze geneesmiddelen doeltreffend en doelmatig in te kunnen zetten zijn niet gekoppeld. Voor toepassing van geneesmiddelen in de oncologie is vaak dure diagnostiek nodig, zogenaamde *companion diagnostics*: het middel mag alleen toegediend worden als de juiste diagnostiek (selectie van de patiënt) heeft plaatsgevonden.

Binnen het voorgestelde diagnostiek- en behandelalgoritme van de *NTRK*-genfusie gerelateerde solide tumoren komt de financiering van de IHC test en de bevestigende RNA-gebaseerde paneltest ten laste van het centrum waar de kankerpatiënt onder behandeling is voordat deze naar het expertisecentrum wordt verwezen. Immers, de pathologie-afdeling van het eigen centrum van de kankerpatiënt verricht de IHC test en is tevens de aanvrager van de bevestigende RNA-gebaseerde paneltest.

Wanneer TRK-remmers via een *add-on* regeling wel worden opgenomen in het basispakket en gefinancierd worden vanuit het ziekenhuisbudget van de expertisecentra kan het niet zo zijn dat er geen financiële ruimte is binnen het ziekenhuisbudget voor de bijbehorende moleculaire diagnostiek, ongeacht of dit nu in het oorspronkelijke behandelend centrum plaatsvindt of dat het expertisecentrum dit uitvoert voor haar eigen oncologiepatiënten. De financiering van de diagnostiek is immers medebepalend voor de daadwerkelijke

beschikbaarheid van *NTRK*-genfusie testen en dus ook voor het behandelen van patiënten. Op basis van de prognose dat circa 25.000 IHC testen en 1.000 RNA-gebaseerde paneltesten per jaar nodig zullen zijn, bedraagt het benodigde budget hiervoor circa €3,1-3,5 miljoen (berekening: [25.000 IHC testen á €100,- resulteert in €2,5 miljoen] plus [1.000 RNA-gebaseerde paneltesten á €600-€1.000 resulteert in €0,6-1 miljoen]).

Appendix: Achtergrondinformatie TRK-remmers

Op 19 september 2019 is de eerste TRK-remmer, larotrectinib (Vitrakvi®), geregistreerd door de EMA. In 2020 wordt registratie van de tweede TRK-remmer, entrectinib (Rozlytrek®), in Europa verwacht. In dit hoofdstuk bespreken we beknopt de belangrijkste klinische studies en resultaten van larotrectinib en entrectinib zoals deze worden vermeld in de Europese SmPC voor larotrectinib respectievelijk de FDA bijsluiters voor entrectinib. Tevens besteden we aandacht aan resistentie.

Larotrectinib

Registratie status

De EMA bepaalt in Europa de geregistreerde indicatie van geneesmiddelen die marketing autorisatie hebben verkregen van de Europese Commissie. Voor de eerste toegelaten TRK-remmer, larotrectinib, heeft de EMA de indicatie als volgt gedefinieerd:

Larotrectinib *“als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met solide tumoren die een neurotrofe tyrosinereceptorkinase (NTRK)-genfusie vertonen.*

- *Die een ziekte hebben die lokaal gevorderd of gemetastaseerd is of waarbij de kans groot is dat chirurgische resectie leidt tot ernstige morbiditeit, en*
- *Die geen bevredigende behandelopties hebben (zie rubriek 4.4 en 5.1).”¹⁵*

Larotrectinib is de eerste geregistreerde tumor-agnostische behandeling in Europa. De EMA heeft een pan-tumor registratie toegekend omdat de registratiestudie voldoende evidentie gaf voor de werkzaamheid van TRK-remmers tegen alle solide tumoren met een *NTRK*-genfusie ongeacht de histologie van deze tumoren en ongeacht de plaats van de tumor in het lichaam.⁵ De tumor-agnostische indicatie betekent eveneens dat patiënten met een *NTRK*-genfusie gerelateerde tumor in aanmerking komen voor behandeling met een TRK-remmer, ongeacht of deze tumorsoort deel uitmaakte van de klinische studies met de TRK-remmers.

Larotrectinib is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit gebeurt vaker voor oncologische middelen. Voor larotrectinib betekent dit dat de EMA naast de gebruikelijke jaarlijkse monitoring op het gebied van farmacovigilantie aanvullende gegevens moet aanleveren over de gebruikte dosering en de lange termijn veiligheid voor toepassing bij kinderen als ook follow-up gegevens over behandeling van patiënten (een grotere *sample size*) als ook informatie over primaire en secundaire resistentie mechanisme. Ook vraagt de EMA om lange termijn effectiviteit data voor de patiënten die geïncludeerd zijn in de drie klinische studies die de basis waren voor de handelsvergunning. De EMA heeft niet gevraagd om een aanvullende klinische studie in grotere patiënten aantallen of in tumorsoorten die niet in de oorspronkelijke dataset geïncludeerd zijn.

Farmacologische achtergrond

Larotrectinib is een adenosinetrifosfaat (ATP)-competitieve en selectieve TRK-remmer die ontworpen is om de tyrosinekinasefunctie van de chimere oncogene receptoreiwitten te remmen. Het doelwit voor larotrectinib is de TRK-familie van eiwitten, met inbegrip van TRKA, TRKB, en TRKC, die worden gecodeerd door respectievelijk *NTRK1*-, *NTRK2*-, en *NTRK3*-genen. In een breed panel van enzymtesten had larotrectinib een remmend effect op TRKA, TRKB, en TRKC met IC₅₀-waarden tussen 5-11 nanomolair (nM). De enige andere kinase-activiteit vond plaats bij 100 maal hogere concentraties. In *in vitro* en *in vivo* tumormodellen vertoonde larotrectinib anti-

tumoractiviteit in cellen met constitutieve activering van TRK-eiwitten die waren ontstaan uit genfusies, deletie van een eiwit-regulerend domein, of in cellen met over-expressie van TRK-eiwitten.^{1,15}

Dosering

Larotrectinib wordt gedoseerd in capsules van 25 milligram (mg) en 100 mg of in drank vorm van 20 mg/ml.¹ De aanbevolen dosis bij volwassenen is tweemaal daags 100 mg larotrectinib, tot ziekteprogressie of totdat zich een onaanvaardbare toxiciteit voordoet. Dosering bij pediatrische patiënten is gebaseerd op het lichaamsoppervlak (BSA, Body Surface Area). De aanbevolen dosis bij pediatrische patiënten is tweemaal daags 100 mg/m² larotrectinib, met een maximum van 100 mg per dosis tot ziekteprogressie of totdat zich een onaanvaardbare toxiciteit voordoet.¹⁵ Bij patiënten met matig-ernstig tot ernstige leverinsufficiëntie wordt aanbevolen om de dosis met 50% te verlagen. Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet aangepast te worden. Bij patiënten waar een gelijktijdige toediening met een geneesmiddel met een sterke remming van CYP3A (Cytochrome P450 3A) noodzakelijk is, dient de dosis larotrectinib met 50% verlaagd te worden.¹⁵

Onderzoek en uitkomsten op basis van de SmPC

Voorafgaand aan de rapportage van het onderzoek en de uitkomsten wordt een korte conclusie weergegeven.

Larotrectinib is onderzocht in drie fase I, II, en I/II studies bij solide tumoren en primaire hersentumoren. Larotrectinib is een effectieve behandeling bij zowel volwassen als pediatrische patiënten met *NTRK*-genfusie gerelateerde solide tumoren. Klinisch onderzoek met TRK-remmers toonde ongeacht de tumorhistologie een hoge effectiviteit met een responskans van 81% (64% een PR en 18% een CR) met een mediane duur tot respons van 1,8 maanden. Bij een mediane behandelduur van 12,1 maanden werden de mediane duur van de respons en de mediane progressie-vrije overleving nog niet bereikt. Van alle patiënten had 75% een responsduur van ≥ 12 maanden. De voorlopige 1-jaars overleving bedroeg 88%. Het bijwerkingenprofiel is mild van aard. De meeste bijwerkingen waren graad 1 en 2. Het bijwerkingenprofiel verschilde niet bij ouderen. Sommige bijwerkingen kwamen vaker voor bij pediatrische patiënten dan bij volwassenen.¹⁵

Onderzoek

Het onderzoek dat ten behoeve van de registratie van larotrectinib is uitgevoerd wordt beschreven in tabel 6.

Tabel 6: Klinische onderzoeken die bijdragen aan de werkzaamheidsanalyse bij solide en primaire hersentumoren.¹⁵

Onderzoek, onderzoeksopzet en patiëntenpopulatie	Dosis en formulering	Tumortypes opgenomen in de werkzaamheidsanalyse	N
Hong et al. (2019)¹⁶ (NCT02122913) - Fase I, <i>open-label</i> dosisescalatie onderzoek met een uitbreidingsfase. - Volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met gevorderd solide tumoren met een <i>NTRK</i>-genfusie.	Doses tot 200 mg eenmaal of tweemaal daags (capsules van 25 mg of 100 mg, of 20 mg/ml drank).	- Speekselklier (n=3) - GIST (n=2)^a - NSCLC (n=1)^c - Wekedelensarcoom (n=1) - Schildklier (n=1)	8

Drilon et al. (2016)¹⁷ 'NAVIGATE' (NCT02576431) - Fase II, multinational, <i>open-label</i> onderzoek naar diversen tumoren. - Volwassenen en pediatrische patiënten ≥12 jaar met gevorderde solide tumoren met een <i>NTRK</i>-genfusie.	100 mg tweemaal daags (capsules van 25 mg of 100 mg, of 20 mg/ml drank).	- Speekselklierkanker (n=14) - Schildklier (n=9)^b - Wekedelensarcoom (n=9) - Colorectaal (n=6) - Melanoom (n=6) - NSCLC (n=5)^{b, c} - Primair CZS (n=4) - GIST (n=2)^a - Gal (n=2) - SCLC (n=1)^{b, d} - Appendix (n=1) - Borst (n=1) - Botsarcoom (n=1) - Pancreas (n=1)	62
Laetsch et al. (2018) 'SCOUT'¹⁸ (NCT02637687) Fase I/II, multinational, <i>open-label</i>, dosisesalatie onderzoek met een uitbreidingsfase. Pediatrische patiënten ≥1 maand tot 21 jaar met gevorderde kanker of met primaire hersentumoren met een <i>NTRK</i>-genfusie.	Doses tot 100 mg/m ² tweemaal daags (capsules van 25 mg of 100 mg, of 20 mg/ml drank).	- Infantiel fibrosarcoom (n=13) - Wekedelensarcoom (n=11) - Primaire CZS (n=5) - Botsarcoom (n=1) - Congenitaal mesoblastisch nefroom (n=1) - Melanoom (n=1)	32
Totaal aantal patiënten (n)*			102

* Omvat 93 patiënten met tumorresponsbeoordeling door IRC en 9 patiënten met een primaire hersentumor (waaronder glioom, glioblastoom, en astrocytoma) met tumorresponsbeoordeling door de onderzoeker.

^a GIST: Gastro-intestinale stromale tumor.

^b Hersenmetastasen waargenomen bij één schildklierpatiënt, één patiënt met NSCLC, en één patiënt met SCLC.

^c NSCLC: Niet-kleincellige longkanker (Non-Small Cell Lung Cancer).

^d SCLC: Kleincellige longkanker (Small cell lung cancer).

^e CZS: Centraal zenuwstelsel

Hoewel ieder onderzoek als zodanig is geëvalueerd zijn twee gepoolde analyses uitgevoerd: één met alleen patiënten met solide tumoren met een *NTRK*-genfusie (n=93) en één met alle patiënten door inclusie van de patiënten met hersentumoren met een *NTRK*-genfusie (n=102).¹⁵

Tabel 7: Uitgangskkenmerken van de gepoolde analyses bij solide tumoren inclusief en exclusief primaire hersentumoren.¹⁵

Uitgangskkenmerken	Analyse in solide tumoren exclusief primaire hersentumoren (n=93)	Analyse in primaire hersentumoren (n=9)
Mediane leeftijd	41 jaar (0,1-78 jaar) 30% <18 jaar 70% ≥18 jaar	12 jaar (2-79 jaar) 6 patiënten <18 jaar 3 patiënten ≥18 jaar
Geslacht		
Man	53%	5 patiënten
Vrouw	47%	4 patiënten
ECOG		
0-1	89%	8 patiënten
2	11%	1 patiënt
Voorafgaand behandeld (met chirurgie, radiotherapie of systemische therapie)	97%	100%

-Waarvan systemische therapie (Mediane aantal systemische therapieën)	77% (1)	Niet vermeld (1)
--	------------	---------------------

Uitkomsten

De uitkomsten uit het klinisch onderzoek met larotrectinib worden hieronder gerapporteerd conform de Nederlandse SmPC.¹⁵ Tevens tonen wij de uitkomsten uit klinisch onderzoek die door de ESMO zijn gepresenteerd.

Uitkomsten gerepresenteerd in de SmPC van larotrectinib

Tabel 8: Gepoolde resultaten voor werkzaamheid bij solide tumoren inclusief en exclusief primaire hersentumoren.¹⁵

Werkzaamheidsparameter	Analyse in solide tumoren exclusief primaire hersentumoren (n=93) ^a	Analyse in solide tumoren inclusief primaire hersentumoren (n=102) ^{a,b}
Overall response rate (ORR) % (n) [95%-BI]	72% (67) [62;81]	67% (68) [57; 76]
Complete respons (CR)	16% (15)	15% (15)
Chirurgische complete respons ^c	1% (1)	1% (1)
Partiële respons (PR)	55% (51)	51% (52)
Mediane duur van respons ≥6 maanden ≥12 maanden	75% (NB) 88% 75%	
Tijd tot eerste respons (mediaan, maanden) [Spreiding]	1,81 [0,95; 14,55]	1,81 [0,95; 14,55]
Duur van respons (mediaan, maanden) [Spreiding] % met een duur van ≥6 maanden % met een duur van ≥12 maanden	NB [1,6+; 38,7+] 88% 75%	NB [1,6+; 38,7+] 88% 75%
Mediane behandelingsduur* ≥12 maanden ≥18 maanden	12,1 maanden (Spreiding: 0,66 tot 40,7 maanden) 52% 30%	-
Mediane PFS	NB	-
1-jaars overleving*	88% [95%-BI: 81; 95]	-

NB: niet bereikt

+ duidt aan dat dit nog loopt

^a Analyse door de onafhankelijke beoordelingscommissie (Independent Review Committee, IRC) volgens RECIST v1.1 voor primaire hersentumoren (93 patiënten).

^b Beoordeling door de onderzoeker met gebruik van criteria volgens ofwel RANO of RECIST v1.1 voor primaire hersentumoren (9 patiënten).

^c Pediatric patiënt (6 maanden oud bij de opname) met lokaal gevorderd, niet resecteerbaar infantiel fibrosaroom met complete chirurgische respons.

* Gegevens juli 2018

Bij een mediane behandelingsduur van 12,1 maanden was de mediane duur van de respons nog niet bereikt. Van alle patiënten met solide tumoren had 88% een responsduur van ≥6 maanden en 75% een responsduur van ≥12 maanden. De mediane progressie vrije overleving werd eveneens nog niet bereikt. De voorlopige 1-jaars overleving bedroeg 88%.

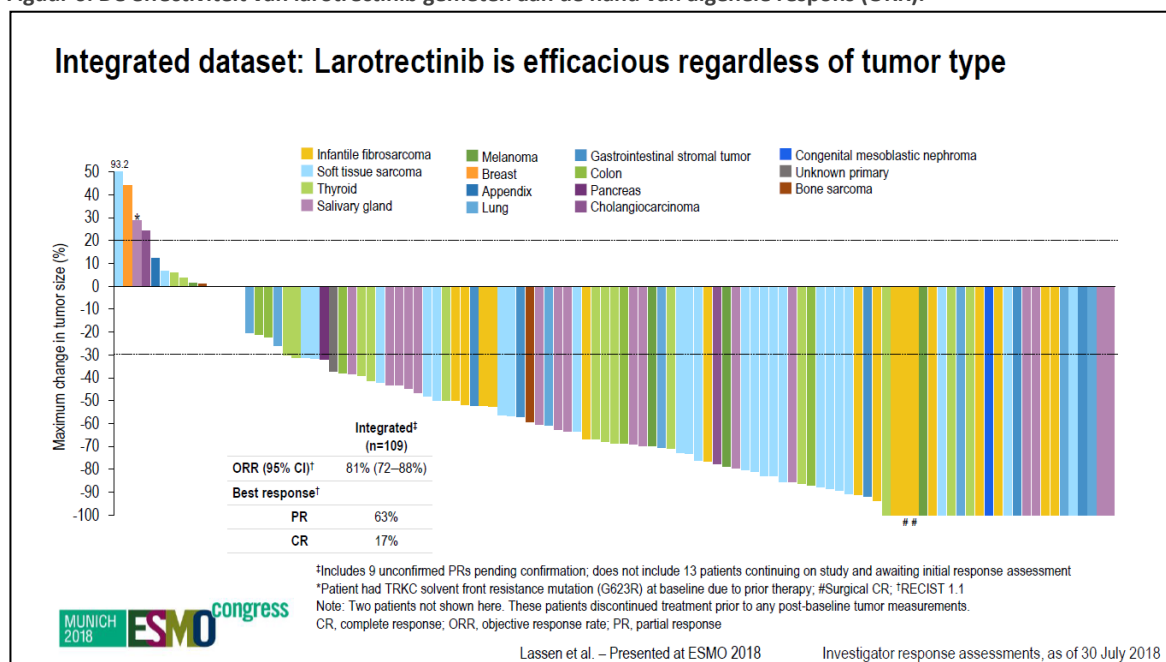
Patiënten met primaire hersentumoren

De EMA heeft primaire hersentumoren niet uitgesloten van de indicatie.¹⁵ Op het moment van vergrendeling van de gegevens ten behoeve van het registratieproces was de respons van 8 van de 9 opgenomen patiënten met een primaire hersentumor evalueerbaar voor een beoordeling door de onderzoeker. Een partiële respons werd waargenomen bij 1 patiënt. De behandelingsduur varieerde van 2,8 tot 9,2 maanden en duurde voort bij 6 van de 9 patiënten.⁵ De expert groep is van mening dat in Nederland deze patiënten voor behandeling in aanmerking dienen te komen.

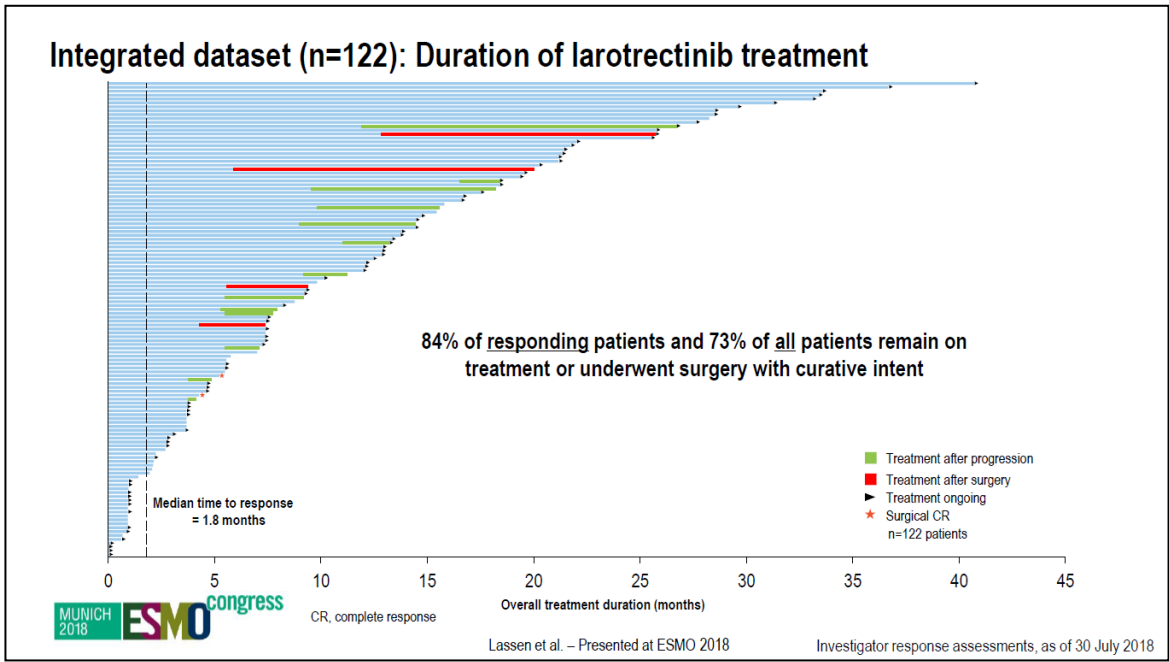
Uitkomsten gerepresenteerd door de ESMO

Op het 2018 congres van de ESMO zijn de uitkomsten voor de effectiviteit van larotrectinib gepresenteerd in *waterfall plots* en *swimmer plots*. Dergelijke *plots* zijn illustratief voor de effectiviteit van een geneesmiddel en in het bijzonder voor dit pan-tumor geneesmiddel waarbij de patiëntenpopulatie bestaat uit een groep van diverse tumorsoorten. In figuur 6 en 7 worden achtereenvolgens de effectiviteit en de duur van de respons weergegeven. In figuur 8 en 9 wordt getoond dat de effectiviteit onafhankelijk is van leeftijd en het type *NTRK*-genfusie.⁹

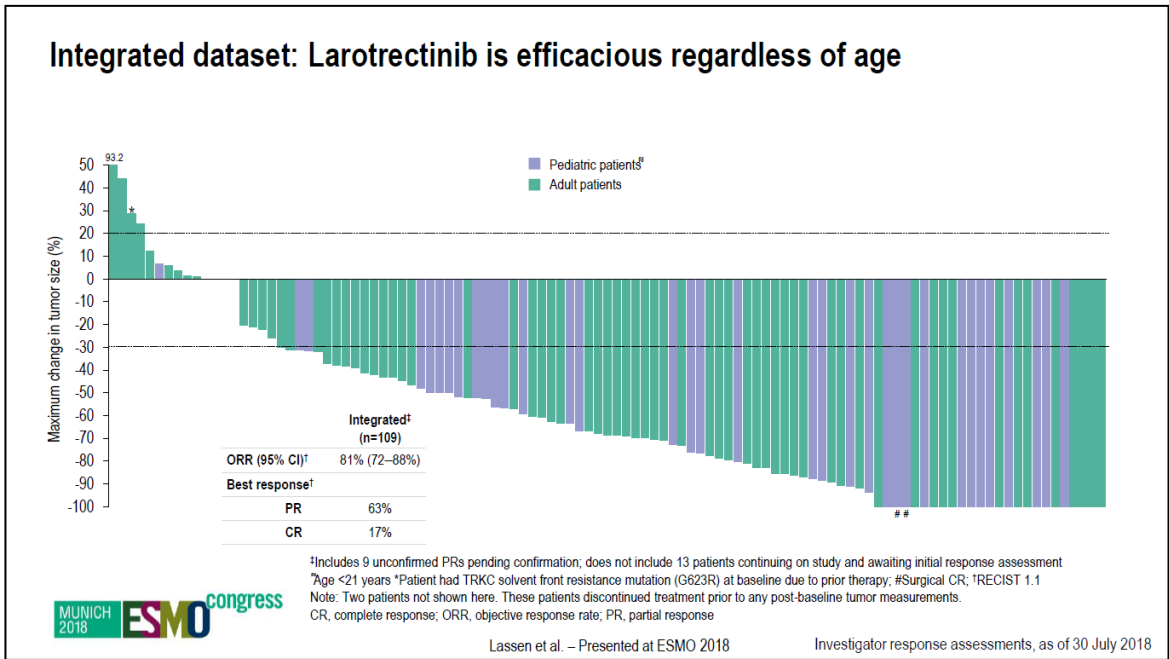
Figuur 6: De effectiviteit van larotrectinib gemeten aan de hand van algehele respons (ORR).⁹



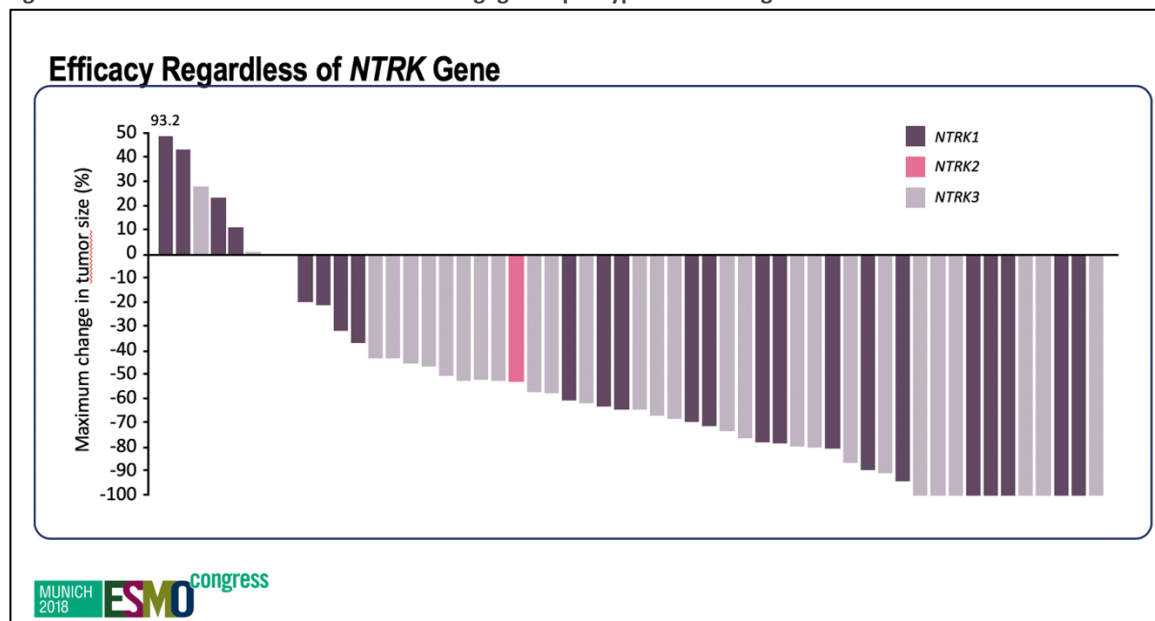
Figuur 7: De mediane duur van de respons in onderzoek met larotrectinib.⁹



Figuur 8: De effectiviteit van larotrectinib weergegeven per leeftijd.⁹



Figuur 9: De effectiviteit van larotrectinib weergegeven per type *NTRK*-fusiegen.⁹



De effectiviteit van larotrectinib zoals weergegeven in de diverse *plots* geeft een consistent beeld ongeacht tumorhistologie, leeftijd en type *NTRK*-fusiegenen. Dit verklaart de pan-tumor benadering van *NTRK*-genfusie gerelateerde tumoren, waarbij de aanwezigheid van *NTRK*-genfusies leidend is voor de behandeling en niet de tumorhistologie.

Bijwerkingen

De veiligheid van larotrectinib werd geëvalueerd bij 125 patiënten met TRK-fusie-positieve kanker in één van drie klinische onderzoeken, onderzoeken 1, 2 ('NAVIGATE') en 3 ('SCOUT'). De mediane behandelingsduur voor de totale veiligheidspopulatie bedroeg 7,4 maanden (range: 0,03 tot 40,7). De kenmerken van de veiligheidspopulatie omvatten patiënten met een mediane leeftijd van 45 jaar (range: 0,1 tot 80), waarbij 30% van de patiënten pediatrie patiënten betrof. De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) van larotrectinib in afnemende frequentie waren vermoeidheid (32%), verhoogd ALAT (31%), duizeligheid (30%), verhoogd ASAT (29%), obstipatie (29%), misselijkheid (26%), anemie (24%), en braken (20%).¹⁵

De meeste bijwerkingen waren graad 1 of 2. Graad 4 was de hoogste graad die is gemeld voor de bijwerkingen. Er waren een beperkt aantal graad 4 bijwerkingen te weten neutropenie (1,6%) en verhoogd ALAT ($< 1\%$). Minder dan 5% van de patiënten hadden een graad 3 bijwerking, met uitzondering van anemie (7%). Andere graad 3 bijwerkingen waren gewichtstoename, vermoeidheid, verhoogd ASAT, duizeligheid, paresthesie, misselijkheid, myalgie en leukocytentelling verlaagd. Definitieve stopzetting van larotrectinib vanwege bijwerkingen tijdens de behandeling, ongeacht de oorzaak, kwam voor bij 3% van de patiënten (één geval elk van verhoogd ALAT, verhoogd ASAT, darmperforatie, geelzucht, dunne darmobstructie). De meeste bijwerkingen die leidden tot dosisverlaging, kwamen voor in de eerste drie maanden van de behandeling.¹⁵

Een recente veiligheidsupdate van Hyman et al. (2019) op basis van 260 patiënten met een langere follow-up bevestigde het bijwerkingenprofiel van larotrectinib en leverde geen nieuwe veiligheidssignalen op. Gerelateerde bijwerkingen van graad 3 of 4 traden op bij resp. 13% en 1% van de patiënten. Hiervan waren verhoogd ALAT (3%), anemie (2%) en neutropenie (2%) de meest frequente.¹⁹

Subpopulaties

Pediatrische patiënten:

Van de 125 onderzochte patiënten waren 37 (30%) pediatrische patiënten (0,28 maanden tot 18 jaar oud). Van de pediatrische patiënten: 14 (38%) waren er 28 maanden tot <2 jaar oud, 15 (41%) waren 2 jaar tot <12 jaar oud, en 8 (22%) waren 12 jaar tot <18 jaar oud. Het veiligheidsprofiel bij de pediatrische patiënten kwam overeen met dat van de volwassen patiënten (>18 jaar). De meeste bijwerkingen waren graad 1 of 2 en verdwenen zonder dosisverlaging of stopzetting.

Sommige bijwerkingen kwamen vaker voor bij pediatriche patiënten dan bij volwassenen: Braken (35% vs. 14%); verlaagde aantal leukocyten (22% vs. 9%); neutropenie (30% vs. 7%); verhoogde alkalische fosfatase in bloed (14% vs. 2%), een verhoogd ALAT (41% vs. 37%) en verhoogd ASAT (35% vs. 26%).¹⁵

Ouderen:

Van de 125 onderzochte patiënten waren er 28 (22%) patiënten 65 jaar of ouder, en 8 (6%) patiënten 75 jaar of ouder. Het veiligheidsprofiel kwam overeen met dat van jongeren mensen (<65 jaar). Twee bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten ≥65 dan bij jongeren patiënten: loopstoornis - 17% vs. 3%, en verhoogde alkalische fosfatase in bloed – 4% vs. 2%. Bij oudere patiënten wordt niet aanbevolen om de dosis aan te passen.¹⁵

Entrectinib

Registratie status

Entrectinib ligt nog ter beoordeling bij de EMA als “*priority medicine (PRIME) product*” en zal naar verwachting begin 2020 door de EMA toegelaten worden tot de markt.

Op 15 augustus 2019 heeft de FDA een versnelde goedkeuring (*accelerated approval*) gegeven voor entrectinib. De indicatie luidt behandeling van volwassenen en pediatriche patiënten >12 jaar met solide tumoren die een *NTRK*-genfusie vertonen zonder een bekende resistentiemutatie, die gemetastaseerd zijn of waarbij chirurgische resectie waarschijnlijk zal leiden tot ernstige morbiditeit, en progressie vertonen na de behandeling of waar geen andere bevredigende behandeling voorhanden is. Ook heeft de FDA entrectinib goedgekeurd voor volwassenen met gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker die een ROS1-positieve tumor hebben.¹²

Farmacologische achtergrond

Entrectinib is net als larotrectinib een TRK-remmer. Daarnaast is entrectinib een ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase (ROS1)-remmer en een anaplastic lymfoom kinase (ALK)-remmer. In een breed panel van enzymtesten had entrectinib een remmend effect op TRKA, TRKB, en TRKC, ROS1, en ALK, met IC₅₀ waarden van 0.1 tot 2 nM. Het doelwit voor entrectinib is de TRK-familie van eiwitten (TRKA, TRKB, en TRKC), als ook een remmer van ROS1 en ALK.^{5,12}

Dosering

Entrectinib wordt gedoseerd in capsules van 100 mg en 200 mg. De aanbevolen dosering bij volwassenen is 600 mg, eenmaal daags, tot ziekteprogressie of totdat zich een onaanvaardbare toxiciteit voordoet. Dosering bij pediatriche patiënten is gebaseerd op het lichaamsoppervlak (BSA). De aanbevolen dosis bij pediatriche patiënten van ≥12 jaar is 550 mg/m², eenmaal daags tot ziekteprogressie of totdat zich een onaanvaardbare

toxiciteit voordoet.¹² Bij gelijktijdige toediening met een matig tot sterk CYP3A-remmer moet, bij volwassenen en kinderen ≥ 12 jaar met een BSA groter dan $1,50 \text{ m}^2$, de dosering van entrectinib verlaagd worden. Bij kinderen ≤ 12 jaar kan de behandeling niet gecombineerd worden met CYP3A-remmers.¹²

Onderzoek en uitkomsten

Voorafgaand aan de rapportage van het onderzoek en de uitkomsten wordt een korte conclusie weergegeven.

Entrectinib is onderzocht in vier fase I, fase I/Ib en II studies bij volwassenen en pediatrische patiënten met solide tumoren en primaire hersentumoren. Entrectinib is een effectieve behandeling bij volwassen en pediatrische patiënten met *NTRK*-genfusie gerelateerde solide tumoren, die niet eerder een TRK-remmer hadden ontvangen. Bij een mediane behandelingsduur van 10,4 maanden was de mediane duur van de respons nog niet bereikt. De respons (ORR) bedroeg 57% waarvan 7,4% complete respons. Van alle patiënten had 68% een responsduur van ≥ 6 maanden en 45% een responsduur van ≥ 12 maanden. De mediane progressie vrije overleving bedroeg 11,2 maanden en de mediane algehele overleving bedroeg 20,9 maanden. Het bijwerkingenprofiel is mild van aard.

Onderzoek

De uitkomsten uit het klinisch onderzoek met entrectinib worden hieronder gerapporteerd conform de FDA bijsluiter. Het onderzoek dat ten behoeve van de registratie van entrectinib in de Verenigde Staten is uitgevoerd wordt beschreven in tabel 9.

Tabel 9: Klinische onderzoeken die bijdragen aan de werkzaamheidsanalyse bij solide tumoren.^{5,12}

Onderzoek, onderzoeksopzet en patiëntenpopulatie	Dosis en formulering	Tumortypes opgenomen in de werkzaamheidsanalyse	n
ALKA-372-001 - Fase I, multicenter, eenarmige, open-label studie - Alleen volwassen patiënten	600 mg, eenmaal daags		57
STARTRK-1 (NCT02097810) - Fase I, multicenter, eenarmige, open-label studie - Alleen volwassen patiënten	600 mg, eenmaal daags		76
STARTRK-2 (NCT02568267) - Fase II, multicenter, eenarmige, open-label studie. - Alleen volwassen patiënten	600 mg, eenmaal daags		206
STARTRK-NG - Fase I/Ib, - Alleen pediatrische patiënten, waarvan 7 met <i>NTRK</i>-genfusie.	550 mg/m ² , eenmaal daags	- Hooggradig glioom (n=3) - CZS embryonale tumor (n=1) - Melanoom (n=1) - Infantiel fibrosaroom (n=2)	16
Totaal aantal patiënten (n)*			355

Uitkomsten

De uitkomsten uit onderzoek met entrectinib zijn gerapporteerd conform de FDA bijsluiter.

Hoewel ieder onderzoek als zodanig is geëvalueerd is een gepoolde analyse uitgevoerd van een eerste beschikbare evalueerbare subgroep patiënten uit de drie bovengenoemde studies bij volwassenen (n=54).¹² De patiënten hadden niet eerder een TRK-remmer ontvangen.

Tabel 10: Uitgangskennmerken van de gepoolde analyse bij NTRK-genfusie gerelateerde solide tumoren.¹²

Uitgangskennmerken	Analyse in solide tumoren (n=54)
Mediane leeftijd	57 jaar (21-83 jaar)
Geslacht	
Man	41%
Vrouw	59%
ECOG	
0	43%
1	46%
- Voorbehandeling gedefinieerd als - Chirurgie - Radiotherapie - Systemische therapie - Systemische behandeling - Mediane aantal: 1 - mediane aantal: 3	100% 43 patiënten 36 patiënten 48 patiënten 63% 17%

Tabel 11: Gepoolde resultaten voor werkzaamheid bij solide tumoren.^{5,12}

Werkzaamheidsparameter	Analyse in solide tumoren (n=54) ^a
Algehele respons percentage (ORR, overall response rate) % (n) [95%-BI]	57% ^b [43;71]
Complete respons (CR)	7,4%
Partiële respons (PR)	50%
Mediane PFS (maanden)	11.2
Mediane OS (maanden)	20.9
Duur van respons* (mediaan, maanden) [Spreiding]	10.4 [2,8; 26+]
% met een duur van ≥6 maanden	68%
% met een duur van ≥9 maanden	61%
% met een duur van ≥12 maanden	45%

*duur van de response is gemeten 5 maanden nadat de primaire analyse van de ORR werd uitgevoerd.

^a 4 van de 54 patiënten hadden hersenmetastasen bij *baseline*. In 3 van de 4 patiënten werd een respons gemeten.

^b De mensen die voorafgaand een systemische behandeling hebben ontvangen hadden een ORR van 53%.

Bij een mediane behandelingsduur van 10,4 maanden was de mediane duur van de respons nog niet bereikt. Bij 31 van de 54 patiënten werd de responsduur gemeten 5 maanden nadat de primaire analyse van de ORR werd uitgevoerd. 68% had een responsduur van ≥6 maanden en 45% een responsduur van ≥12 maanden. De mediane progressie vrije overleving bedroeg 11,2 maanden en de mediane algehele overleving bedroeg 20,9 maanden.

Subpopulatie

Pediatrische patiënten

Het effect van entrectinib bij zeven pediatrische patiënten met *NTRK*-genfusie werd in de STARTRK-NG-studie onderzocht. De verschillende tumorsoorten waren hooggradig glioom (n=3), een CZS embryonale tumor (n=1), melanoom (n=1), en infantiel fibrosaroom (n=2). Bij vier van de zeven patiënten betroffen de *NTRK*-genfusie *NTRK3*. Zes van de zeven patiënten met bevestigde *NTRK*-genfusie hadden een objectieve respons. Bij hen verminderde de tumor omvang met meer dan 50%. De progressie vrije overleving (PFS) bedroeg bijna 15 maanden.⁵

Patiënten met hersentumoren

In een fase I/IB studie met 6 pediatrische en adolescente patiënten met een hooggradige hersentumor werden bij 1 patiënt een complete respons gezien en bij 3 patiënten een partiële respons.²⁰

Bijwerkingen

De veiligheid van entrectinib werd geëvalueerd bij 355 patiënten. De behandelingsduur was ≥ 6 maanden bij 48% van de patiënten en ≥ 12 maanden bij 24% van de patiënten. De kenmerken van de veiligheidspopulatie omvatten patiënten met een mediane leeftijd van 55 jaar (range: 4 tot 86), waarbij 5% van de patiënten jonger was dan 18 jaar.

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) van entrectinib waren vermoeidheid, constipatie, dysgeusie, oedeem, duizeligheid, diarree, misselijkheid, dysesthesie, dyspneu, myalgie, cognitieve stoornissen, verhoogd gewicht, hoesten, braken, pyrexie, gewrichtspijn en visusstoornissen.¹²

De meeste bijwerkingen waren graad 1 of 2. Graad 3 en 4 bijwerkingen kwamen voor bij 60% van de patiënten. De meest voorkomende waren longinfectie (5%), gewichtstoename (7%), dyspnoe (6%), moeheid/asthenie (5%), cognitieve stoornissen (4.5%), bewustzijnsverlies (2.5%), longembolie (3.4%), hypoxie (3.4%), pleuraal vocht (3.1%), hypotensie (2.8%), diarree (2%), en urineweginfectie (2.5%).

Definitieve stopzetting van entrectinib vanwege bijwerkingen tijdens de behandeling, ongeacht de oorzaak, kwam voor bij 9% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen die tot stopzetting hebben geleid waren ($<1\%$ elk) pneumonie, hartstilstand, dyspnoe en moeheid. De meeste voorkomende bijwerkingen die leidden tot dosisverlaging waren $\geq 1\%$: duizeligheid (3,9%), verhoogd creatinine gehalte (3,1%), moeheid (2,3%), anemie (1,7%) en gewichtstoename (1,4%).¹²

Subpopulaties

Pediatrische patiënten:

Entrectinib is door de FDA geregistreerd voor patiënten van 12 jaar en ouder. Sommige graad 3 en 4 bijwerkingen en sommige laboratorium-afwijkingen kwamen vaker voor bij pediatrische patiënten dan bij volwassenen: neutropenie (27% versus 2%), botfracturen (23% versus 5%), gewichtstoename (20% versus 7%), trombocytopenie (10% versus 0,3%), lymfopenie (7% versus 1%), verhoogd gamma-GT (7% versus 0%) en verhoogde kans op 'device' gerelateerde infecties (7% versus 0,3%).

Ouderen:

Van de 355 onderzochte patiënten was 25% ouder dan 65 jaar en 5% ouder dan 75 jaar. De aantallen waren te klein om conclusies te trekken over verschillen in bijwerkingenprofiel tussen ouderen en overige volwassenen.

Resistentie

De TRK-fusie-positieve tumoren kunnen resistentie tegen TRK-remming ontwikkelen. Gegevens zijn nog onvoldoende om uitspraak te doen in hoeveel procent van de patiënten resistentie zich ontwikkelt. De moleculaire oorzaken van primaire resistentie tegen larotrectinib zijn niet bekend. Het is daarom ook niet bekend of de aanwezigheid van een bijkomende oncogene stimulator naast een *NTRK*-genfusie de werkzaamheid van TRK-remming beïnvloedt.¹⁵

Omdat reeds resistentie tegen de eerste generatie TRK-remmers is waargenomen, zijn nieuwe generatiemiddelen zoals selitrectinib en repotrectinib in ontwikkeling om deze resistentie mutatie gericht aan te pakken.⁵ Deze tweede generatie TRK-remmers bevinden zich nog in de klinische onderzoeksfase, waaronder *proof-of-concept* studies. Positieve uitkomsten zijn reeds gemeld. Dit onderstreept het nut van sequentieel gebruik van TRK-remmers bij geselecteerde patiënten, een paradigma dat parallel loopt aan het gebruik van gerichte therapieën bij andere oncogene driver-positieve kankers, zoals ALK-fusie-positieve longkankers.⁵ Dit pleit tevens voor centralisatie van de RNA-gebaseerde diagnostiek omdat genfusie-panelen snel aangepast dienen te kunnen worden.

Belangenverklaring

Auteurs

Prof. dr. J.G.J.V. Aerts

Financiële ondersteuning door: Amphera, AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers-Squibb, Boehringer Ingelheim, ELI-LILLY, MSD, Roche en Takeda. Niet financieel ondersteund door: Merck Sharpe & Dohme.

Prof. dr. W.N.M. Dinjens

Consultancy vergoedingen zijn ontvangen voor deelname aan adviesraden van: AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Novartis en Roche.

Dr. M.P.J. Evers

Geen relaties/omstandigheden die een potentiële belangenverstrengeling vormen met betrekking tot dit rapport.

Prof. dr. K. Grünberg

Consultancy vergoedingen zijn ontvangen van: Sakura. Contractonderzoek, giften en tegemoetkomingen van: Sakura, Milestone, Philips, Illumina, Bristol Myers-Squibb. Consultancy vergoedingen zijn ontvangen voor deelname aan wetenschappelijke adviesraden van: Roche, Bristol Myers-Squibb, Bayer, Novartis, MedicalPHIT, IKNL, CPCT-DRUP study. Sprekers fee van: MedTalks.

Prof. dr. C.M.L. van Herpen

Consultancy vergoedingen zijn ontvangen voor deelname namens het instituut aan adviesraden van: Bayer, Bristol-Myers Squibb, Ipsen, Merck Sharpe & Dohme en Regeneron. Research grants zijn ontvangen van: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharpe & Dohme, Merck, Ipsen, Novartis en Sanofi.

Dr. H.W. Kapiteijn

Geen relaties/omstandigheden die een potentiële belangenverstrengeling vormen met betrekking tot dit rapport.

Prof. dr. M.J.L. Ligtenberg

Research grants en/of consultancy vergoedingen zijn ontvangen voor deelname aan adviesraden van: AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Illumina, Janssen Pharmaceuticals, Merck Sharpe & Dohme, Novartis en Roche.

Dr. J.H.M. Merks

Geen relaties/omstandigheden die een potentiële belangenverstrengeling vormen met betrekking tot dit rapport.

Prof. J. Morreau

Consultancy vergoedingen zijn ontvangen van: GenomeScan.

Dr. M.L. Wumkes

Consultancy vergoedingen zijn ontvangen voor deelname aan adviesraden van: Servier.

Referenties

- ¹ European Medicines Agency (EMA), 19103 Vitakvi® EPAR Public Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitakvi-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ² Kummar S, Lassen U. TRK inhibition: a new tumor-agnostic treatment strategy. *Targeted Oncol* 2018;13:545–56.
- ³ Wu G. et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma “Revisiting *NTRK*s as an emerging oncogene in hematological malignancies.” *Genetics Nature* Vol 46; no.5:May 2014.
- ⁴ Vaishnavi et al. “TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy.” *Cancer Discov.* 5, 25-34 (2015).
- ⁵ Drilon, A. “TRK Inhibitors in TRK Fusion-Positive Cancers.” *Annals of Oncology* 30 (Supplement 8): viii23-viii30, 2019.
- ⁶ D.S. Hong et al., “Larotrectinib in adult patients with solid tumors: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study.” *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue 2, February 2019. Pages 325-331.
- ⁷ Drilon et al. “A Phase II Basket Study of the Oral TRK-Inhibitor LOXO-101 in Adult Subjects with *NTRK* Fusion-Positive Tumors.” 10.1200/JCO.2016.34.15 suppl.TPS2599 *Journal of Clinical Oncology* 34. (Suppl. abstr).
- ⁸ Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, 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;19:705-14.
- ⁹ Lassen, U. et al. Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: An expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach.” *Annals of Oncology* (2018) 29 (suppl_8): viii133-viii148. 10.1093/annonc/mdy279. 21 Oct. 2018. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2018-congress/Larotrectinib-efficacy-and-safety-in-TRK-fusion-cancer-an-expanded-clinical-dataset-showing-consistency-in-an-age-and-tumor-agnostic-approach>
- ¹⁰ Hyman DM, Van Tilburg CM, Albert CM, et al. Durability of response with larotrectinib in adult and paediatric patients with TRK fusion cancer. *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue supplement 5, October 2019, mdz244.007.
- ¹¹ Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1, *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue 10, October 2017, Pages 2340–2366, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310>
- ¹² US Food and Drug Administration. Entrectinib Label FDA “FDA approves entrectinib for *NTRK* solid tumors and ROS-1 NSCLC.” 16 Aug. 2019. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntkr-solid-tumors-and-ros-1-nsclc>
- ¹³ Solomon, J.P. “Identifying patients with *NTRK* fusion cancer.” *Annals of Oncology* 30 (Supplement 8): viii16-viii22. November 2019.
- ¹⁴ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. “Overzicht van Goedgekeurde Compassionate Use Programma’s” 2019. <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/hv-compassionate-use-programma/overzicht-goedgekeurde-cup>
- ¹⁵ Vitakvi® SMPC report – EMA. September 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitakvi-epar-product-information_nl.pdf
- ¹⁶ D.S. Hong et al., “Larotrectinib in adult patients with solid tumors: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study.” *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue 2, February 2019. Pages 325-331.
- ¹⁷ Drilon et al. “A Phase II Basket Study of the Oral TRK-Inhibitor LOXO-101 in Adult Subjects with *NTRK* Fusion-Positive Tumors.” 10.1200/JCO.2016.34.15 suppl.TPS2599 *Journal of Clinical Oncology* 34. (Suppl. abstr).
- ¹⁸ Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, 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;19:705-14.
- ¹⁹ Hyman DM, Van Tilburg CM, Albert CM, et al. Durability of response with larotrectinib in adult and paediatric patients with TRK fusion cancer. *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue supplement 5, October 2019, mdz244.007.
- ²⁰ Cavallo, J. “2019 ASCO: Entrectinib in Children and Adolescents with Recurrent or Refractory Solid or Central Nervous System Tumors.” *The ASCO Post*, 15 May 2019. Last updated 6 August 2019. <https://www.ascopost.com/News/60053>



Serienummer: Rapport 2020-02

Datum: 14 februari 2020

ISBN: 978-94-91526-11-4

® Global Experts Foundation

Stichting Global Experts Foundation

Leidsestraatweg 41-D, Woerden

+31 (0)6-51-10-10-14

www.global-expertsfoundation.com