

# Medicinrådets vurdering vedrørende entrectinib til behandling af NTRK- fusion-positiv kræft



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om vurderingsrapporten

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

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

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

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	27. januar 2021
Dokumentnummer	104934
Versionsnummer	1.0



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion.....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>7</b>
3.1	NTRK-fusion-positiv kræft.....	7
3.2	Entrectinib.....	8
3.3	Nuværende behandling .....	10
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>11</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>11</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	11
5.1.1	Litteratur .....	11
5.1.2	Databehandling og analyse.....	18
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	19
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	19
5.1.5	Fagudvalgets konklusion .....	29
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	29
5.2.1	Litteratur .....	29
5.2.2	Databehandling og analyse.....	29
5.2.3	Evidensens kvalitet .....	30
5.2.4	Effektestimater og kategorier .....	30
5.2.5	Fagudvalgets konklusion.....	34
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>34</b>
6.1	Growth modulation index.....	34
6.2	Screening for NTRK-fusion .....	35
<b>7.</b>	<b>Fagudvalgets samlede konklusion.....</b>	<b>36</b>
<b>8.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>36</b>
<b>9.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>37</b>
<b>10.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>39</b>
<b>11.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>41</b>
<b>12.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>42</b>
	Bilag 1: Studiekarakteristika for de inkluderede studier .....	42



Bilag 2: Screening for NTRK-fusion..... 48

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 27. januar 2021



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af entrectinib overfor placebo til behandling af voksne og børn (>12 år) med NTRK-fusion-positiv kræft **ikke kan kategoriseres**. Vurderingen er baseret på enkeltarmede studier med en lille patientgruppe med forskellige kræftformer og deraf forskellige prognoser, der sammenstilles med observationelle data for patienter med NTRK-fusion-positiv kræft.

Medicinrådet følger fagudvalgets vurdering af, at datagrundlaget, om end meget usikkert, indikerer, at entrectinib har klinisk relevant effekt hos patienter, der ikke har anden tilfredsstillende behandlingsmulighed.

Til trods for at datagrundlaget for børn er yderst sparsomt, finder Medicinrådet ligesom fagudvalget ikke grund til at antage, at effekten af entrectinib i børn mellem 12 og 18 år afviger betydeligt fra effekten hos voksne.

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



---

### MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

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

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

---

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

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



## 2. Begreber og forkortelser

<b>BSC:</b>	<i>Best supportive care</i>
<b>CI:</b>	Konfidensinterval
<b>CNS:</b>	Centralnervesystemet
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>FISH:</b>	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>
<b>GMI:</b>	<i>Growth modulation index</i>
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>IHC:</b>	Immunhistokemi ( <i>immunohistochemistry</i> )
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>NGS:</b>	<i>Next generation sequencing</i>
<b>NSCLC:</b>	Ikke-småcellet lungekræft ( <i>non small-cell lung cancer</i> )
<b>NTRKJ:</b>	Neurotrofisk tyrosinkinase
<b>ORR:</b>	Objektiv responsrate
<b>OS:</b>	Samlet overlevelse ( <i>overall survival</i> )
<b>PFS:</b>	Progressionsfri overlevelse ( <i>progression free survival</i> )
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per-protocol</i>
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>ROS1</b>	<i>ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase</i>
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SMD</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>SmPC:</b>	Produktresumé ( <i>summary of product characteristics</i> )
<b>Trk:</b>	Tyrosinkinaserceptor



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af entrectinib til behandling af kræft med NTRK-fusion er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Roche. Medicinrådet modtog ansøgningen den 3. november 2020.

De kliniske spørgsmål er:

1. *Hvad er den kliniske merværdi af entrectinib til behandling af voksne med NTRK-fusion-positiv kræft, hvor øvrige behandlingsmuligheder er udtømte, sammenlignet med placebo?*
2. *Hvad er den kliniske merværdi af entrectinib til behandling af børn ( $\geq 12$  år) med NTRK-fusion-positiv kræft, hvor øvrige behandlingsmuligheder er udtømte, sammenlignet med placebo?*

### 3.1 NTRK-fusion-positiv kræft

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

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

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

Neurotrofisk tyrosinkinase (NTRK) er navnet på en gruppe af tre gener, NTRK1, NTRK2 og NTRK3, der koder for tyrosinreceptorkinaser (Trk) A, B og C. Trk er afgørende for normale





nervecellers udvikling og overlevelse. Genfusioner, der involverer NTRK1, NTRK2 eller NTRK3, koder for Trk-fusionsproteiner, som kan medføre ukontrolleret Trk-signalering og dermed tumorvækst [5,6]. NTRK-fusioner er sjældne og påvises med yderst varierende hyppighed på tværs af tumortyper hos både børn og voksne. Herudover er det uvist, om der er geografiske og epidemiologiske forskelle i forekomst af NTRK-fusioner. NTRK-fusioners hyppighed i forskellige kræftformer er angivet i tabellen nedenfor. Dette skal dog tages med forbehold for de ovennævnte forskelle.

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

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

## 3.2 Entrectinib

Trk-fusionsproteiner virker som 'onkogene drivere' der fremmer celledeling og overlevelse af tumorceller. Entrectinib (Rozlytrek) er en Trk-hæmmer, som hindrer neurotrophin-Trk-interaktion og dermed Trk-aktivering. Dette fører til celledød og hæmning af tumorer, som overudtrykker Trk [8,10]. Entrectinib hæmmer desuden *ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase* (ROS1), der ved fusion med andre gener kan resultere i aktiverede proteiner. ROS1-fusionerede gener er en 'onkogen driver' ved blandt andet ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) [11].

Patienter kan behandles med entrectinib, hvis de har en NTRK-fusion i en tumorprøve. Der testes i dag ikke rutinemæssigt for NTRK-fusion i tumorprøver, og der er ingen klinisk validerede tests eller 'companion diagnostics' tilgængelige til at udføre testen. Man kan både anvende *next-generation sequencing* (NGS), immunhistokemi (IHC) og *fluorescence in situ hybridization* (FISH) for at påvise fusioner (se afsnit 6.2).

Entrectinib er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne og børn ( $\geq 12$  år) med solide tumorer, der udtrykker en NTRK genfusion. Derudover skal følgende være opfyldt:

- Sygdommen er lokalt avanceret, metastatisk, eller kirurgisk resektion vil sandsynligvis resultere i svær morbiditet.
- Patienten er ikke tidligere behandlet med en NTRK-inhibitor.
- Der er ikke nogen andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder.



Entrectinib har desuden indikation til voksne patienter med uhelbredelig ROS1-positiv NSCLC, der sideløbende bliver vurderet af fagudvalget vedrørende lungekræft.

Den anbefalede dosis af entrectinib for voksne er 600 mg oralt en gang dagligt. Dosis for børn ( $\geq 12$  år) er 300 mg/m<sup>2</sup> oralt en gang dagligt, hvilket i praksis betyder 400 mg dagligt, hvis overfladearealet er 1,11 – 1,5 m<sup>2</sup> og 600 mg dagligt, hvis overfladearealet er større end 1,5 m<sup>2</sup>.

Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller opnåelse af komplet patologisk respons, som betyder, at patienten har fået bortopereret resttumor og derefter fået påvist fravær af sygdom ved en histologisk undersøgelse af det bortopererede væv.

Entrectinib fik betinget markedsføringstilladelse af Europakommissionen den 31. juli 2020. Ansøger er forpligtet til at indlevere opfølgingsstudier senest 2027, hvori effekten i NTRK-positive tumorer skal undersøges i flere patienter, både samlet og på enkelttumorniveau. Manglende effekt i en given tumortype er i den forbindelse defineret som mindre end fire objektive respons i 13 sekventielt inkluderede patienter.

#### **Estimat for antal patienter i Danmark**

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

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

Fagudvalget skønner, at der årligt er ca. 10.000 danske patienter, som har uhelbredelig kræft [4], og at ca. 1/3 af disse vil udtømme øvrige behandlingsmuligheder, men stadig være i tilstrækkelig almen tilstand til at modtage yderligere behandling. Det er således blandt disse ca. 3.000 patienter, at man skal identificere de patienter, som kan være kandidater til behandling med entrectinib.

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



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

Fase 1-enheden på Rigshospitalet deltager i klinisk afprøvning af NTRK-inhibitoren larotrectinib. Fagudvalget oplyser kendskab til tre danske patienter med NTRK-fusion-positiv kræft, som siden forsøgsstart i 2016 har modtaget behandling med larotrectinib. Fagudvalget gør opmærksom på, at ovenstående estimat for antallet af patienter alene omhandler den del af entrectinibs indikation, som vedrører NTRK-fusion.

### 3.3 Nuværende behandling

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

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

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

I modsætning til den traditionelle fremgangsmåde for kræftbehandling, kendetegnet ved i vid udstrækning at være histologi (vævstype)-afhængig, er entrectinib ikke indiceret til én bestemt kræfttype, men til alle tilfælde af solide tumorer med NTRK-fusion (ofte benævnt som 'vævs-/tumor-agnostisk'). Af denne årsag, og fordi entrectinib er indiceret, når øvrige muligheder for behandling er udtømte, findes der ikke standardbehandling for de patienter, som kandiderer til behandling med entrectinib. Derfor kan der heller ikke fastslås et enkelt eller nogle få medicinske behandlingsalternativer til entrectinib. Dog vurderes larotrectinib, som er en NTRK-hæmmer med lignende indikation, også aktuelt af Medicinrådet.



## 4. Metode

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

## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

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

#### **Studier af entrectinib**

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt én fuldtekstartikel, der beskriver entrectinibs effekt og sikkerhed til behandling af NTRK-fusion-positiv kræft [13]. Studiet er en integreret analyse af tre enkeltarmede kliniske studier (Tabel 5-1). Derudover har ansøger anvendt data publiceret i det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) *European Public Assessment Report* (EPAR) [14] og produktresumé (SmPC) [15], der indeholder data fra samme studier, men med et senere data cut-off (31. oktober 2018). Det er dette data cut-off, som ansøger baserer effektanalyserne på.



**Tabel 5-1. Oversigt over anvendt litteratur for entrectinib.**

Reference	Studier (NCT-nummer)	Beskrivelse	Data cut-off og median opfølgningstid	Antal patienter
Doebele et al. 2020 [13]	ALKA-372-001, (ikke registreret NCT- EudraCT nr: 2012-000148-88), voksne, fase I  STARTRK-1, (NCT02097810), voksne, fase I  STARTRK-2, (NCT02568267), voksne, fase II	Samlet analyse af entrectinibs sikkerhed og effekt i voksne på tværs af de tre studier ved første publicerede cut-off. Data medtages kun fra patienter med påvist NTRK-fusion	31. maj 2018, 12,9 måneders median opfølgningstid	54 / 355 til sikkerhedspopulationen
EPAR [14] og SmPC [15]	ALKA-372-001, STARTRK-1 og STARTRK-2	Samme studier og analyser, men med et senere data cut-off og flere patienter	31. oktober 2018, 14,2 måneders median opfølgningstid	74 / 475 til sikkerhedspopulation

Ud over de publicerede data (se Tabel 5-1) har ansøger anvendt ikke-fagfællebedømte conferenceabstracts samt 'data on file' fra de samme kliniske studier til at belyse effekten af entrectinib på samlet overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR) på tumortypeniveau [16,17] samt livskvalitet [18]. Medicinrådet har konkret vurderet, at data kan indgå i bedømmelsen, jf. Medicinrådets kriteriepapir om anvendelsen af upublicerede data. Dette skyldes, at data giver muligheden for at vurdere entrectinibs effekt på enkelttumorniveau, og at de stammer fra de samme kliniske studier som det publicerede data og derved kan valideres overfor disse.

Baselinekarakteristika for effektpopulationen fra entrectinibstudierne er opsummeret nedenfor. Effektpopulationen er defineret som havende påvist NTRK-fusion og minimum 6 måneders opfølgning efter første entrectinib-dosering.



**Tabel 5-2. Demografi og baselinekarakteristika for entrectinib-effektpopulationen ved data cut-off den 31. oktober 2018.**

Hovedkategori	Underkategori	Entrectinib-effektpopulation (Data cut-off den 31. oktober 2018)
Alder	Medianalder, år (rækkevidde)	57 (21-83)
	Andel over 65 år, n (%)	26 (35,1)
Køn, n (%)	Kvinde	39 (52,7)
Eastern Cooperative Oncology Group - performance score, n (%)	0	30 (40,5)
	1	34 (45,5)
	2	10 (13,5)
Tidligere eller nuværende ryger, n (%)		23 (40,3)
Overordnet tumorhistologi, n (%)	Sarkom	16 (21,6)
	Ikke-småcellet lungekræft	13 (17,6)
	Spytkirtelkræft	13 (17,6)
	Skjoldbruskkirtelkræft	7 (9,5)
	Kolorektalkræft	7 (9,5)
	Brystkræft	6 (13)
	Neuroendokrin kræft	4 (5,4)
	Bugspytkirtelkræft	3 (4,1)
	Kræft i æggestokkene	1 (1,4)
	Endometrialkræft	1 (1,4)
	Kolangiokarcinom	1 (1,4)
	Anden mave-tarmkræft	1 (1,4)
	Neuroblastom	1 (1,4)
	NTRK-genfusion, n (%)	NTRK1
NTRK2		2 (2,7)



Hovedkategori	Underkategori	Entrectinib-effektpopulation (Data cut-off den 31. oktober 2018)
	NTRK3	42 (56,8)
Mediantid siden diagnose, måneder (rækkevidde)		21,0 (2,1 – 433,1)
Sygdomsstadie ved diagnosetidspunkt, n (%)	≤ III	37 (50)
	IV	30 (41,1)
	Ukendt	7 (9,6)
Metastaser ved studiestart, n (%)	Fjernmetastase generelt	72 (97,3)
	Hjerne	19 (25,7)
Antal tidligere systemiske behandlingslinjer	0	20 (27,0)
	1	21 (28,4)
	2	20 (27,0)
	> 3	13 (17,6)
Tidligere behandling	Enhver systemisk behandling	64 (86,5)
	Operation	61 (82,4)
	Strålebehandling	47 (63,5)

De tre kliniske studier, som data stammer fra, er såkaldte 'basket trials', som i hovedtræk, uafhængigt af histologi, inkluderer patienter med NTRK-, ALK- eller ROS1-fusion, hvor øvrige behandlingsmuligheder er udtømte (ALKA-372-001, STARTRK-1 og STARTRK-2; se bilag 1, Tabel 12-1, Tabel 12-2 og Tabel 12-3. De hyppigste kræftformer er sarkom, ikke-småcellet lungekræft og spytkirtelkræft (13-16 patienter i hver gruppe). De øvrige kræftformer er hver repræsenteret med kun 1-7 patienter. Vurderingen af uønskede hændelser foretages dels i effektpopulationen, dels i en sikkerhedspopulation, der består af alle patienter, der har modtaget minimum én dosis entrectinib uagtet fusionsstatus. Fagudvalget bemærker desuden, at der i studierne indgår 8 patienter med primære NTRK-fusion-positive CNS-tumorer, og at disse ikke er medtaget i effektpopulationen.

#### **Studier af placebo eller anden systemisk behandling hos lignende patientgrupper**

Studierne af entrectinib er alle non-komparative, og ansøger har derfor jf. protokollen søgt efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning med entrectinib, hvilket har resulteret i følgende tre mulige sammenligningsgrundlag, der herefter

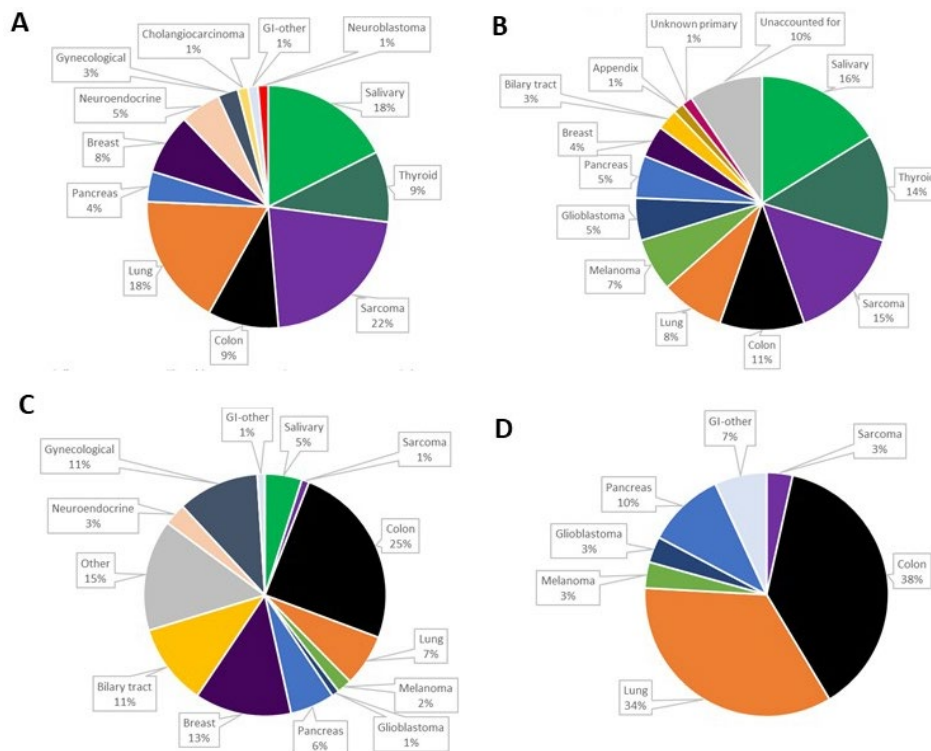


gennemgås.

**Tabel 5-3. Oversigt over mulige sammenligningsgrundlag.**

Reference	Studiedesign	Beskrivelse	NTRK-fusion	Placebo-arm	Antal patienter
Rosen et al. [19]	Retrospektivt	Patienter med NTRK-fusion, som modtog anden systemisk behandling	Ja	Nej	76
Tuxen et al. [20]	Prospektivt enkeltarmet	Eksperimentel, targeteret sidstelinjebehandling	Nej	Nej	101
Placebo-analyse	Analyse af placeboarmene fra 28 RCT'er	Patienter uden kendt NTRK-fusion behandlet med placebo.	Nej	Ja	Median patientantal: 94 (range: 23 – 563)

Nedenfor illustreres, hvilke tumortyper der indgår i henholdsvis entrectinibpopulationen og de tre mulige sammenligningsgrundlag.



**Figur 5-1: Oversigt over de repræsenterede tumortyper i entrectinib-effektpopulationen (A), Rosen et al. (B), Tuxen et al. (C) og placeboanalysen (D).**





Rosen et al. er et retrospektivt studie fra 2020, som rapporterer data for OS, PFS og ORR for 76 patienter med NTRK-fusion på tværs af en række kræfttyper. Heraf udviklede 51 fremskreden/metastatisk sygdom i observationsperioden på 37,2 måneder, og 35 patienter modtog kemoterapibehandling for deres fremskredne sygdom [19].

Fagudvalget vurderer, at det er det største observationelle datasæt, der findes for patienter med kræft med NTRK-fusion, og at alder og fordelingen af kræfttyper (se Figur 5-1) i nogen grad svarer til de patienter, der indgår i studierne af entrectinib. Studiet giver information om effekten af andre typer af systemisk behandling hos en patientgruppe tilsvarende entrectinib-effektpopulationen, men giver ingen information omkring effekten af placebo. Studiet indeholder ingen data for uønskede hændelser og livskvalitet. Populationskarakteristika for Rosen et al. fremgår nedenfor.

**Tabel 5-4. Patientkarakteristika for Rosen et al. 2020**

Kategori	Rosen et al. [19]
Totalt antal patienter	76*
Median alder, år (spænd)	52 (0-78)
Antal patienter < 18 år <sup>1</sup> , n (%)	10 (13,2)
Antal kvinder, n (%)	47 (61,8)
Kræfttype	
Sarkom, n (%)	9 (11,8)
Ikke-småcellet lungekræft, n (%)	6 (7,9)
Spytkirtelkræft, n (%)	0
Skjoldbruskkirtelkræft, n (%)	10 (13,2)
Kolorektalkræft, n (%)	8 (10,5)
Brystkræft, n (%)	0
Neuroendokrin kræft, n (%)	0
Bugspytkirtelkræft, n (%)	4 (5,3)
Kræft i æggestokkene, n (%)	0
Endometrialkræft, n (%)	0
Kolangiokarcinom, n (%)	0
Anden mave-tarmkræft, n (%)	0



Kategori	Rosen et al. [19]
Neuroblastom, n (%)	4 (5,3)
Andre, n (%)	35 (46,1)
Kræftstadiet på diagnosetidspunkt	
Lokaliseret (I-III), n (%)	34 (58,6)
Metastatisk (IV), n (%)	24 (41,4)
Tidligere behandling	
Antal behandlingslinjer	Ikke angivet
Kirurgi, n (%)	65 (87,8) (n = 74)
Strålebehandling, n (%)	33 (47,1) (n = 70)
Systemisk behandling, n (%)	57 (75)

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

Studiepopulationen afviger fra entrectinib-effektpopulationen på flere parametre.

- 41 % af patienterne havde metastatisk kræft ved diagnosetidspunktet. I entrectinibstudiet havde 97 % af patienterne fjernmetastaser ved studiestart.
- Studiet estimerer OS-rater og median OS med udgangspunkt i tidspunktet for den oprindelige diagnose (uanset stadiet), hvorfor disse estimater er usammenlignelige med tilsvarende resultater fra studierne af entrectinib.
- 45 % af patienterne modtager på et tidspunkt i forløbet behandling med en TRK-hæmmer, hvilket påvirker effektestimaterne. Estimaterne for ORR er dog opgivet som bedste ORR efter kemoterapi på tværs af behandlingslinjer, hvorved TRK-hæmmere ikke indgår i dette.
- Fire ud af 76 patienter har primære CNS-tumorer (glioblastoma multiforme). I entrectinibpopulationen indgår 8 patienter med primære CNS-tumorer, men disse indgår ikke i effektanalyserne.

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

Tuxen et al. er et studie af eksperimentel behandling af avancerede eller metastatiske tumorer, hvor alle andre tilfredsstillende behandlingsalternativer var udtømte [20].



Patienterne blev screenet for eventuelt targeterbare mutationer og derefter allokeret til eksperimentelle targeterede behandlinger. Der blev fundet 101 patienter med targeterbare mutationer, og disse blev fulgt op mht. ORR og PFS ved den targeterede behandling. Studiet kunne eventuelt bidrage til at sætte entrectinibs effekt i perspektiv, i forhold til hvad der generelt kan forventes ved sidstelinje eksperimentel targeteret behandling. Patienterne er dog langt fra sammenlignelige med patienterne i studierne af entrectinib, da tumortyperne afviger væsentligt mellem studierne (se Figur 5-1). Fagudvalget vurderer derfor, at dette studie ikke er relevant som supplerende sammenligningsgrundlag.

Ansøgers placeboanalyse rapporterer data fra 28 fuldtekstartikler af i alt 28 randomiserede kliniske studier med patienter med ikke kendt NTRK-fusion. Ansøger har ekstraheret og opgjort samlede estimater for effektmålene OS, PFS, ORR og livskvalitet. Studierne omhandler sene behandlingslinjer i kræftformer uden kendte onkogene drivere. De kræftformer, der indgår, er kolorektalkræft (10 artikler), ikke-småcellet lungekræft (10 artikler), kræft i bugspytkirtlen (3 artikler), gastrointestinal stromal tumor (2 artikler), glioblastom (1 artikel), melanom (1 artikel) og sarkom (1 artikel). Placeboanalysen er det eneste tilgængelige grundlag til at vurdere effekten af placebo ved senlinjebehandling af de relevante kræftformer.

De repræsenterede tumortyper varierer dog væsentligt fra sammensætningen i entrectinibpopulationen (se Figur 5-1). Samtidig kendes den prognostiske betydning af NTRK-fusion ved de forskellige kræftformer ikke.

Fagudvalget vurderer, at de samlede effektestimater på tværs af alle tumortyper ikke kan anvendes som sammenligningsgrundlag. Fagudvalget vurderer dog, at OS- og PFS-data fra de individuelle tumortyper i placeboanalysen kan anvendes som supplerende sammenligningsgrundlag for entrectinib, hvor data er opgivet på enkelttumorniveau.

#### **Growth modulation index**

Ansøger har indsendt en analyse baseret på 'data on file', som sammenligner hver enkelt patients 'tid til næste behandling' ved den forudgående behandling med PFS/'tid til næste behandling' for entrectinib (intrapatientanalyse/growth modulation index (GMI)).

[REDACTED]

[REDACTED]. Fagudvalget har konkret vurderet, at data kan indgå i bedømmelsen som supplerende sammenligningsgrundlag til at understøtte data for PFS, jf. Medicinrådets kriteriepapir om anvendelsen af upublicerede data. Dette skyldes, at de adresserer et specifikt ønske fra protokollen om at sammenholde effekten af entrectinib med den umiddelbart foregående behandlingslinje, og at data stammer fra de samme studier, som de publicerede.

#### **5.1.2 Databehandling og analyse**

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



Datagrundlaget for EMA's godkendelse samt den nærværende vurdering af entrectinib er baseret på tre single-arm-studier. Ansøger er blevet bedt om at søge efter data, som tillader en naiv sammenstilling, men har ikke identificeret studier, som tillader dette. Ansøger har indsendt tre forskellige bud på sammenligningsdata samt den ovennævnte GMI-analyse.

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

I gennemgangen af resultater vil de poolede data for entrectinib (data cut-off den 31. oktober 2018) alene blive sammenholdt med udvalgte data fra studiet af Rosen et al. [19]. Ansøgers placeboanalyse bliver kun anvendt som supplerende information til at belyse effekten på de specifikke kræftformer. For uønskede hændelser har ansøger indsendt en oversigt for både den samlede sikkerhedspopulation (alle patienter, der har modtaget minimum 1 dosis entrectinib) samt for den NTRK-fusion-positive population. Fagudvalget lægger størst vægt på data fra populationen med påvist NTRK-fusion, da disse må formodes at have modtaget en behandling, der er mere repræsentativ for, hvad patienterne vil modtage i klinisk praksis.

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Der er tale om en narrativ syntese uden kvantitative sammenligninger på baggrund af fase I/II-single-arm-data. Der findes ikke velvaliderede værktøjer til at vurdere evidensens kvalitet for non-komparative studier. Der er derfor hverken udarbejdet en Risk of Bias-profil eller en GRADE-profil.

Samlet vurderer Medicinrådet, at evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Fagudvalget bemærker dog, at på grund af sjældenheden af NTRK-fusion, entrectinibs vævsagnostiske indikation og det forhåndenværende data fra single-arm-forsøg er det vanskeligt at foretage en retvisende vurdering af entrectinibs kliniske værdi ved brug af Medicinrådets metoder.

### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de samlede effektestimater for alle kræftformer for klinisk spørgsmål 1, kategorier per effektmål, den samlede kategori samt kvalitet af evidensen. Heraf fremgår det, at effekten for entrectinib overfor placebo ikke kan kategoriseres, og at den samlede evidenskvalitet er meget lav. Fagudvalgets vurdering af effekten på de enkelte kræftformer/tumortyper gennemgås under de enkelte effektmål.



**Table 5-5. Resultater for klinisk spørgsmål 1.**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Entrectinib [14,15]	Anden systemisk behandling af patienter med NTRK-fusion-positiv kræft*	Aggregeret værdi for effektmålet
			Estimat [95 % CI]	Rosen et al. 2020 [19] (Estimat [95 % CI])	
Overlevelse	Median OS i antal måneder (MKRF: 3 måneder)	Kritisk	23,9 måneder [16; IN]	**	Kan ikke kategoriseres
	OS-rate ved 24 måneder (MKRF: 5 %)		45 % (aflæst fra Kaplan-Meier kurve)	**	
	Andel patienter med komplet patologisk respons (MKRF: 5 %)		0 % (n = 0) <sup>1</sup>	Ikke angivet	
Livskvalitet	Forskel i gennemsnitlig ændring i EORTC-QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Kritisk	Ændring præ- vs. post-baseline: 5,3 point (n = 61 post-baseline, n = 11 ved sidste måling)	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres
Objektiv responsrate	Samlet ORR for hele den voksne patientpopulation (MKRF: narrativ vurdering)	Vigtig	63,5 % [51,5; 74,4]	62,5 % [40,6; 81,2] <sup>3</sup>	Kan ikke kategoriseres
Progressionsfri overlevelse	Median PFS (MKRF: 3 måneder)	Vigtig	11,2 måneder [8,0; 15,7]	9,1 måneder [4,8; 13,1]	Kan ikke kategoriseres



Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Entrectinib [14,15]	Anden systemisk behandling af patienter med NTRK-fusion-positiv kræft*	Aggregeret værdi for effektmålet
			Estimat [95 % CI]	Rosen et al. 2020 [19] (Estimat [95 % CI])	
Uønskede hændelser	Andel patienter med én eller flere uønskede hændelser grad 3-4 (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	73,5 % <sup>2</sup>	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser				

#### Konklusion

**Samlet kategori for lægemidlets værdi** Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer dog, at resultaterne tyder på, at entrectinib er mere effektivt og forbundet med flere uønskede hændelser end placebo

**Kvalitet af den samlede evidens** Meget lav.

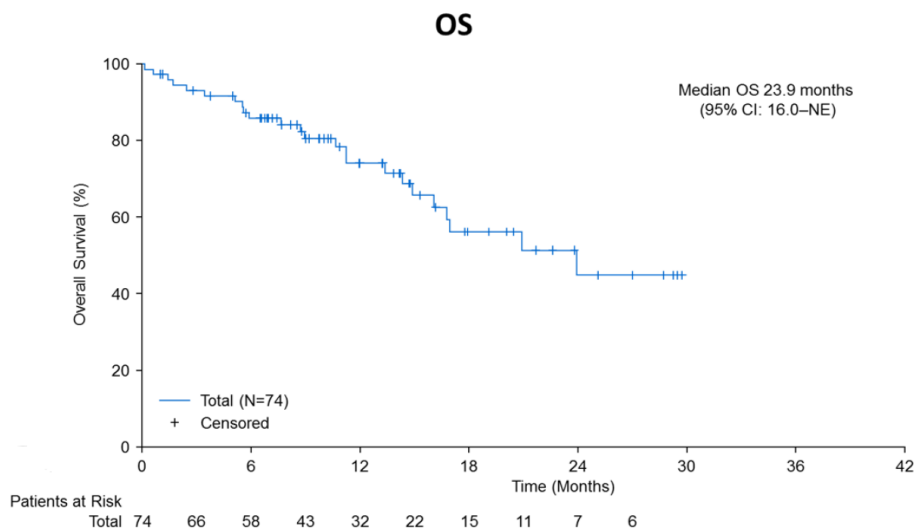
\* Data fra Rosen et al. 2020 [19] er ikke et indirekte sammenligningsgrundlag for entrectinib, men fungerer til at perspektivere effekten af entrectinib i forhold til anden systemisk behandling af patienter med NTRK-fusion-positiv kræft. \*\* Data for overlevelse fra Rosen et al. 2020 er ikke angivet, da de ikke er sammenlignelige med data for entrectinib (se afsnit 5.1.1). <sup>1</sup> Komplet patologisk respons er ikke dokumenteret i nogen patienter. Det vides dog ikke, om nogle af patienterne ville have komplet patologisk respons, hvis dette var undersøgt. <sup>2</sup> Fagudvalget bemærker, at estimatet reflekterer akkumulation af hændelser over en lang behandlingsperiode, hvilket er usædvanligt i en palliativ population. <sup>3</sup> Bedste respons på kemoterapi på tværs af alle behandlingslinjer. CI = konfidensinterval. IN = ikke nået.



## Overlevelse

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

Ved det senest angivne data cut-off for entrectinib (31. oktober 2018) var der observeret 24 dødsfald svarende til 32,4 % af de evaluerbare voksne patienter (median opfølgningstid på 14,2 måneder). Medianoverlevelsen var 23,9 måneder (CI = [16; ikke nået]) [14]. Overlevelsesraten efter 24 måneder er ikke angivet i ansøgningen, men kan aflæses fra den tilhørende Kaplan-Meier kurve til ca. 45 %. Fagudvalget bemærker, at der er væsentlig usikkerhed omkring dette estimat, da der kun er 7 patienter, der ikke er bortcensureret eller døde efter 24 måneders opfølgning.



**Figur 5-2. Samlet overlevelse (OS) for NTRK-fusion-positive voksne i behandling med entrectinib med minimum 6 måneders opfølgning.**

Der findes ikke et egnet sammenligningsgrundlag til at vurdere entrectinibs effekt på OS overfor placebo set over hele gruppen.

Overlevelsesdata inddelt efter tumortype for hhv. entrectinib og ansøgers placeboanalyse er sammenstillet i tabellen nedenfor. Dette bygger på små populationer og skal tolkes med forsigtighed. Det giver dog i nogle tilfælde mulighed for en naiv sammenstilling af overlevelsen ved entrectinibbehandling overfor placebo ved tilsvarende tumortyper.



**Tabel 5-6. Median overlevelse (OS) ved entrectinibbehandling fordelt per tumortype og tilsvarende median OS-estimer fra ansøgers placeboanalyse.**

Tumortype	Median OS i måneder ved entrectinib, [95 % CI], (antal patienter)	Median OS ved placeboanalyse [range] (antal studier)
Ikke-småcellet lungekræft	14,9 [5,9; IN] (13)	5,1 [1,95; 8,5] (10 studier)
Kolorektalkræft	16,0 [2,9; IN] (7)	4,9 [2,8; 6,9] (10 studier)
Spytkirtelkræft	Ikke nået (7)*	Indgår ikke
Skjoldbruskkirtelkræft	Ikke nået (5)*	Indgår ikke
Bugspytkirtelkræft	13,4 [13,4; IN] (3)	2,7 [2,3; 2,76] (3 studier)

\* Data stammer fra det tidligere data cut-off brugt i Doebele et al. [13].

Ikke-småcellet lungekræft og kolorektalkræft er ligeledes hyppigt repræsenterede. Her ses, at median OS er 10 – 11 måneder længere ved entrectinib. Ved kræft i bugspytkirtlen indgår kun tre patienter i entrectinibpopulationen, hvilket er så få, at en sammenligning ikke er meningsfuld.

Der er ikke påvist komplet patologisk respons i nogen voksne patienter. Fagudvalget bemærker dog, at dette i praksis meget sjældent observeres for patienter med metastatisk kræft, hvorved det ikke vil være realistisk at forvente komplet patologisk respons i denne patientgruppe, og det vides ikke, om patienterne er undersøgt for dette.

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

Fagudvalget vurderer, at entrectinibs effekt på OS er meget usikker. Dog er medianoverlevelserne per tumortype i alle tilfælde længere ved entrectinibbehandling end i placeboanalysen, hvilket kan indikere en effekt på den samlede overlevelse.

### Livskvalitet

Livskvalitet er et kritisk patientrelateret effektmål, da patienter, der responderer på entrectinib, kan være kandidater til langvarig behandling. Derfor er det relevant at vurdere både negative effekter, der kunne forårsages af bivirkninger, og positive effekter, eksempelvis fra færre tumor-relaterede komplikationer.





Livskvalitet er undersøgt vha. EORTC-QLQ-C30 i STARTRK-2-studiet. Det data med længst opfølgningstid stammer fra en posterpræsentation på ESMO 2020, hvor ændringerne fra baseline indtil behandlingscyklus nr. 13 er rapporteret [18]. Her blev der rapporteret om en gennemsnitlig stigning i global health status på 5,3 point. Fagudvalget bemærker dog, at blot 25 % af patienterne indgår i målingerne ved cyklus 13, og at blot 60 % af de adspurgte patienter på dette tidspunkt svarede på spørgeskemaet. Der er ikke rapporteret et usikkerhedsestimat på den gennemsnitlige øgning, og det kan derfor ikke konkluderes, om stigningen er statistisk signifikant. Punkttestimatet for en eventuel stigning er dog under den fastsatte minimale klinisk relevante forskel på 10 point. Ansøger har indsendt data for patientpopulationen med ikke-småcellet lungekræft og kolorektalkræft. Data er dog så sparsomme, at de ikke bidrager yderligere til at belyse effektmålet. Der er ikke rapporteret data for livskvalitet i Rosen et al. [19].

Entrectinibs foreløbige værdi for livskvalitet kan ikke kategoriseres. Fagudvalget kan ikke vurdere, om entrectinib øger livskvaliteten.

### Objektiv responsrate

Objektiv responsrate (ORR) er et vigtigt effektmål for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. ORR anvendes til belysning af behandlingsrespons og afspejler interventionens effekt på tumoren. ORR for den samlede voksenpopulation ved det seneste data cut-off (31. oktober 2018) ses i Tabel 5-7.

**Tabel 5-7. Objektiv responsrate (ORR) for den samlede voksenpopulation. Data er publiceret i EMAs SmPC [15].**

Kategori	Entrectinib [15]	Kemoterapi hos patienter med NTRK-fusion-positiv kræft (Rosen et al. [19])
Total antal respons (antal patienter i alt)	47 (n = 74)	15 (24)
ORR [95 % CI]	63,5 % [51,5; 74,4]	62,5 % [40,6 %; 81,2 %]
Komplet respons	5 (6,8 %)	4 (11,4 %)
Partielt respons	42 (56,8 %)	11 (31,4 %)

Den samlede voksenpopulation havde en ORR på 63,5 %, hvoraf størstedelen opnåede et partielt respons. I studiet af Rosen et. al opnåede gennemsnitlig 62,5 % et objektivt respons [19]. Dette var dog angivet som det bedste respons på kemoterapi på tværs af behandlingslinjer og er derved ikke nødvendigvis repræsentativt for respons på en sidstelinjebehandling.

ORR er yderligere rapporteret opdelt per tumortype (Tabel 5-8).



**Tabel 5-8. Oversigt over objektiv responsrate (ORR) opgjort per tumortype i voksenpopulationen. Data er fra EMAs SmPC og opgjort ved seneste data cut-off [15].**

Tumortype	Antal patienter (n = 74)	ORR ved entrectinib %	95 % CI	ORR ved placeboanalysen median (antal studier)
Sarkom	16	56,3 %	[30; 80]	Ikke rapporteret
Ikke-småcellet lungekræft	13	69,2 %	[39; 91]	2 % (3 studier)
Spytkirtelkræft	13	92,3 %	[64; 100]	Indgår ikke
Skjoldbruskkirtelkræft	7	42,9 %	[10; 82]	Indgår ikke
Kolorektalkræft	7	28,6 %	[4; 71]	1,88 % (10 studier)
Brystkræft	6	80 %	[40; 100]	Indgår ikke
Neuroendokrin kræft	4	50 %	[7; 93]	Indgår ikke
Bugspytkirtelkræft	3	67 %	[9,4; 99,2]	0,32 % (2 studier)
Kræft i æggestokkene	1	0 %	-	Indgår ikke
Endometrialkræft	1	100 %	-	Indgår ikke
Kolangiokarcinom	1	100 %	-	Indgår ikke
Anden mave-tarmkræft	1	100 %	-	1,95 % (2 studier)
Neuroblastom	1	0 %	-	Indgår ikke

I alt 7 af tumortyperne var repræsenteret af mindre end 5 patienter. Fagudvalget vurderer, at det for disse ikke er meningsfyldt at evaluere ORR. For de resterende 6 tumortyper repræsenteret ved minimum 5 patienter (6 – 16) sås varierende ORR fra 28,6 % (kolorektalkræft, n = 7) til spytkirtelkræft (92,3 %, n = 13). Konfidensintervallerne for alle tumortyperne overlapper det samlede ORR-estimat. Datagrundlaget er derfor ikke stærkt nok til at kunne konkludere, om effekten adskiller sig signifikant mellem tumortyperne. For alle tilfælde ses dog, at ORR er væsentlig højere ved entrectinib end i placeboanalysen af den tilsvarende tumortype.

Entrectinibs værdi kan ikke kategoriseres pga. manglende komparativt data. Fagudvalget vurderer dog, at ORR er høj på tværs af voksenpopulationen. Her tages højde for, at

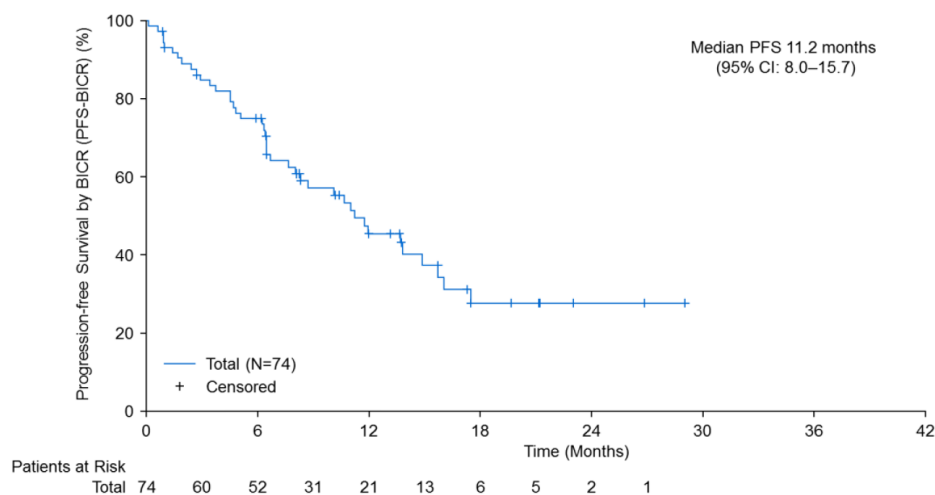


størstedelen af patienterne (ca. 80 %) tidligere har modtaget én eller flere systemiske behandlinger, og at ORR ved placebobehandling generelt ses at være tæt på 0 %. Yderligere bemærker fagudvalget, at et væsentligt antal patienter uden respons på foregående systemisk behandling udviste et objektivi respons på entrectinib (se GMI afsnit 6.1).

### Progressionsfri overlevelse

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

Median progressionsfri overlevelse for voksne patienter var 11,2 måneder [8,0; 15,7]. PFS-raten ved 12 måneder angives ikke, men kan aflæses fra kurven til ca. 45 %.



**Figur 5-3. Progressionsfri overlevelse (PFS) for NTRK-fusion-positive voksne i behandling med entrectinib med minimum 6 måneders opfølgning.**

I studiet af Rosen et al. var median PFS 9,1 måneder [4,8; 13,1], og 37 % [24; 51] var progressionsfri efter 12 måneder [19]. Disse data stammer kun fra patienter med lokalfremskreden eller metastatisk sygdom og er derfor mere sammenlignelige, end det er tilfældet for data vedr. overlevelse. Dog repræsenterer PFS-data fra Rosen et al. en aktiv behandling i førstelinje, og det kan derfor ikke anvendes til at vurdere effekten af entrectinib overfor placebo.

Ansøger har indsendt PFS-data inddelt på tumortypeniveau.



**Tabel 5-9. Median progressionsfri overlevelse (PFS) ved entrectinibbehandling fordelt per tumortype og tilsvarende median PFS-estimer fra ansøgers placeboanalyse.**

Tumorchistologi	Median PFS i måneder ved entrectinib, [95 % CI], (antal patienter)	Median PFS ved placeboanalyse [range] (antal studier)
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
Ikke-småcellet lungekræft	14,9 [4,7; IN] (13)*	1,8 [0,5; 7] (10 studier)
Kolorektalkræft	2,4 [1,0; 16] (7)	1,8 [1,68; 2,63] (10 studier)
Spytkirtelkræft	Ikke nået (7)**	Indgår ikke
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
Skjoldbruskkirtelkræft	Ikke nået (5)**	Indgår ikke
Bugspytkirtelkræft	8,0 [6,2; 17,5] (3)	1,41 [ikke relevant] (1 studie, 155 patienter)

\* Bemærk, at PFS er vurderet som samme punkttestimat som OS. Dette er også tilfældet ved opslaget i referencen, som er et posterabstract fra ESMO 2020 [17]. Dette skyldes meget få patienter og tilfældigheder.  
\*\* Data stammer fra det tidligere data cut-off brugt i Doebele et al. [13].

Generelt er PFS længere i entrectinibpopulationen end ved placeboanalysen for samtlige undersøgte tumortyper. Den absolutte forskel varierer dog fra 0,6 måneder ved kolorektalkræft til 13 måneder ved ikke-småcellet lungekræft.

Ved kræft i bugspytkirtlen er antallet af patienter så få, at en sammenligning ikke er meningsfuld.

Samlet set kan entrectinibs foreløbige værdi for effektmålet PFS ikke kategoriseres grundet manglende komparativt data. Den naive sammenstilling med patienterne i Rosen et al. viser en absolut forskel på ca. 2 måneder, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel. PFS i Rosen et al. er dog angivet for førstelinje-kemoterapi. Fagudvalget bemærker, at data på enkelttumorniveau tyder på en længere PFS ved entrectinib end ved placebo for tilsvarende tumortype. Data fra GMI-analysen støtter yderligere op om en forlænget PFS (se afsnit 6.1 om GMI). Derfor vurderer fagudvalget, at resultaterne tyder på, at PFS ved entrectinibbehandling sandsynligvis er længere end ved placebobehandling.

#### Uønskede hændelser

Ansøger har indsendt en opgørelse over uønskede hændelser af grad 3-5. Fagudvalget havde efterspurgt en opgørelse over uønskede hændelser af grad 3-4. Dette findes dog ikke i publikationer, EMAs SmPc eller EPAR, og derfor tager fagudvalget i stedet udgangspunkt i opgørelserne, der inkluderer grad 5.

I populationen med påvist NTRK-fusion (n = 68) oplevede 73,5 % minimum 1 uønsket hændelse af grad 3-5, og uønskede hændelser var årsag til behandlingsstop i 13,2 % af



patienterne. De mest almindelige uønskede hændelser af grad 3-5 var anæmi (19,1 %), vægtøgning (13,2 %), træthed (11,8 %), hypoxi (7,4 %), dyspnø (5,9 %) og lungebetændelse (5,9 %). 6 patienter (8,8 %) døde som følge af uønskede hændelser. Ingen af disse blev dog vurderet at være behandlingsrelaterede.

Den samlede profil for uønskede hændelser var ikke væsentlig forskellig i den samlede sikkerhedspopulation, selvom der generelt blev rapporteret om lidt færre uønskede hændelser af grad 3-5 (61,5 %) og en lidt mindre andel af patienter, der måtte stoppe behandlingen grundet uønskede hændelser (9,1 %).

Samlet set var de uønskede hændelser håndterbare ved hjælp af dosisreduktion (26 %) eller pausering (45,9 %).

Den kliniske værdi af entrectinib ift. placebo kan ikke kategoriseres på baggrund af det forhåndenværende data.

Fagudvalget vurderer dog, at entrectinib sandsynligvis er forbundet med flere uønskede hændelser end placebo. Fagudvalget bemærker dog, at resultaterne reflekterer akkumulation over en lang behandlingsperiode. Samlet set vurderer fagudvalget, at de uønskede hændelser forbundet med entrectinib er håndterbare.

### **CNS-progression**

CNS-progression blev i protokollen defineret som et mindre vigtigt effektmål, hvorfor det ikke fremgår i den samlede oversigt over effektmålene (Tabel 5-5). Fagudvalget har alligevel fundet det relevant at beskrive disse data, da CNS-progression medfører betydelig morbiditet og forkortet overlevelse.

Ansøger har indsendt data for CNS-progression på baggrund af den opdaterede effektanalyse (n = 74). I denne population oplevede 36,5 % CNS-progression og med en median tid til CNS-progression på 16,8 måneder. Der er dog en væsentlig usikkerhed omkring medianen, da patienter uden CNS-metastaser ved studiets start ikke blev undersøgt for dette hver 8. uge.

Effekten på diagnosticerede CNS-metastaser ved studiestart er undersøgt i en opdateret analyse præsenteret ved ESMO 2020 [21]. Ud af 74 patienter havde 16 CNS-metastaser ved behandlingsstart, og 8 af disse havde målbare læsioner. Patienterne med målbare CNS-læsioner ved behandlingsstart havde en samlet mediantid til CNS-progression på 10,1 måneder.

Fagudvalget vurderer, at de tilgængelige data for effekt på CNS-metastaser ikke indikerer, at der skulle være en dårligere effekt af entrectinib på CNS-metastaser end på metastaser generelt.



### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Værdien af entrectinib overfor placebo til behandling af voksne med NTRK-genfusion-positiv kræft **kan ikke kategoriseres**. Dette skyldes mangel på et komparativt datagrundlag.

Fagudvalget bemærker dog, at evidensen, trods manglende komparativt data, indikerer, at entrectinib er mere effektivt og forbundet med flere uønskede hændelser end placebo. Samlet vurderer fagudvalget, at entrectinib kan være en god behandlingsmulighed for en række kræftformer hos voksne, der ikke har andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder. Dette er baseret på:

- Høj ORR og lang PFS, særligt når man tager i betragtning, at det er patienter, der i forvejen har modtaget tidligere systemiske behandlingslinjer og ikke har andre behandlingsmuligheder.
- Data, som indikerer, at entrectinib også har en effekt på eventuelle CNS-metastaser.
- Data, som indikerer, at entrectinib er mere effektivt, end den behandling patienterne modtog i linjen umiddelbart inden behandling med entrectinib (se afsnit 6.1).
- Håndterbare bivirkninger i en population, der er behandlet i forholdsvis lang tid.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

### 5.2.1 Litteratur

Entrectinibs effekt og sikkerhed er undersøgt i et klinisk studie, der inkluderer børn (STARTRK-NG). Dette er et enkeltarmet basket trial, der inkluderer børn med fusions-positiv (NTRK, ALK eller ROS1) kræft (se Tabel 12-4. Oversigt over STARTRK-NG. Tabel 12-4). Studiet er delt i flere faser inklusive en dosisescalation og dosisekspansion. I dosisescalationen indgår børn uden fusions-positiv kræft (13/16). I vurderingerne af entrectinibs effekt på ORR indgår kun 8 patienter med bekræftet NTRK-fusion. Alle patienter, der har modtaget minimum én dosis entrectinib, medtages i sikkerhedsanalyserne (32 patienter). Disse data fremgår af EMAs EPAR [14]. Ansøger har herudover indsendt et konferenceabstract, der beskriver data for ORR i subpopulationen med CNS-tumorer (alle fusionstyper) [22].

Der findes intet sammenligningsgrundlag for entrectinibs effekt i børn. Studierne, der blev anvendt som supplerende information ved de voksne patienter, indeholder ingen eller meget få børn, og de indgår derfor ikke i gennemgangen her.

### 5.2.2 Databehandling og analyse

I effektanalyserne tages kun udgangspunkt i data rapporteret i EMAs EPAR og SmPC.



### 5.2.3 Evidensens kvalitet

Datagrundlaget for klinisk spørgsmål 2 er yderst sparsomt. Der gælder de samme forbehold som ved klinisk spørgsmål 1 (afsnit 5.1.3). Derudover indgår der i alt kun 32 patienter under 18 år i de kliniske studier med entrectinib, og kun 8 af disse har NTRK-fusion-positiv kræft [15], hvorved de samlede effektmål skal vurderes på baggrund af data fra 8 patienter.

Samlet vurderer fagudvalget, at evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

### 5.2.4 Effektestimater og kategorier

Ansøger har kun indsendt data for effektmålene objektiv responsrate samt uønskede hændelser. Der findes intet sammenligningsgrundlag for patienter under 18 år. De indsendte effektestimater fremgår af tabellen nedenfor (Tabel 5-10). Herudover fremgår kategorierne og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 2. Samlet set kan effekten ikke kategoriseres og den samlede evidenskvalitet er meget lav.



**Table 5-10. Resultater for klinisk spørgsmål 2**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Entrectinib	Supplerende sammenligningsdata*	Værdi for effektmålet
			Estimat [95 % CI]	Inget sammenligningsgrundlag	
Overlevelse	Median OS i antal måneder (MKRF: 3 måneder)	Kritisk	Ingen data		Kan ikke kategoriseres
	OS-rate ved 24 måneder (MKRF: 5 %)		Ingen data		
	Andel patienter med komplet patologisk respons (MKRF: 5 %)		Ingen data		
Livskvalitet	Forskel i gennemsnitlig ændring i EORTC-QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Kritisk	Ingen data		Kan ikke kategoriseres
Objektiv responsrate	Samlet ORR for hele den voksne patientpopulation (MKRF: narrativ vurdering)	Vigtig	87,5 % [ikke angivet]		Kan ikke kategoriseres
Progressionsfri overlevelse	Median PFS (MKRF: 3 måneder)	Vigtig	Ingen data		Kan ikke kategoriseres





Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Entrectinib	Supplerende sammenligningsdata*	Værdi for effektmålet
			Estimat [95 % CI]	Inget sammenligningsgrundlag	
Uønskede hændelser	Andel patienter med én eller flere uønskede hændelser grad 3-4 (MKRF: 5 %-point)  Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser	Vigtig	65,6 %		Kan ikke kategoriseres
<b>Konklusion</b>					
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget finder dog ikke nogen grund til at antage, at effekten af entrectinib på børn mellem 12 og 18 år skulle afvige betydeligt fra effekten på voksne generelt, i hvert fald ikke i negativ retning			
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav			



### **Overlevelse**

Ansøger angiver, at der ikke findes data for overlevelse hos børn. Fagudvalget kan derfor ikke tage stilling til dette effektmål.

### **Livskvalitet**

Ansøger angiver, at der ikke findes data for livskvalitet hos børn. Fagudvalget kan derfor ikke tage stilling til dette effektmål.

### **Objektiv responsrate**

Samlet set er der rapporteret data for 8 patienter med NTRK-fusion-positiv kræft. Af disse oplevede 7 patienter et respons fordelt som 5 komplet respons og 2 partiel respons. Den sidste patient oplevede progressiv sygdom.

Fagudvalget bemærker, at ORR hos børn er høj. Effekten kan dog ikke kategoriseres pga. manglende komparator og det minimale antal patienter.

### **Progressionsfri overlevelse**

Ansøger angiver, at der ikke findes data for PFS. I stedet har ansøger indsendt data fra STARTRK-NG, som baserer sig på børn med 'fusions-positiv kræft', hvilket dækker over NTRK-, ROS1- eller ALK-fusion og kan derfor ikke anvendes til at vurdere effekten af entrectinib på NTRK-fusion-positiv kræft. Fagudvalget kan derfor ikke tage stilling til dette effektmål.

### **Uønskede hændelser**

Ansøger har indsendt data fra hele sikkerhedspopulationen, dvs. alle børn, der har modtaget minimum en dosis entrectinib. Den samlede sikkerhedspopulation for børn indeholder 32 patienter ved det seneste data cut-off [14,15]. Opgørelserne indeholder uønskede hændelser af grad 3-5. Derudover angiver ansøger, at 7 ud af de 32 børn var mellem 12 og 18 år. Fagudvalget har taget udgangspunkt i den samlede sikkerhedspopulation for børn, da data ikke er opdelt efter NTRK-, ROS1- og ALK-fusioner. I den samlede sikkerhedspopulation for børn oplevede 65,6 % af patienterne minimum 1 uønsket hændelse af grad 3-5, og uønskede hændelser var årsag til behandlingsstop hos 9,4 % af patienterne. Der var ingen dødsfald med relation til uønskede hændelser.

Hændelsesprofilen afviger på nogle områder fra voksenpopulationen, idet neutropeni (28,1 % / 9 patienter), vægtøgning (21,9 % / 7 patienter), knoglefraktur (12,5% / 4 patienter) og hovedpine (6,3 % / 2 patienter) var hyppigere repræsenteret hos børn.

Knoglefrakturerne opstod uden eller efter minimalt traume. Der var oftest tale om hoftenære- og underekstremitetsfrakturer [14].

Samlet set var de uønskede hændelser håndterbare ved hjælp af dosisreduktion (34,4 %) eller pausering (46,9 %).



Den kliniske værdi af entrectinib ift. placebo kan ikke kategoriseres på baggrund af det foreliggende data.

Fagudvalget vurderer dog, at entrectinib sandsynligvis er forbundet med flere uønskede hændelser end placebo. Fagudvalget bemærker dog, at de grad 3-4-hændelser, som er forbundet med behandling med entrectinib, generelt er håndterbare.

### 5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Værdien af entrectinib overfor placebo til behandling af børn med NTRK-genfusion-positiv kræft **kan ikke kategoriseres**. Dette skyldes, at datagrundlaget er yderst sparsomt. Der er ikke data for de kritiske effektmål, overlevelse og livskvalitet, eller det vigtige effektmål, progressionsfri overlevelse, samt meget begrænsede data for effektmålene, objektiv responsrate og uønskede hændelser. Derudover er der intet komparativt datagrundlag.

Fagudvalget bemærker dog, at der ikke er nogen grund til at antage, at effekten af entrectinib i børn mellem 12 og 18 år skulle afvige betydeligt fra effekten i voksne generelt, i hvert fald ikke i negativ retning. Dette underbygges af, at 7 ud af de 8 behandlede børn med NTRK-fusion-positiv kræft oplevede et objektivt respons.

## 6. Andre overvejelser

### 6.1 Growth modulation index

Fagudvalget har, i forventning om manglende komparativt data, i protokollen bedt ansøger indsende data for growth modulation index (GMI). GMI er en 'før-og-efter' *intra-patient*-analyse, som beskriver ratioen imellem patienternes tid til progression (TTP) på entrectinib og patienternes TTP på den behandling, de modtog umiddelbart inden (forskellige præparater fra patient til patient). Analysen fortæller således kun noget om entrectinibs antineoplastiske effekt i relation til den forudgående behandling. Hvis TTP for interventionen er lig med TTP for den forudgående behandling, er GMI = 1. Er TTP længere for interventionen end for den forudgående behandling, vil GMI være > 1 og omvendt. I litteraturen er en GMI-ratio på 1,33 fremhævet som en meningsfuld om end arbitrær tærskelværdi. GMI er et relativt effektmål, så en GMI på 1,33 kan både dække over f.eks. en median PFS-gevinst på 3,3 måneder (hvis TTP på forudgående behandling var 10 måneder) eller 0,3 måneder (hvis TTP på den forudgående behandling var 1 måned). GMI skal fortolkes i lyset af, at TTP som hovedregel vil være kortere i senere behandlingslinjer sammenlignet med tidligere behandlingslinjer.





[REDACTED]

[REDACTED]

## 6.2 Screening for NTRK-fusion

Der findes internationalt en række foreslåede strategier, for hvordan screening for NTRK-fusioner bør foregå [23,24]. Ansøger har også redegjort for mulige strategier, bl.a. de igangværende *next generation sequencing* (NGS) analyser og eventuelt *whole genome sequencing* under National Genom Center vil kunne diagnosticere hovedparten af relevante patienter.

Fagudvalget vurderer, at følgende er en hensigtsmæssig fremgangsmåde til at teste for NTRK-fusioner i danske patienter:

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

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

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

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



For yderligere overvejelser vedr. screeningsmetodik henvises der til Bilag 2: Screening for NTRK-fusion.

## 7. Fagudvalgets samlede konklusion

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

Fagudvalget finder det sandsynligt, på baggrund af datagrundlaget for voksne, at entrectinib har en klinisk relevant effekt i en række kræfttyper, hvor patienterne ikke vil have andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder. Forekomsten af uønskede hændelser er lav, og hændelserne er håndterbare. Konklusionen er hovedsageligt baseret på:

- Høje objektive responsrater og lang PFS, særligt når man tager i betragtning, at det er patienter, der i forvejen har modtaget tidligere systemiske behandlingslinjer og ikke har andre behandlingsmuligheder.
- Data, som indikerer, at entrectinib også har en effekt på eventuelle CNS-metastaser.
- Data, som indikerer, at entrectinib er mere effektivt, end den behandling patienterne modtog i linjen umiddelbart inden behandling med entrectinib.
- Håndterbare bivirkninger i en population, der er behandlet i forholdsvis lang tid.

Datagrundlaget for børn er yderst sparsomt (8 patienter), og effekten til denne gruppe kan ikke vurderes selvstændigt. Fagudvalget finder dog ikke grund til at antage, at effekten af entrectinib i børn mellem 12 og 18 år afviger betydeligt fra effekten i voksne, i hvert fald ikke i en negativ retning.

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

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

## 8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en behandlingsvejledning.



## 9. Referencer

1. Weinberg RA. *Biology of the Cancer*. Garland Science. 2014.
2. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000.
3. Sundhedsdatastyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark. Cancerregisteret 2017 [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/cancerregisteret>
4. Sundhedsstyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark. 2018;1–84.
5. Chetty R. Neurotrophic tropomyosin or tyrosine receptor kinase (NTRK) genes. *J Clin Pathol*. 2019;72(3):187–90.
6. Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature*. 1986;319(6056):743–8.
7. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, Ku N, Tuch BB, Ebata K, et al. A Next-Generation TRK Kinase Inhibitor Overcomes Acquired Resistance to Prior TRK Kinase Inhibition in Patients with TRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Cancer Discov*. 2017;7(9):963–72.
8. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(12):731–47.
9. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol*. 2018;(2):1–20.
10. Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, Gil-Bazo I, Russo A, Passiglia F, et al. Entrectinib: A potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(11):1493–500.
11. Lin JJ, Shaw AT. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017.
12. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). ECOG performance status [internet]. ECOG Performance Status. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); 2018. Tilgængelig fra: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
13. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):271–82.
14. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use. Rozlytrek CHMP assessment report. Ema. 2020.
15. European Medicines Agency. Rozlytrek SmPC. Ema. 2020.
16. Patel M, Siena S, Demetri G, Doebele R, Chae Y, Conkling P, et al. O-3 Efficacy and safety of entrectinib in NTRK fusion-positive gastrointestinal cancers: Updated integrated analysis of three clinical trials (STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001). *Ann Oncol*. 2020;31:232–3.
17. Drilon A, Paz-Ares L, Doebele RC, Farago AF, Liu S V, Chawla SP, et al. 543P Entrectinib in NTRK fusion-positive NSCLC: Updated integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Ann Oncol*. 2020;31:S474–5.
18. Conley AP, Demetri GD, Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Cassier P, et al. 539P Patient-reported outcomes (PROs) from patients (Pts) with NTRK fusion-positive (NTRK-fp) solid tumours receiving entrectinib in the global phase II STARTRK-2 study. *Ann Oncol*. 2020;31:S471–2.
19. Rosen EY, Goldman DA, Hechtman JF, Benayed R, Schram AM, Cocco E, et al. Trk fusions are enriched in cancers with uncommon histologies and the absence of canonical driver mutations. *Clin Cancer Res*. 2020;26(7):1624–32.
20. Tuxen IV, Rohrberg KS, Oestrup O, Ahlborn LB, Schmidt AY, Spanggaard I, et al. Copenhagen Prospective Personalized Oncology (CoPPO)-Clinical Utility of Using



- Molecular Profiling to Select Patients to Phase I Trials. *Clin Cancer Res.* 2019;25(4):1239–47.
21. John T, Chiu C, Cho BC, Fakih M, Farago AF, Demetri GD, et al. 3640 - Intracranial efficacy of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumours and baseline CNS metastases. *Ann Oncol.* 2020;31(suppl\_4):s396–408.
  22. Robinson GW, Gajjar AJ, Gauvain KM, Basu EM, Macy ME, Maese LD, et al. Phase 1/1B trial to assess the activity of entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including central nervous system (CNS) tumors. *J Clin Oncol.* 2019;37(15\_suppl):10009.
  23. Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol.* 2019;
  24. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2019;30(9):1417–27.
  25. Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Annals of Oncology.* 2019.
  26. Hsiao SJ, Zehir A, Sireci AN, Aisner DL. Detection of Tumor NTRK Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy. *Journal of Molecular Diagnostics.* 2019.



# 10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende tværgående kræftlægemidler

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lars Henrik Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Medlemmer	Udpeget af
Morten Ladekarl <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Nordjylland
<i>Deltager ikke</i>	Region Nordjylland
Anni Ravnsbæk Jensen <i>Ledende overlæge</i>	Region Midtjylland
Pernille Wendtland <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Karin Holmskov Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Eckhard Schomerus <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Karen Julie Gehl <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Martin Højgaard <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Lisa Sengeløv <i>Ledende overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Troels K. Bergmann <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	DSKF
Torben Steiniche <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Dansk Patologiselskab





## Sammensætning af fagudvalg

Karsten Nielsen <i>Overlæge, lektor, dr.med.</i>	Dansk Patologiselskab
Simone Møller Hede <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Diana Kristensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 27-29, 3.th.  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



# 11. Versionslog

## Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	27. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet



## 12. Bilag

### Bilag 1: Studiekarakteristika for de inkluderede studier

ALKA-372-001 er et 'first-in-human' dosiseskalationsstudie med det formål at bestemme sikkerhed, farmakokinetik og anbefalet dosis af entrectinib til patienter med fusions-positiv (NTRK, ALK eller ROS1) kræft.

**Tabel 12-1. Studiekarakteristika for ALKA-372-001**

<b>Studie</b>	<b>ALKA-372-001</b>
<b>(NCT-nummer)</b>	<b>(Ikke registreret NCT- EudraCT nr: 2012-000148-88)</b>
<b>Fase og studietype</b>	Fase I, first-in-human, dosiseskalation.
<b>Patientgruppe (n)</b>	Voksne (61, heraf 1 med NTRK-fusion og > 6 måneders opfølgning).
<b>Beskrivelse</b>	Bestemmelse af sikkerhed, farmakokinetik og anbefalet dosis af entrectinib i patienter med faste tumorer med NTRK-, ALK- eller ROS1-fusioner.
<b>Start- og slutdato</b>	Ingen information.
<b>Primært effektmål</b>	Første cyklus dosisbegrænsende toksicitet og maksimalt tolereret dosis.
<b>Behandlingsregime</b>	Patienter modtog entrectinib efter tre forskellige doseringsregimer:  A (n = 19): 100, 200, 400, 800, 1200 eller 1600 mg/m <sup>2</sup> én gang dagligt i fire dage, derefter tre dage uden. Skemaet køres 3 gange, derefter 7 dages pause.  B (n = 32): 200, 400 mg/m <sup>2</sup> eller 600 mg én gang dagligt i 4 ugers cyklus.  C (n = 6): 400 eller 800 mg/m <sup>2</sup> én gang dagligt i 4 dage, derefter 3 dage uden i 4 ugers cyklus.



Studie (NCT-nummer)	ALKA-372-001 (Ikke registreret NCT- EudraCT nr: 2012-000148-88)
<b>Vigtigste inklusionskriterier</b>	<p>Histologisk eller cytologisk bekræftet lokalt avanceret eller metastatisk solid tumor med molekylær ændring i NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1 eller ALK.</p> <p>Ikke flere tilgængelige, acceptable standardbehandlingsmuligheder.</p> <p>Tidligere systemisk behandling tilladt (fra senere protokoltilføjelse, dog ikke tidligere TRK-targeteret behandling).</p> <p>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) ≤ 2.</p> <p>Acceptabel hæmatologisk status, lever- og nyrefunktion.</p> <p>Ingen akutte bivirkninger af grad 2 eller højere ifølge National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 4.03.</p> <p>Voksne (18 år eller ældre).</p> <p>Minimum 3 måneders forventet restlevetid.</p> <p>Kontrolleret asymptomatisk CNS-sygdom var tilladt.</p>
<b>Eksklusionskriterier</b>	<p>Parallel deltagelse i andre kliniske studier.</p> <p>Aktiv sekundær kræftsygdom.</p> <p>Kendte sygdomme i hjerte/kredsløb.</p> <p>Forlænget QTc-interval.</p> <p>Aktive infektioner.</p> <p>Gastrointestinal sygdom, der kan påvirke lægemiddelabsorptionen.</p> <p>Kendt lungesygdom eller tidligere tyrosinkinasehæmmer-induceret lungeinflammation.</p> <p>Større kirurgiske indgreb inden for de seneste 4 uger.</p>

STARTRK-1 er et fase I-studie med det formål at bestemme sikkerhed, farmakokinetik og anbefalet dosis af entrectinib til patienter med fusions-positiv (NTRK, ALK eller ROS1) kræft.

**Tabel 12-2. Studiekarakteristika for STARTRK-1**

Studie (NCT-nummer)	STARTRK-1 (NCT02097810)
<b>Fase og studietype</b>	Fase I, single-arm, dosiseskalation og dosisekspansion.



<b>Studie (NCT-nummer)</b>	<b>STARTRK-1 (NCT02097810)</b>
<b>Patientgruppe (n)</b>	Voksne (83, heraf 2* med NTRK-fusion og > 6 måneders opfølgning).
<b>Beskrivelse</b>	Bestemmelse af sikkerhed, farmakokinetik og anbefalet dosis af entrectinib i patienter med faste tumorer med NTRK-, ALK eller ROS1-fusioner.
<b>Start- og slutdato</b>	28. juli 2014 – 2. juni 2020.
<b>Primært effektmål</b>	Dosisbegrænsende toksicitet. Maximalt tolererede dosis. Anbefalet dosis til fase 2. Objektiv responsrate i dosisekspansionskohorten.
<b>Behandlingsregime</b>	Patienter modtog entrectinib oralt én gang dagligt i cykler af 28 dage.
<b>Vigtigste inklusionskriterier</b>	Histologisk eller cytologisk bekræftet lokalt avanceret eller metastatisk solid tumor med molekyllær ændring i NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, eller ALK. Målbart sygdom ifølge RECIST version 1.1. Tidligere strålebehandling og systemisk behandling tilladt. Patienter med kontrolleret og asymptomatisk CNS-sygdom tilladt. Ingen akutte bivirkninger af grad 2 eller højere ifølge National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 4.03. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) ≤ 2. Voksne (18 år eller ældre). Minimum 3 måneders forventet restlevetid.
<b>Eksklusionskriterier</b>	Nuværende deltagelse i et andet klinisk forsøg. Tidligere behandling med entrectinib. Forlænget QTc-interval. Aktive infektioner. Gastrointestinal sygdom, der kan påvirke lægemiddellabsorptionen. Kendt lungen sygdom eller tidligere tyrosinkinasehæmmer-induceret lungeinflammation. Perifer neuropati ≥ Grad 2.



\*Bemærk, der er en uoverensstemmelse mellem ansøgers angivelse og EMAs EPAR mht. antallet af patienter med NTRK-fusion af > 6 måneders opfølgning. I ansøgningen er angivet 4, mens EMAs EPAR angiver 2 [14]. Her er taget udgangspunkt i EPARen.

STARTRK-2 er et fase II-studie, med det formål at bestemme effekt og sikkerhed af entrectinib til patienter med lokalt avanceret eller metastatisk fusions-positiv (NTRK, ALK eller ROS1) kræft.

**Tabel 12-3. Studiekarakteristika for STARTRK-2**

Studie (NCT-nummer)	STARTRK-2 (NCT02568267)
Fase og studietype	Fase II, open label, enkelt-arm, basket-trial.
Patientgruppe (n)	Voksne (335, heraf 71* med NTRK-fusion og > 6 måneders opfølgning).
Beskrivelse	Bestemmelse af sikkerhed, farmakokinetik og anbefalet dosis af entrectinib i patienter med faste tumorer med NTRK-, ALK- eller ROS1-fusioner.
Start- og slutdato	19. november 2015 – 2. december 2024 (estimeret slutdato).
Primært effektmål	Objektiv responsrate (ORR).
Behandlingsregime	Patienter modtog entrectinib oralt, 600 mg én gang dagligt i cykler af 28 dage.
Vigtigste inklusionskriterier	Histologisk eller cytologisk bekræftet lokalt avanceret eller metastatisk solid tumor med molekylær ændring i NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1 eller ALK.  Målbar sygdom ifølge RECIST version 1.1.  Tidligere strålebehandling og systemisk behandling tilladt.  Patienter med kontrolleret og asymptomatisk CNS-sygdom tilladt.  Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) ≤ 2.  Voksne (18 år eller ældre).  Minimum 4 ugers forventet restlevetid.  Tidligere systemisk antineoplastisk behandling er tilladt, hvis behandlingen er afsluttet minimum 2 uger (små molekyler) eller 4 uger (antistoffer) før entrectinibbehandling.  Tilstrækkelig leverfunktion.



Studie (NCT-nummer)	STARTRK-2 (NCT02568267)
<b>Eksklusionskriterier</b>	Tidligere kræft, der kan påvirke bestemmelsen af sikkerhed eller effekt af entrectinib.  Ufuldstændig restitution efter operation.  Enhver anden tilstand i de foregående 3 måneder, der vil kunne påvirke bestemmelsen af sikkerhed eller effekt af entrectinib.  Forlænget QTc-interval.  Aktive infektioner.  Gastrointestinal sygdom, der kan påvirke lægemiddelabsorptionen.  Kendt lungesygdom eller tidligere tyrosinkinasehæmmer-induceret lungeinflammation.  Perifer neuropati $\geq$ Grad 2.

\*Bemærk, der er en uoverensstemmelse mellem ansøgers angivelse og EMAs EPAR mht. antallet af patienter med NTRK-fusion af > 6 måneders opfølgning. I ansøgningen er angivet 69, mens EMAs EPAR angiver 71 [14]. Her er taget udgangspunkt i EPARen.

STARTRK-NG er et singlearm-studie, basket trial, der inkluderer børn med fusions-positiv (NTRK, ALK eller ROS1) kræft. Studiet er delt i flere faser inklusive en dosiseskalation og dosisekspansion. I dosiseskalationen indgår børn uden fusions-positiv kræft (13/16). I vurderingerne af entrectinibs effekt medtages kun populationen med bekræftet NTRK-fusion.

**Tabel 12-4. Oversigt over STARTRK-NG.**

Studie (NCT-nummer)	STARTRK-NG (NCT02650401)
<b>Fase og studietype</b>	Fase I-II, open label, enkelt-arm, basket-trial. Dosiseskalation og dosisekspansion.
<b>Patientgruppe (n)</b>	Børn med fusions-positive solide tumorer, inklusive primære CNS-tumorer (32, heraf 8* med NTRK-fusion).
<b>Beskrivelse</b>	Bestemmelse af sikkerhed, farmakokinetik og anbefalet dosis af entrectinib i børn med faste tumorer med NTRK-, ALK eller ROS1-fusioner.
<b>Start- og slutdato</b>	3. maj 2016 – 30. august 2029 (estimeret slutdato).
<b>Primært effektmål</b>	Maksimalt tolereret dosis.  Anbefalet dosis til fase II-forsøg med forskellige formuleringer.  Objektiv responsrate (ORR).



<b>Studie (NCT-nummer)</b>	<b>STARTRK-NG (NCT02650401)</b>
<b>Behandlingsregime</b>	Patienter modtog entrectinib oralt i flere forskellige formuleringer og doser.
<b>Vigtigste inklusionskriterier</b>	<p>Recidiverende solid tumor, ikke nødvendigvis fusionspositiv (for doseskalationen).</p> <p>Histologisk eller cytologisk bekræftet lokalt avanceret eller metastatisk solid tumor inklusive primær CNS-tumor med molekylær ændring i NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1 eller ALK for doseeksponeringen.</p> <p>Målbart sygdom ifølge RECIST version 1.1. eller RANO for CNS-tumorer.</p> <p>Lokalt avanceret eller metastatisk tumor, hvor der ikke findes andre tilfredsstillende behandlingsalternativer, eller hvor operation ville resultere i svær morbiditet.</p> <p>Patienter med kontrolleret og asymptomatisk CNS-sygdom tilladt.</p> <p>Lansky eller Karnovsky score <math>\geq 60</math> % samt minimum 4 ugers forventet restlevetid.</p> <p>Børn (18 år eller yngre).</p> <p>Tilstrækkelig organfunktion.</p>
<b>Eksklusionskriterier</b>	<p>Anden eksperimentel behandling.</p> <p>Kendt medfødt forlænget QT-syndrom.</p> <p>Kendte medfødte knoglesygdomme.</p> <p>Tidligere modtaget behandling med eksperimentel TRK eller ROS1-hæmmer.</p> <p>Ufuldstændig restitution efter operation.</p> <p>Aktive infektioner.</p> <p>Gastrointestinal sygdom, der kan påvirke lægemiddelabsorptionen.</p> <p>Behandling med antiepileptika med enzyminducerende effekt inden for de sidste 14 dage før entrectinibdosering.</p>





## Bilag 2: Screening for NTRK-fusion.

NTRK-fusioner opstår ved større kromosomale forandringer, som resulterer i at 3'-enden af NTRK-genet fusioneres med 5'-enden af en fusionspartner. 5'-enden af NTRK-genet koder for ligandbindingsdomænet, og når dette erstattes af 5'-enden af fusionspartneren, kan en konstitutiv aktiv TRK-receptor opstå, der signalerer uafhængigt af ligandbinding [25]. Der kendes mere end 80 forskellige NTRK-fusionspartnere, og forskellige fusionspartnere er kendt for henholdsvis NTRK1/2/3 [25,26].

NTRK-fusioner kan detekteres ved at teste DNA, mRNA eller protein fra en vævsprøve og kan detekteres ved en række forskellige metoder, herunder *fluorescence in situ hybridization* (FISH), *next generation sequencing* (NGS), immunohistokemi (IHC) og *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (dog kun ved kendt fusionspartner og breakpoint). Metoderne adskiller sig fra hinanden i følsomhed/detektniveau, tilgængelighed og pris, se nærmere herom i [25].

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

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

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