



NTRK-Inhibitoren

Status Oktober 2020

Zusammenfassung

Im September 2019 wurde Larotrectinib (Vitrakvi®) als erstes, sog. tumoragnostisches, d. h. primär durch eine molekulare Alteration indiziertes Arzneimittel in der Europäischen Union (EU) zugelassen. Aufgrund der großen Heterogenität der zugrunde liegenden Fusionen in den *NTRK*-Genen und der großen Breite der klinischen Krankheitsbilder von Säuglingen bis zu hochbetagten Patienten* haben wir bei Einführung von Larotrectinib ein umfassendes Positionspapier zur rationalen Diagnostik und zur Indikation erarbeitet [1].

Auf der Basis einer Umfrage von Ende September 2020 bei pädiatrischen und internistischen Onkologen ziehen wir eine erste Bilanz der bisherigen Versorgung:

- Larotrectinib ist in der Versorgung angekommen. Die Zahl der verordneten Präparate liegt etwa im erwarteten Rahmen.
- Die Diagnosen der zugrundeliegenden Neoplasien sind sehr vielfältig.
- Ein Drittel der Diagnosen wurde gezielt mittels Einzel-Gen RT-PCR gestellt, zwei Drittel wurden mittels Next-Generation-Sequencing (RNA-NGS) diagnostiziert.
- Die Rate partieller oder kompletter Remissionen liegt bei etwa 70%.
- Es ist dringend ein umfassendes Register zur Erfassung von Diagnostik, Therapie und Wirksamkeit erforderlich.
- Aufgrund der hohen und raschen Wirksamkeit wird als qualitätssichernde Maßnahme nach spätestens dreimonatiger Therapiedauer eine gezielte Diagnostik zur Dokumentation des Ansprechens und/oder der Verbesserung von Parametern des Patient-Reported-Outcome empfohlen.

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

Hintergrund

Im September 2019 wurde mit Larotrectinib (Vitrakvi®) die erste EU-Zulassung für ein onkologisches Arzneimittel auf der Basis spezifischer genetischer Aberrationen und unabhängig von der Lokalisation des Tumors und der Histologie erteilt. Die Zulassung erfolgte als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren und Nachweis einer neurotrophen

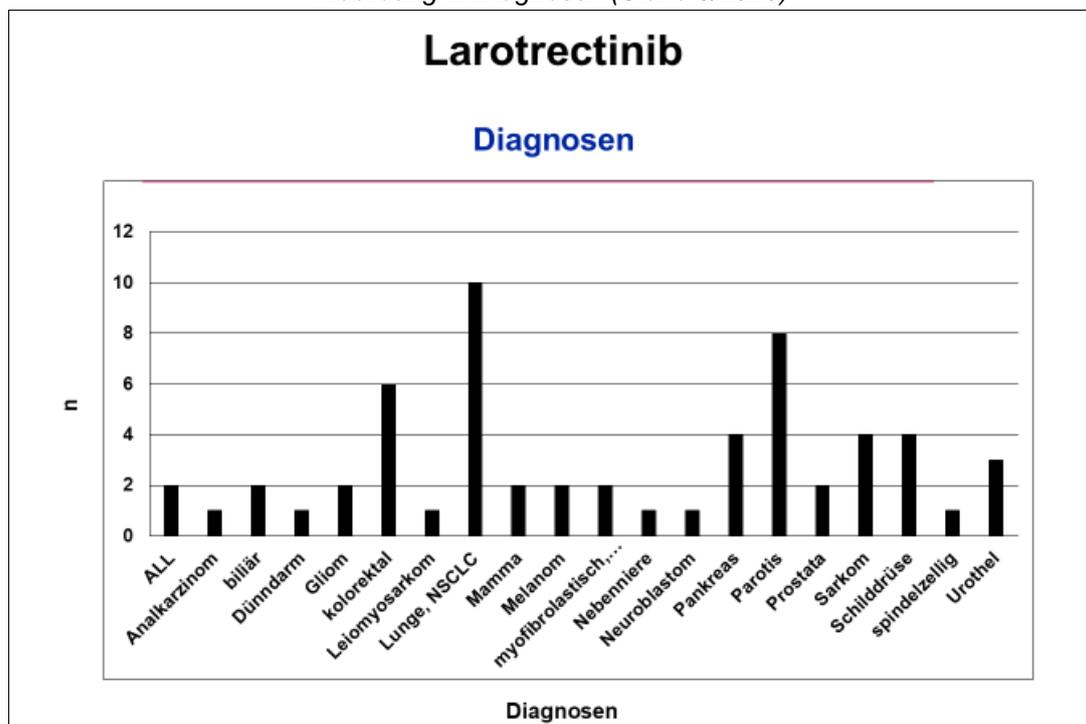
Tyrosin-Rezeptor-Kinase (*NTRK*)-Genfusion in den Tumorzellen. Im Juli 2020 wurde auch Entrectinib (Rozlytrek®) in dieser Indikation zugelassen, zusätzlich zum Einsatz beim ROS-1 positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) [3].

Die Zulassung von Larotrectinib hatte uns vor große Herausforderungen gestellt. *NTRK*-Genfusionen sind selten und heterogen. Das zeigte sich auch im Verfahren der frühen Nutzenbewertung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Als Ergebnis der Anhörungen und Beratungen wurde „Zusatznutzen nicht belegt“ festgestellt, aber auch, dass Larotrectinib in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen kann [4].

Versorgung und Erfahrungen

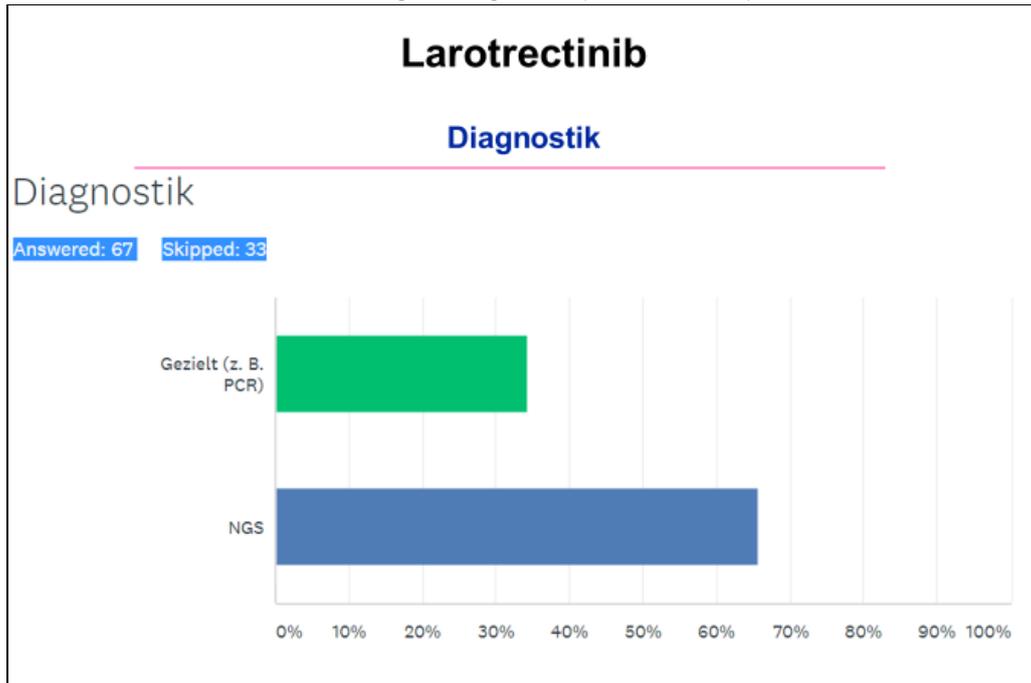
Vom 22. – 29. September 2020 haben wir eine anonyme Online-Umfrage zur Durchführung der Therapie mit Larotrectinib bei internistischen und pädiatrischen Onkologen in Deutschland gemacht. Die Ergebnisse dieser Umfrage sind Grundlage der folgenden Ausführungen. Insgesamt 100 Personen haben sich an der Umfrage beteiligt, mit Informationen über 60 Patienten. Die Diagnosen sind in Abbildung 1 zusammengestellt.

Abbildung 1: Diagnosen (Stand 9/2020)



Die Diagnosen sind breit gestreut. Sie reichen von Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) über nichtkleinzelliges Lungenkarzinom bis zum Parotiskarzinom. Nur eine Minderheit der Diagnosen gehört zu den seltenen Tumorerkrankungen mit hoher Prävalenz von Translokation *ETV6-NTRK3*, z. B. das sekretorische Speicheldrüsenkarzinom. Bei der Mehrzahl der Patienten wurden unterschiedliche Genfusionen nachgewiesen. Dem entspricht die eingesetzte Diagnostik, siehe Abbildung 2.

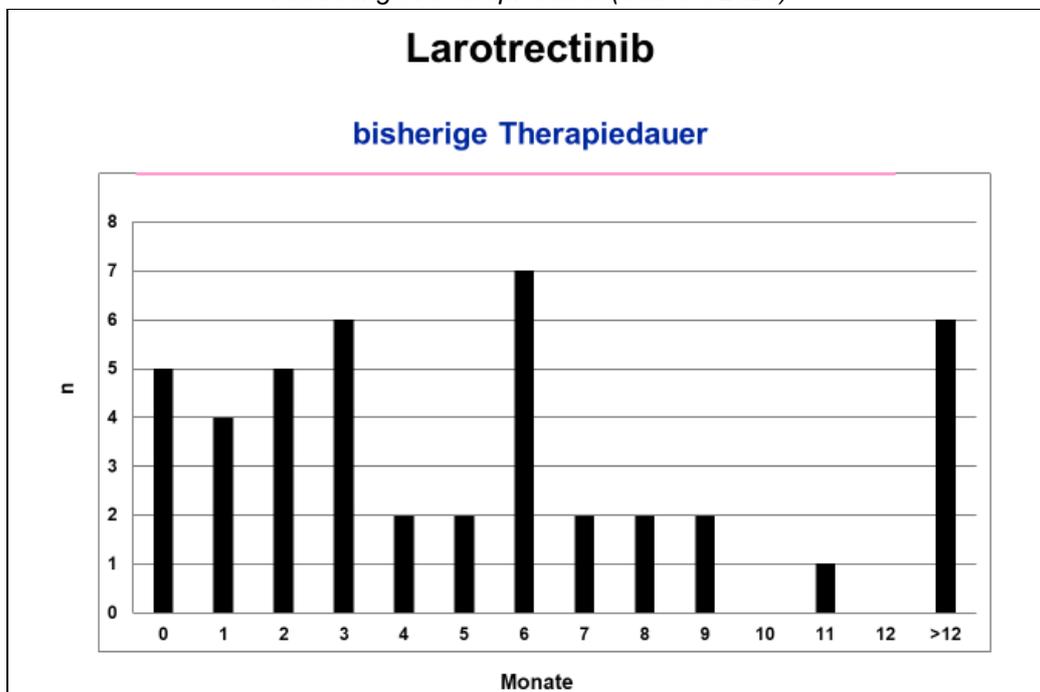
Abbildung 2: Diagnostik (Stand 9/2020)



Etwa zwei Drittel der richtungsweisenden *NTRK*-Genfusionen wurden mittels NGS nachgewiesen, etwa ein Drittel mittels gezielter Einzel-Gen RT-PCR. Das passt zum Diagnosespektrum.

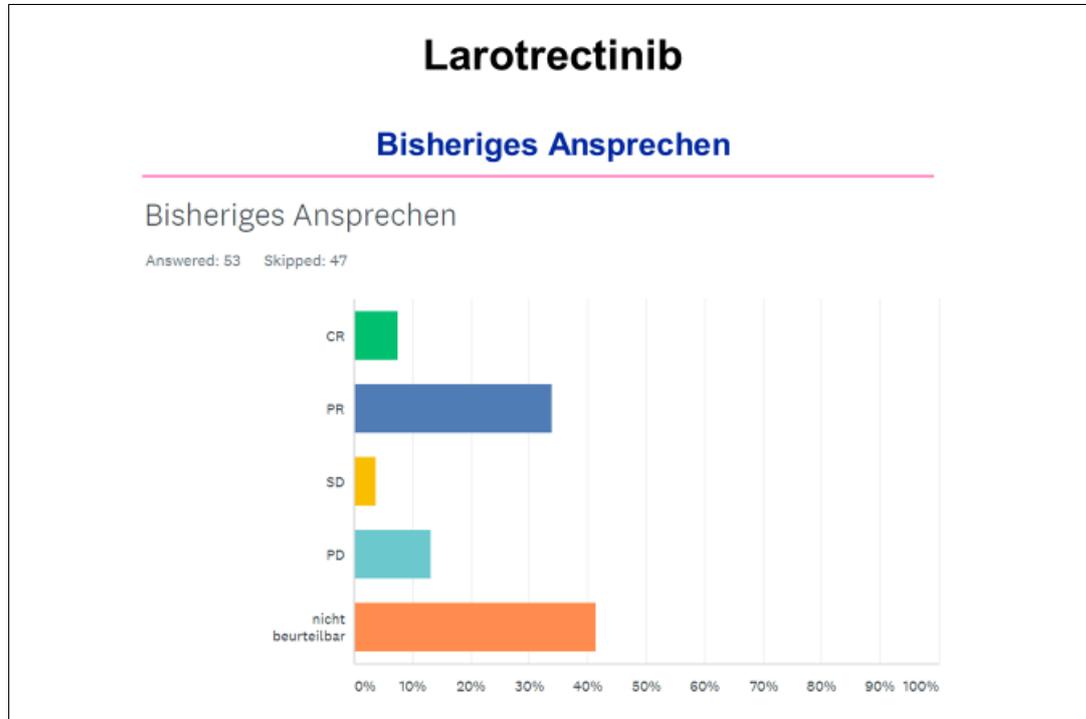
Die Mehrzahl der bisher durchgeführten Therapien war kurz, siehe Abbildung 3.

Abbildung 3: Therapiedauer (Stand 9/2020)



Die Therapiedauern entsprechen der kurzen Verfügbarkeit von Larotrectinib in Deutschland. Auch der Therapieerfolg kann noch nicht bei allen der bisher behandelten Patienten beurteilt werden, siehe Abbildung 4.

Abbildung 4: Bisheriges Ansprechen (Stand 9/2020)



Von den 32 auswertbaren Patienten haben bisher 22 (69%) eine partielle oder eine komplette Remission erreicht. 78% der Patienten erreichten mindestens eine Stabilisierung des Krankheitsbildes. Die Wirkung von Larotrectinib tritt schnell ein. Das entspricht den bisher publizierten Daten mit einer medianen Zeit bis zum Ansprechen von 1,8 Monaten (0,9 – 6,1) [5]. Bei 22 Patienten ist der Therapieerfolg noch nicht beurteilbar.

Indikationsstellung und klinischer Nutzen

Die Lage zur Bewertung des klinischen Nutzens von Larotrectinib hat sich in der Zwischenzeit nicht verändert, da weiterhin systematisch erhobene Daten zur Wirksamkeit anderer Therapieansätze bei Patienten mit *NTRK*-Genfusionen fehlen. Die jetzt zur Zulassung von Entrectinib vorgelegten und publizierten Daten bestätigen die Wirksamkeit von *NTRK*-Inhibitoren bei Patienten mit *NTRK*-Genfusionen.

Das vorgeschlagene Konzept einer stratifizierten Diagnostik in Abhängigkeit vom Krankheitsbild und der Wahrscheinlichkeit des Nachweises eines *NTRK*-Genfusion scheint schnell umgesetzt worden zu sein.

Ein großes Anliegen ist uns, die Dauer der Medikamentenexposition zu optimieren. *NTRK*-Inhibitoren wirken schnell, wenn der Tumor sensitiv ist. Entsprechend empfehlen wir, nach 2 – 3 Monaten eine obligate, in der Regel bildgebende Kontrolle des Ansprechens vorzunehmen. Therapieziel bei rasch progredienten, symptomatischen Neoplasien ist mindestens eine Stabilisierung der Erkrankung, in der Regel eine partielle oder komplette Remission. Damit verbunden ist die nachhaltige Verbesserung von klinischer Symptomatik und/oder Lebensqualität bei Fehlen belastender Nebenwirkungen. Diese Kontrollen können auch als qualitätssichernde Maßnahmen implementiert werden.

Darüber hinaus ist es unabdingbar, dass Meldung und Dokumentation dieser seltenen Fälle auf der nationalen Ebene oder / und auf der internationalen Ebene durchgeführt werden.

Literatur

1. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/ntrk-inhibitoren/tumor-agnostische-arzneimittel-20200113.pdf>
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vitrakvi>
3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rozlytrek>
4. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4242/2020-04-02_AM-RL-XII_Larotrectinib_D-495_BAnz.pdf
5. Hyman DM, van Tilburg CM, Albert CM, et al. Durability of response with larotrectinib in adult and paediatric patients with TRK fusion cancer. ESMO Congress, Poster 445, 2019. https://ntrkconnect.info/wp-content/uploads/Update-from-ESMO19_Caterina-Marchio_NTRK-Connect_FINAL.pdf

Dieser Statusbericht wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, D-Berlin) in Kooperation mit Prof. Dr. Carsten Bokemeyer, (Universitätsklinikum Eppendorf, Klinik für Onkologie, Hämatologie und KMT mit Sektion Pneumologie, D-Hamburg), Prof. Dr. Maïke de Wit (Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Innere Medizin, D-Berlin), Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, D-Würzburg), Prof. Dr. Stefan Fröhling (Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, Deutsches Krebsforschungszentrum, D-Heidelberg), Prof. Dr. Michael Hummel (Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pathologie, D-Berlin), Prof. Dr. Ulrich Keilholz (Charité Universitätsmedizin Berlin, Comprehensive Cancer Center, D-Berlin), Prof. Dr. Dr. Sonja Loges (Universitätsmedizin Mannheim, Stabsstelle Personalisierte Onkologie, D-Mannheim), Dr. Monika Scheer ((Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, D-Berlin), Prof. Dr. Martin Schrappe (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I, D-Kiel), PD Dr. Ingo Tamm (Onkologische Schwerpunktpraxis, D-Berlin), Prof. Dr. Lorenz Trümper (Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie, D-Göttingen), Dr. Cornelis van Tilburg (Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie, D-Heidelberg), Prof. Dr. Wilko Weichert (TU München, Institut für Pathologie, D-München), Dr. Benedikt Westphalen (Klinikum der Universität München, Krebszentrum – CCC München, Medizinische Klinik und Poliklinik III, D-München) und Prof. Dr. Olaf Witt (Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie, Hopp-Kindertumorzentrum, D-Heidelberg) erarbeitet.