



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2023028963

Datum 27 juli 2023
Betreft Pakketadvies NTRK-remmers

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2023028963

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) als monotherapie voor de behandeling van volwassenen en kinderen (*entrectinib: van 12 jaar en ouder*) met lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren die een neurotrofe tyrosinereceptorkinase (NTRK)-genfusie vertonen en die hebben gefaald op de standaardbehandeling(en) of waarbij geen standaardbehandeling bestaat of geïndiceerd is. Aanleiding voor deze beoordeling vormt de plaatsing van deze middelen in de voorwaardelijke toelating (VT) weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals.

Het Zorginstituut adviseert u om entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) voor de genoemde indicatie in het basispakket op te nemen. Wij lichten hieronder onze bevindingen en eindconclusie nader toe.

Aanleiding

Entrectinib en larotrectinib behoren tot de tumoragnostische geneesmiddelen: ze zijn werkzaam bij solide tumoren met een (NTRK)-genfusie ongeacht de histologie van deze tumoren en ongeacht de plaats in het lichaam. Larotrectinib is op 28 augustus 2019 in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst. Over de opname van entrectinib in het pakket is door de zorgverzekeraars advies gevraagd aan het Zorginstituut.

De middelen werden door de medisch specialisten als veelbelovend gezien, maar het beoordelingskader van het Zorginstituut was op dat moment nog niet toereikend voor tumoragnostische geneesmiddelen, waardoor nog niet kon worden vastgesteld of deze middelen voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Om patiënten toch toegang te geven zijn de twee geneesmiddelen vanaf 1 oktober 2021 tot 1 januari 2025 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket.

Voor deze voorwaardelijke toelating is het beleidskader voor de VT weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals specifiek voor tumoragnostische geneesmiddelen verruimd in 2021. Dit houdt in dat er een fase plaatsvindt (fase 1) voorafgaand aan het reguliere traject (fase 2) van de voorwaardelijke toelating, waarin het ontwikkelen van een passende onderzoeksmethodiek en bijbehorend beoordelingskader door het Zorginstituut centraal stond. Daarnaast vond in deze fase dataverzameling plaats van Nederlandse patiënten die behandeld worden met de betreffende geneesmiddelen via het DRUG Access platform (DAP).

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
27 juli 2023

Onze referentie
2023028963

Inmiddels is het beoordelingskader *Stand van Wetenschap en Praktijk 2023* geactualiseerd. Ook is er een module ontwikkeld die kan worden toegepast bij de voorliggende beoordeling: *Module beoordeling SWP voor tumoragnostische geneesmiddelen en voor andere oncologische geneesmiddelen die uitsluitend in enkelarmige studies zijn onderzocht*.

Het Zorginstituut is voor de beoordeling geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de weging van de wetenschappelijke gegevens. Ook zijn belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Integrale weging pakketcriteria

Therapeutische waarde

De effectiviteit en veiligheid van larotrectinib en entrectinib bij patiënten met solide tumoren met NTRK-genfusie is onderzocht in verschillende, enkelarmige studies. Omdat er alleen enkelarmige studies zijn uitgevoerd en er geen historisch controlecohort bestaat om de data mee te vergelijken, is een absoluut of relatief verschil in progressievrije of algehele overleving ten opzichte van best ondersteunende zorg niet te bepalen. Uit gepoolde analyses blijkt dat het algehele responspercentage (ORR) in combinatie met de duur van respons (DoR) voor beide NTRK-remmers ruimschoots voldoet aan de door de beroepsgroep (commissie BOM) opgestelde klinische relevantiegrenzen (ORR >40% en DoR >4 maanden). Er stopten weinig patiënten voortijdig met de behandeling met een NTRK-remmer, hetgeen erop duidt dat de behandeling, goed verdragen wordt.

Het Zorginstituut concludeert op basis van bovenstaande dat larotrectinib en entrectinib voor de geregistreerde indicaties voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Omdat larotrectinib en entrectinib niet direct met elkaar zijn vergeleken, kunnen er geen harde conclusies worden getrokken over verschillen in gunstige en/of ongunstige effecten tussen beide middelen. Het is aan de behandelaar om te bepalen welke NTRK-remmer geschikt is voor een individuele patiënt.

Budgetimpactanalyse

Op basis van een consensusdocument van een expertgroep uit 2020 wordt geschat dat potentieel 100-200 volwassen patiënten en 3-6 pediatrische patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling met een NTRK-remmer (1).

Daarbij dient te worden gerealiseerd dat het testlandschap nog volop in ontwikkeling is en het aantal patiënten dat in de praktijk in aanmerking komt voor behandeling met NTRK-remmers direct samenhangt met de mate waarin er op een NTRK-genfusie getest zal worden. Daarnaast zal een deel van de patiënten de

behandeling met een NTRK-remmer niet kunnen of willen ontvangen, gezien het stadium van de ziekte waarin deze behandeling wordt ingezet. Uit de voortgangsrapportage van de VT over 2022 blijkt dat er gedurende de periode van oktober 2021 tot december 2022 slechts 8 patiënten met verschillende typen solide tumoren in Nederland binnen de VT zijn behandeld met een NTRK-remmer.

De kosten per behandeling per patiënt met entrectinib of larotrectinib zijn hoog: resp. €89.441 en €100.891. De hoge behandelkosten per patiënt van (en het verschil tussen) de twee middelen wordt o.a. veroorzaakt door (het verschil in) de lange behandelduur (resp. gem. 16,49 en 18,6 maanden).

De totale meerkosten van opname van beide NTRK-remmers in het basispakket worden geschat op €5,9 miljoen tot €19,6 miljoen in het derde jaar na opname.

Farmaco-economische analyse

Het Zorginstituut heeft in deze specifieke beoordeling afgezien van een farmaco-economische analyse, omdat een onderbouwde uitspraak hierover niet mogelijk is. Dit hangt met name samen met onduidelijkheid over het testlandschap, de plaatsbepaling van de NTRK-remmer in de verschillende behandellijnen en gebrek aan data over het natuurlijke beloop van patiënten met een NTRK-genfusie.

Diagnostiek en testkosten

Het Zorginstituut heeft ervoor gekozen om een uitgebreide budgetimpactanalyse uit te voeren waarin de testkosten inzichtelijk worden gemaakt. De expertgroep schat in dat jaarlijks 25.000 volwassen en 600 pediatrische patiënten zullen worden getest op een NTRK-genfusie om een behandeling met een NTRK-remmer te kunnen ontvangen. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met de testkosten, zijn de meerkosten €36 miljoen tot €60 miljoen in het derde jaar na opname. De testkosten zijn echter niet geheel toe te schrijven aan de twee geneesmiddelen. Een deel van de patiënten wordt bv. al breed getest, zoals kinderen en patiënten met longcarcinoom. Daarnaast brengt de voor de diagnostiek ingezette RNA gebaseerde paneltest ook baten voor de maatschappij teweeg doordat op meerdere tumormarkers tegelijk wordt getest, en daarmee de meest optimale doelgerichte behandeling kan worden ingezet.

Advies

Het Zorginstituut adviseert u om entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) vanuit de VT definitief in het basispakket op te nemen als monotherapie voor de behandeling van volwassenen en kinderen (*entrectinib: van 12 jaar en ouder*) met lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren die een neurotrofe tyrosinereceptorkinase (NTRK)-genfusie vertonen en die hebben gefaald op de standaardbehandeling(en) of waarbij geen standaardbehandeling bestaat of geïndiceerd is. Er zijn geen harde conclusies mogelijk over een eventueel verschil tussen beide middelen.

In het licht van de genoemde testkosten die gepaard gaan met de inzet van de NTRK-remmers loopt, zoals bij u bekend, binnen het Zorginstituut het *Uitvoeringstraject Moleculaire Diagnostiek*. Binnen dit traject wordt gewerkt aan een raamwerk waarin de effectiviteit en plaatsbepaling van nieuwe testen samenhangen met de toegankelijkheid en implementatie in de praktijk. Daarbij is ook aandacht voor de organisatie en bekostiging van deze zorg. Het

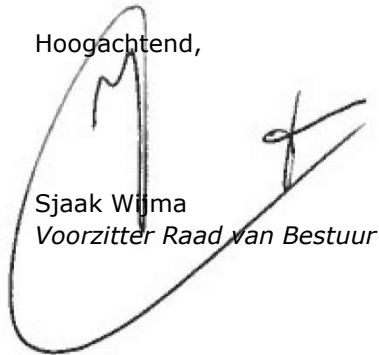
Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
27 juli 2023

Onze referentie
2023028963

uitvoeringstraject loopt tot september 2023.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
27 juli 2023

Onze referentie
2023028963

- (1) Prof. dr. J.G.J.V. Aerts PdWNMD dMPJE, Prof. dr. K. Grünberg, Prof. dr. C.M.L. van Herpen, dr. H.W. Kapiteijn, Prof. dr. M.J.L. Ligtenberg, dr. J.H.M. Merks, Prof. dr. J. Morreau, dr. M.L. Wumkes., . Consensus diagnose en behandeling van NTRK-genfusie gerelateerde solide tumoren. 2020



Farmacotherapeutisch rapport NTRK-remmers

Larotrectinib (Vitrakvi®) en entrectinib (Rozlytrek®) als monotherapie voor de behandeling van patiënten met solide tumoren die een neurotrofe tyrosinereceptorkinase (NTRK)-genfusie vertonen

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 26 juni 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2023014458
Volgnummer	2023014524
	JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. Stam mw. F. van Heesch
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

- 1.1 Aanleiding 9
- 1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

- 2.1 Vraagstelling 15
- 2.2 Zoekstrategie 18
- 2.3 Selectiecriteria 18

3 Resultaten 19

- 3.1 Resultaten literatuursearch 19
- 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19
- 3.3 Gunstige effecten interventie 20
- 3.4 Ongunstige effecten 26
- 3.5 Ervaring 29
- 3.6 Toepasbaarheid 29
- 3.7 Gebruiksgemak 30

4 Eindbeoordeling 31

- 4.1 Bespreking relevante aspecten 31
- 4.2 Eindconclusie 33

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 35

- 5.1 Oud advies 35
- 5.2 Nieuw advies 35

Bijlage 1: Zoekstrategie 37

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 39

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 43

Bijlage 5: Baseline tabel 45

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 47

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 49

Literatuur 53

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BICR	<i>Blinded Independent Review Committee</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CR	Complete respons
CSR	<i>Clinical study report</i>
CZS	Centraal zenuwstelsel
DoR	Duur van respons
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EORTC QIQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-30</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FU	Follow up
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IHC	Immuunhistochemie
KvL	Kwaliteit van leven
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
MTD	Maximaal getolereerde dosis
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
NSCLC	Niet-kleincellig longcarcinoom (<i>non-small cell lung cancer</i>)
NTRK	Neurotrofe tyrosinereceptorkinase
ORR	Algeheel responspercentage
OS	Algehele overleving (<i>overall survival</i>)
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
PFS	Progressievrije overleving (<i>progression-free survival</i>)
PR	Partiële respons
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RNA	Ribonucleïnezuur (<i>ribonucleid acid</i>)
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SWP	Stand van wetenschap en praktijk
VAS	Visuele analoge schaal
VT	Voorwaardelijke toelating
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WGS	<i>Whole Genome Sequencing</i>
WTS	<i>Whole Transcriptoom Sequencing</i>

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van larotrectinib (Vitrakvi®) en entrectinib (Rozlytrek®) als monotherapie voor de behandeling van volwassenen en kinderen (*entrectinib: van 12 jaar en ouder*) met lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren die een neurotrofe tyrosinereceptorkinase (NTRK)-genfusie vertonen en die hebben gefaald op de standaardbehandeling(en) of waarbij geen standaardbehandeling bestaat of geïndiceerd is. Larotrectinib en entrectinib zijn daarbij vergeleken met best ondersteunende zorg op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit en veiligheid van larotrectinib en entrectinib bij patiënten met solide tumoren met NTRK-genfusie is onderzocht in verschillende, enkelarmige studies. Omdat er alleen enkelarmige studies zijn uitgevoerd en er geen historisch controlecohort bestaat om de data mee te vergelijken, is een absoluut of relatief verschil in algehele overleving (OS) of progressievrije overleving (PFS) ten opzichte van best ondersteunende zorg niet te bepalen. Uit gepoolde analyses blijkt dat het algehele responspercentage (ORR) in combinatie met de duur van respons (DoR) voor beide NTRK-remmers ruimschoots voldoet aan de door de beroepsgroep (commissie BOM) opgestelde klinische relevantiegrenzen (ORR >40% en DoR >4 maanden).

Interventiegerelateerde graad 3 of meer ongunstige effecten traden op bij 13% van de patiënten die met larotrectinib waren behandeld en 38,4% van de patiënten die met entrectinib waren behandeld. Er stopten echter weinig patiënten voortijdig met de behandeling met een NTRK-remmer, hetgeen erop duidt dat de behandeling, goed verdragen wordt.

Omdat larotrectinib en entrectinib niet direct met elkaar zijn vergeleken, kunnen er geen harde conclusies worden getrokken over verschillen in gunstige en ongunstige effecten tussen larotrectinib en entrectinib. Het is aan de behandelaar om te bepalen welke NTRK-remmer geschikt is voor een individuele patiënt.

Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat larotrectinib en entrectinib een meerwaarde hebben ten opzichte van best ondersteunende zorg bij volwassen en pediatrische patiënten (*entrectinib alleen ≥ 12 jaar*) met lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren met een NTRK-genfusie die hebben gefaald op de standaardbehandeling(en) of waarbij geen standaardbehandeling bestaat of geïndiceerd is. De NTRK-remmers larotrectinib en entrectinib voldoen daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 6 juni 2023

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van de NTRK-remmers larotrectinib en entrectinib als monotherapie voor de behandeling van volwassenen en kinderen (*entrectinib: van 12 jaar en ouder*) met lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren die een NTRK-genfusie vertonen en die hebben gefaald op de standaardbehandeling(en) of waarbij geen standaardbehandeling bestaat of geïndiceerd is t.o.v. best ondersteunende zorg.

<p><i>De NTRK-remmers: Larotrectinib (Vitrakvi®) en entrectinib (Rozlytrek®)</i></p>
<p><i>Geregistreerde indicatie:</i></p> <p><u>Larotrectinib</u> Als monotherapie voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met solide tumoren die een neurotrofe tyrosinereceptorkinase (NTRK)-genfusie vertonen,</p> <ul style="list-style-type: none">• Die een ziekte hebben die lokaal gevorderd of gemetastaseerd is of waarbij de kans groot is dat chirurgische resectie leidt tot ernstige morbiditeit, en• Die geen bevredigende behandelopties hebben ^[1]. <p><u>Entrectinib</u> Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen van 12 jaar en ouder met solide tumoren die een NTRK-genfusie vertonen,</p> <ul style="list-style-type: none">• Die lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte hebben of bij wie operatieve resectie waarschijnlijk leidt tot ernstige morbiditeit, en• Die niet eerder zijn behandeld met een NTRK-remmer,• Die geen toereikende behandelopties hebben ^[2].
<p><i>Claim van de registratiehouders:</i> Larotrectinib en entrectinib hebben bij de geregistreerde indicatie een meerwaarde ten opzichte van de huidige standaardbehandeling.</p>
<p><i>Doseringsadvies:</i></p> <p><u>Larotrectinib</u> Volwassenen: capsule of drank 100 mg larotrectinib, tweemaal daags oraal, tot ziekteprogressie of totdat zich een onaanvaardbare toxiciteit voordoet. Kinderen: capsule of drank: 100 mg/m² lichaamsoppervlakte larotrectinib, tweemaal daags oraal, met een maximum van 100 mg per dosis tot ziekteprogressie of totdat zich een onaanvaardbare toxiciteit voordoet ^[1].</p> <p><u>Entrectinib</u> Volwassenen: capsule 600 mg entrectinib, eenmaal daags oraal. Kinderen van 12 jaar en ouder: 300 mg/m² lichaamsoppervlakte entrectinib, eenmaal daags oraal ^[2].</p>
<p><i>Samenstelling:</i></p> <p><u>Larotrectinib</u> Harde capsules voor oraal gebruik, 25 en 100 mg. Oplossing voor oraal of enteraal gebruik, 20 mg/ml ^[1].</p> <p><u>Entrectinib</u> Harde capsules voor oraal gebruik, 100 en 200 mg ^[2].</p>
<p><i>Werkingsmechanisme:</i> Larotrectinib en entrectinib zijn remmers van (o.a.) de tropomyosinereceptor-tyrosinekinasen TRKA, TRKB en TRKC, die worden gecodeerd door respectievelijk <i>NTRK1</i>-, <i>NTRK2</i>- en <i>NTRK3</i>-genen. Chromosomale herschikkingen van deze genen leiden tot de vorming van oncogene TRK-fusie-eiwitten. Deze resulterende nieuwe chimere oncogene eiwitten worden afwijkend tot expressie gebracht, leidend tot constitutieve kinasewerking en vervolgens tot</p>

activering van daaropvolgende celsignaleringsroutes die betrokken zijn bij proliferatie en overleving van cellen, wat leidt tot TRK-fusie-positieve kanker. Patiënten kunnen verworven resistentiemutaties ontwikkelen tijdens het gebruik van NTRK-remmers [1, 2].

Bijzonderheden:

- Larotrectinib en entrectinib zijn beide conditioneel toegelaten tot de markt door het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency*; EMA) om deze geneesmiddelen versneld beschikbaar te maken. Dit houdt in dat aanvullend bewijs over de baten en risico's van deze geneesmiddelen wordt afgewacht [3, 4].
- Larotrectinib en entrectinib zijn vanaf 1 oktober 2021 tot 1 januari 2025 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket. Een onderdeel van dit voorwaardelijke toelatingstraject is dat het Zorginstituut een nieuw beoordelingskader ontwikkelt voor tumoragnostische middelen. Dit beoordelingskader is sinds april 2023 definitief [5, 6]. In dit farmacotherapeutisch rapport past het Zorginstituut het nieuwe beoordelingskader toe en beoordeelt het Zorginstituut of larotrectinib en entrectinib voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.
- Entrectinib is tevens geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers. In juli 2021 concludeerde het Zorginstituut dat entrectinib voor de ROS1-indicatie vanwege onvoldoende bewijs (nog) niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk [7].

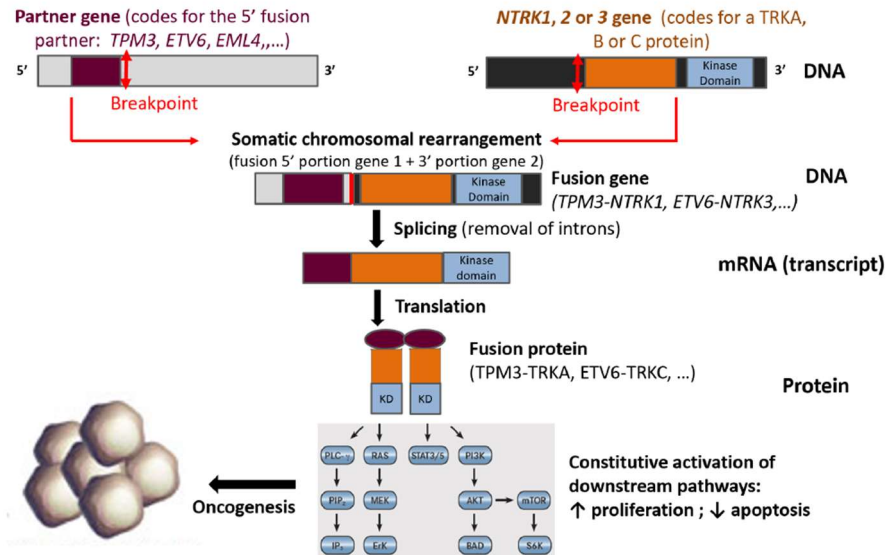
1.2 Achtergronden

1.2.1

Aandoening

De genen NTRK1, NTRK2 en NTRK3 coderen voor tropomyosinereceptor-tyrosinekinasen (respectievelijk TRKA1, TRKB en TRKC). Onder normale omstandigheden zijn deze TRK-eiwitten betrokken bij de ontwikkeling en differentiatie van zenuwcellen [8]. Bij een NTRK-genfusie vindt er herschikking plaats binnen of tussen chromosomen, waarbij het kinasedeel van het NTRK-gen naast een ander gen wordt geplaatst. Er ontstaan dan fusie-eiwitten. Deze zorgen stroomafwaarts voor ongecontroleerde celdeling en tumorgroei (**Figuur 1**) [9, 10]. Solide tumoren waarbij een NTRK-genfusie voorkomt kunnen overal in het lichaam ontstaan.

Figuur 1: Systematische weergave van het ontstaan van NTRK-genfusies [3]



1.2.2

Symptomen en ernst

De symptomen van NTRK-genfusie gerelateerde solide tumoren verschillen per tumorlokalisatie.

Het is niet bekend of patiënten met NTRK-genfusies een andere prognose hebben dan patiënten zonder NTRK-genfusies. Wel is in bepaalde tumorlokalisaties voldoende bewijs beschikbaar om te concluderen dat de NTRK-genfusie de oncogene driver is en daarmee een cruciale rol speelt bij het ontstaan en behoud van de tumor. Het betreft hier vooral de zeldzame tumorsoorten: infantiel fibrosaroom, congenitaal mesoblastisch nefroom, secretoire speekselklierkanker en secretoire borstkanker. In de overige tumorlokalisaties is nog te weinig onderzoek gedaan om te concluderen dat NTRK-genfusies de oncogene drivers zijn [3, 4].

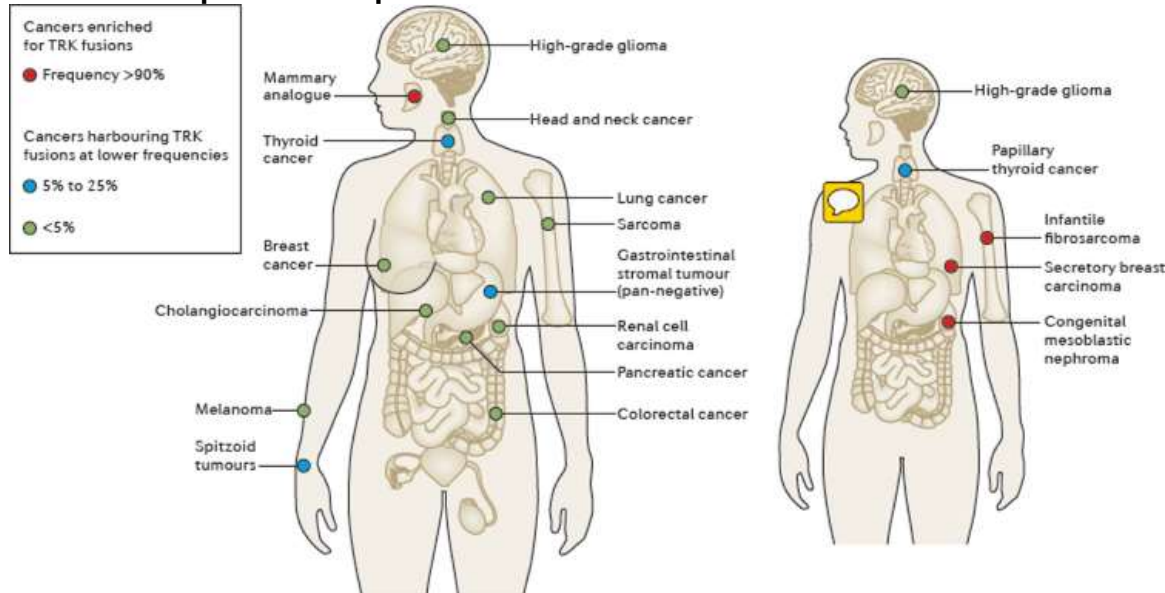
1.2.3

Prevalentie en incidentie

NTRK-genfusies zijn zeldzaam. In Nederland werd de jaarlijkse incidentie van NTRK-genfusie gerelateerde tumoren in 2020 geschat op circa 100-200 volwassenen en circa 3-6 pediatrische patiënten [11]. In de literatuur wordt beschreven dat NTRK-genfusies kunnen voorkomen bij 0,30% en 0,44% van alle solide tumoren bij respectievelijk volwassenen en kinderen. In een systematische literatuurreview uit 2020 wordt daarnaast een incidentie van 0,52 per 100.000 volwassenen gerapporteerd. Dit komt neer op ongeveer 90 patiënten in Nederland [18]. Deze inschattingen uit de literatuur zijn gemaakt op basis van studiepopulaties van verschillende tumorlokalisaties waar getest is op de aanwezigheid van NTRK-genfusies. Deze analyses zijn retrospectief uitgevoerd op een selectie van patiënten. Het werkelijke aantal patiënten met een NTRK-genfusie gerelateerde tumor kan hiervan afwijken omdat er op dit moment niet standaard en prospectief wordt getest op NTRK-genfusies (onderschatting) of omdat er retrospectief in bijzondere populaties in gespecialiseerde centra is getest (overschatting).

Het voorkomen van NTRK-genfusies verschilt per tumorsoort (**Figuur 2**). Waar bij een aantal zeldzame tumorsoorten NTRK-genfusies vaak voorkomen (bijvoorbeeld speekselklierkanker (secretoir) [100%] of infantiel fibrosaroom [90,9%]), komen deze weinig voor bij veelvoorkomende tumorsoorten (bijvoorbeeld colorectalkanker [0,7%] of longkanker (niet-kleincellig) [0,2-3,3%]) [19].

Figuur 2: Voorkomen van NTRK-genfusie gerelateerde tumoren bij volwassenen en pediatrie patiënten [19].



1.2.4

Diagnostiek

Om voor een behandeling met larotrectinib of entrectinib in aanmerking te kunnen komen, moet eerst zijn aangetoond dat een tumor een NTRK-genfusie vertoont. In 2020 is er een consensusdocument opgesteld waarin het beleid met betrekking tot de diagnose en behandeling van NTRK-genfusie gerelateerde solide tumoren is beschreven [11]. Om een NTRK-genfusie vast te stellen wordt in principe eerst een immuunhistochemie (IHC) test uitgevoerd als eerste screenende test. Daarna dient een positieve test gevolgd te worden door een RNA (ribonucleid acid)-gebaseerde paneltest die de aanwezigheid van een fusieproduct bevestigt. IHC kan worden overgeslagen:

- Wanneer er reeds *Whole Genome Sequencing* (WGS) is toegepast;
- Bij alle kindermaligniteiten aangezien deze standaard door middel van *Whole Transcriptoom Sequencing* (WTS) worden getest op NTRK-genfusies;
- Indien te weinig tumormateriaal beschikbaar is;
- Bij tumoren waarbij op basis van histologie een NTRK-genfusie wordt verwacht;
- Bij tumoren waarbij op grond van de histologie wordt verwacht dat NTRK-IHC positief is onafhankelijk van de aanwezigheid van een fusieproduct.

Inmiddels blijkt dat de resultaten van de IHC-testen vaker vals-positief uitvallen dan gedacht [20]. Daarom zou een RNA-*Next Generation Sequencing* (NGS) paneltest mogelijk in plaats van een IHC-test ingezet kunnen worden in de praktijk. Het is nog onduidelijk of dit gebeurt en hoe vaak dit gebeurt. Zorginstituut Nederland werkt binnen het '*Uitvoeringstraject Moleculaire Diagnostiek*' aan het verbeteren van de kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid van moleculaire diagnostiek. Dit traject is veel breder dan alleen de moleculaire diagnostiek voor NTRK-genfusies.

1.2.5

Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Er is op dit moment geen doelgerichte therapie voor NTRK-genfusie gerelateerde tumoren die wordt vergoed vanuit het basispakket. Ook zijn er geen (inter)nationale richtlijnen beschikbaar over de behandeling van patiënten met deze specifieke kanker. Patiënten met een NTRK-genfusie kanker worden dus behandeld conform de

huidige standaard van de primaire tumorlokalisatie. Afhankelijk van de betreffende tumorsoort en de behandellijn kan dit chirurgie, radiotherapie, chemotherapie, immuuntherapie en/of best ondersteunende zorg omvatten.

Consensus diagnose en behandeling van NTRK-genfusie gerelateerde solide tumoren (2020)^[11]

In het consensusdocument wordt genoemd dat larotrectinib en entrectinib effectieve behandelingen zijn bij zowel volwassen als pediatrische patiënten met NTRK-genfusie gerelateerde solide tumoren.

Commissie BOM (2022)

De Commissie BOM bracht in februari 2022 een voorlopig positief advies uit over zowel larotrectinib als entrectinib in afwachting van de *peer-reviewed* publicaties van de door de EMA gevraagde aanvullende analyses ^[21, 22]. Deze publicaties worden in de tweede helft van 2024 (larotrectinib) en in de eerste helft van 2027 (entrectinib) verwacht ^[21, 22].

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoen larotrectinib en entrectinib als monotherapie voor de behandeling van volwassenen en kinderen (van 12 jaar en ouder) met lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren die een NTRK-genfusie vertonen en die hebben gefaald op de standaardbehandeling(en) of waarbij geen standaardbehandeling bestaat of geïndiceerd is, aan de stand van wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten en kinderen (<i>entrectinib</i> : van 12 jaar en ouder) met lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren die een NTRK-genfusie vertonen, en die geen bevredigende behandelopties hebben.
Interventie	Larotrectinib of entrectinib
Controle-interventie	Best ondersteunende zorg
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none">• Algehele overleving (OS)*• Kwaliteit van leven (KvL)• Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten• Stakers als gevolg van de interventiegerelateerde ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Minimale mediane follow-up duur van 12 maanden
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat randomisatie en het toepassen van een controlegroep niet mogelijk is vanwege patiënt- en klinische equipose, het kleine indicatiegebied en de 'rug-tegen-de-muur' situatie die van toepassing is bij deze indicatie. Aangezien er vanwege de heterogeniteit van de aandoening geen standaardbehandeling is voor patiënten met een solide tumor en een NTRK-genfusie, kent de behandeling in de controlegroep veel varianten. Bovendien wordt er nog niet routematig getest op de zeldzame NTRK-mutatie. Daardoor is het natuurlijk beloop bij deze patiëntpopulatie onbekend. Blindering van de patiënten en behandelaars is moeilijk vanwege klinische equipose. Blindering van de effectbeoordelaar is wel mogelijk.

*Indien er geen doorslaggevende gegevens voor OS zijn, kan er gekeken worden naar de surrogaatuitkomstmaat progressievrije overleving (PFS). Indien er sprake is van bewijs voortkomend uit enkelarmige studies en de relatieve effectiviteit voor OS/PFS/KvL kan niet met voldoende vertrouwen indirect worden vastgesteld, kan het Zorginstituut onder bepaalde voorwaarden de algehele responskans (ORR) in combinatie met de duur van de respons (DoR) meenemen als cruciale uitkomstmaat.

2.1.2

Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Algehele overleving

Een cruciale uitkomstmaat voor de effectiviteit is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van de algehele overleving (OS). De OS is gedefinieerd als de tijd vanaf start behandeling tot aan dood. Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als de tijd vanaf start behandeling tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht de oorzaak, is een surrogaatuitkomstmaat voor OS. PFS dient radiologisch bepaald te worden middels de RECIST v1.1 criteria of middels de RANO criteria bij CZS tumoren [23, 24].

Klinische relevantiegrenzen:

- Indien de interventie onderzocht is in een gerandomiseerde studie, worden de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling gehanteerd als klinische relevantiegrenzen:
 - een absoluut effect van meer dan 12 weken en een relatief effect met een hazard ratio (HR) lager dan 0,7 voor OS bij een mediane totale overleving van ≤ 12 maanden in de controlegroep
 - een absoluut effect van meer dan 16 weken en een relatief effect met een hazard ratio (HR) lager dan 0,7 voor PFS of OS bij een mediane totale overleving van >12 maanden in de controlegroep [25].
- Indien de interventie onderzocht is in een enkelarmige studie en er kan een valide indirecte vergelijking worden gemaakt op de cruciale uitkomstmaten OS of PFS, worden de PASKWIL-criteria voor niet-gerandomiseerde studies (PASKWIL-NRS) gehanteerd als klinische relevantiegrenzen: een verschil in OS of PFS van minimaal 16 weken (ondergrens 95% betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van geen behandeling wordt als een klinisch relevant effect beschouwd [26].

Indien er sprake is van bewijs voortkomend uit enkelarmige studies en de relatieve effectiviteit voor OS/PFS kan niet met voldoende vertrouwen indirect worden vastgesteld met een (extern) controle cohort, neemt het Zorginstituut de algehele responskans (ORR) in combinatie met de duur van de respons (DoR) mee als een cruciale uitkomstmaat. De ORR is het percentage patiënten die gedurende de studie als 'best overall response' een complete respons (CR) of partiële respons (PR) hadden. De 'best overall response' is de beste respons gemeten gedurende de start van de behandeling tot aan het einde van de behandeling. ORR dient radiologisch bepaald te worden middels de RECIST v1.1 criteria of RANO criteria bij CZS tumoren [23, 24]. Conform deze criteria gaat het Zorginstituut uit van alleen bevestigde responders (respons moet bevestigd worden bij de volgende responsmeting) in de teller en alle patiënten waarin de behandeling is gestart in de noemer (intention-to-treat). De duur van de respons (DoR) wordt gemeten vanaf het moment dat er een CR of PR wordt gemeten tot aan het moment dat recidiverende (in het geval van een CR) of progressieve ziekte (in het geval van PR) is vastgesteld. DoR wordt derhalve alleen gemeten in de subgroep van patiënten die een respons heeft op de therapie.

De ORR in combinatie met DoR heeft als voordeel dat het effect direct toegeschreven kan worden aan het geneesmiddel, aangezien wordt aangenomen dat zonder geneesmiddel een tumor in de palliatieve setting niet zal krimpen door toedoen van natuurlijk beloop. Deze redenering houdt geen stand bij PFS en OS. Deze uitkomstmaten zijn namelijk afhankelijk van prognostische factoren en het natuurlijke beloop van de ziekte. Zo kan een langdurige stabiele ziekte (en dus een lange PFS) aan het geneesmiddel zijn gerelateerd, maar ook aan het natuurlijk beloop van de ziekte. Bij de ORR kan men ervan uitgaan dat deze 0% zou zijn zonder behandeling (causaliteitsaannname). De ORR in combinatie met DoR is derhalve een cruciale uitkomstmaat voor het bepalen van de relatieve

werkzaamheid. De ORR in combinatie DoR wordt hierbij ook beschouwd als surrogaatuitkomstmaat voor OS.

Klinische relevantiegrens: in de PASKWIL-NRS criteria zijn de afkapwaarden van ORR gekoppeld aan de afkapwaarden van de DoR. De *ondergrens* van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de ORR en de *puntschatter* van de mediane DoR moeten minimaal voldoen aan één van de onderstaande criteria:

- ORR > 40% en DoR > 4 maanden of;
- ORR > 30% en DoR > 8 maanden of;
- ORR > 20% en DoR > 12 maanden ^[26].

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven beschouwen we in de palliatieve setting tevens als cruciale uitkomstmaat. Zowel generieke als ziekte-specifieke meetinstrumenten zijn relevant voor het meten van de kwaliteit van leven (KvL). Een ziektespecifiek instrument voor patiënten met kanker betreft de European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-30 (EORTC QLQ-C30). Een veelgebruikt generiek instrument is de EQ-5D, inclusief de visuele analoge schaal (VAS). Voor kinderen kan de *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core*-vragenlijst worden gebruikt.

Klinische relevantiegrens: een minimaal klinisch relevant verschil verschilt per meetinstrument. Voor de EORTC-QLQ-C30 wordt een verschil van 5-10 punten gezien door patiënten als 'een kleine verandering', 10-20 punten als 'een middelmatige verandering' en >20 punten als 'groter verandering' in perceptie van patiënten op lichamelijk, emotioneel en sociaal functioneren ^[27]. Bij de PedsQL-vragenlijst wordt een verschil van $\geq 4,5$ punten doorgaans als klinisch relevant beschouwd ^[28]. In een enkelarmige studie zonder valide indirecte vergelijking kan alleen worden gekeken naar een klinisch relevante verslechtering/verbetering ten opzichte van baseline.

Ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten

Ernstige ongunstige effecten zijn een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (*treatment related serious adverse events*) of interventiegerelateerde ongunstige effecten van \geq graad 3 (*treatment related severe adverse events*).

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

Stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het staken van de studie vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat. Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in mei 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over larotrectinib en entrectinib bij de behandeling van patiënten met solide tumoren met een NTRK-genfusie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Klinische studies naar het gebruik van larotrectinib of entrectinib bij patiënten met solide tumoren met een NTRK-genfusie;
2. Engelstalige artikelen.

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen;
2. Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Uit de literatuursearch zijn geen klinische studies gekomen die larotrectinib of entrectinib direct vergelijken met best ondersteunende zorg en voldoen aan de PICO. Uit de literatuursearch zijn alleen enkelarmige studies gekomen die voldoen aan de PICO, namelijk 3 enkelarmige studies naar larotrectinib en 4 enkelarmige studies naar entrectinib. Aangezien de meest recente, gepoolde data-analyses van deze studies, staan beschreven in de SmPCs van larotrectinib en entrectinib, vormen deze de basis voor de huidige beoordeling. Daarnaast zijn ook beide EPARs van larotrectinib en entrectinib en de *'Voortgangsrapportage verslagjaar 2022: voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals'* geraadpleegd voor de beoordeling.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Larotrectinib: onderzoek 1 (NCT02122913), 2 (NAVIGATE: NCT02576431) en 3 (SCOUT: NCT02637687) ^[1]

De werkzaamheid en veiligheid van larotrectinib is onderzocht in drie multicenter, eenarmige, klinische open-labelonderzoeken bij volwassen en pediatrische kankerpatiënten. In onderzoek 1 werden volwassenen geïncludeerd met gevorderde solide tumoren met NTRK-genfusie. In de NAVIGATE studie werd zowel volwassenen als pediatrische patiënten van ≥ 12 jaar met gevorderde solide tumoren met NTRK-genfusie geïncludeerd. In de SCOUT studie werden pediatrische patiënten tussen de 1 maand tot 21 jaar met gevorderde solide tumoren met NTRK-genfusie geïncludeerd. Alle studies lopen nog.

De werkzaamheid van larotrectinib werd beoordeeld in een gepoolde subgroep van patiënten uit de drie genoemde studies die NTRK-fusie-positieve kanker, meetbare ziekte volgens RECIST v1.1 hadden en per juli 2020 ten minste één dosis larotrectinib (tot 200 mg per dag) kregen. Deze patiënten moesten voorafgaande standaardtherapie hebben gekregen die geschikt was voor hun tumortype en stadium van de ziekte, of die, naar het oordeel van de onderzoeker, radicale chirurgie hadden moeten ondergaan (zoals amputatie van een ledemaat, resectie in het gezicht of een procedure die verlamming veroorzaakte), of de kans moest klein zijn dat ze de beschikbare standaardtherapieën zouden kunnen verdragen of dat ze een klinisch betekenisvol voordeel ervan zouden hebben bij een ziekte in een gevorderd stadium. De primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren ORR en DOR, beoordeeld door een geblindeerde, onafhankelijke beoordelingscommissie (BIRC, *Blinded Independent Review Committee*). De belangrijkste secundaire eindpunten waren PFS, OS en veiligheid.

In totaal werden er 225 volwassen patiënten geïncludeerd in de data-cut off van juli 2020. Van de 225 patiënten hadden er 192 patiënten geen primaire CZS-tumoren en 33 patiënten hadden wél primaire CZS-tumoren. De mediane behandelduur vóór ziekteprogressie bedroeg 34,5 maanden (spreiding: 1,6 tot 58,5 maanden) bij de patiënten zonder primaire CZS-tumoren. Bij de patiënten met primaire CZS-tumoren varieerde de behandelduur van 1,2 tot 31,3 maanden.

Entrectinib: ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 en STARTRK-NG [2]

Entrectinib is onderzocht in drie multicenter, eenarmige, klinische open-labelonderzoeken (ALKA, STARTRK-1 en STARTRK-2). In deze studies werden volwassenen met NTRK1/2/3, ROS1 of ALK moleculaire alterations geïnccludeerd. Alle studies lopen nog. Tevens loopt er een studie naar de effectiviteit en farmacokinetiek van entrectinib bij kinderen van 0-18 jaar en ouder (STARTRK-NG).

De werkzaamheid van entrectinib werd beoordeeld in een gepoolde subgroep van patiënten (≥18 jaar) met een NTRK-genfusie-positieve solide tumor die eenmaal daags 600 mg entrectinib oraal kregen en deelnamen aan een van de drie multicenter, eenarmige, open-label, fase 1/2, klinische onderzoeken bij volwassenen (ALKA, STARTRK-1 en STARTRK-2). Om in de gepoolde subgroep geïnccludeerd te worden, moesten patiënten een bevestigde NTRK-genfusie-positieve solide tumor hebben; meetbare ziekte hebben volgens RECIST v1.1; een follow-upduur hebben van minimaal 12 maanden na de eerste beoordeling van de tumor na start van de behandeling en mochten geen eerdere behandeling hebben gehad met een TRK-remmer (patiënten met bekende gelijktijdig aanwezige andere driver mutaties werden uitgesloten).

De primaire uitkomstmaten waren ORR en DOR, beoordeeld door een *blinded independent review committee* (BICR) volgens RECIST v1.1. De belangrijkste secundaire eindpunten waren PFS, OS en veiligheid. In totaal werden er 150 volwassen patiënten geïnccludeerd in de data-cut off van augustus 2021. De algehele mediane follow-up duur was 30,6 maanden vanaf ontvangst van de eerste dosis [2]. De belangrijkste baselinekarakteristieken van de gepoolde patiëntenpopulatie zijn weergegeven in bijlage 5.

De werkzaamheid van entrectinib bij pediatrische patiënten is onderzocht in de STARTRK-NG studie. Patiënten konden aan deze studie deelnemen wanneer zij tussen de 0 en 18 jaar waren en recidiverende of refractaire solide tumoren met NTRK, ALK of ROS1-fusies hadden. Daarnaast moesten zij meetbare ziekte hebben volgens RECIST v1.1, een Lansky of Karnofsky performance score van ≥60% en een levensverwachting van minimaal 4 weken hebben om te worden geïnccludeerd.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: de tool van Murad et al. (2018) voor case reports en case series [29].

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 5. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Algehele overleving

Uit de gepoolde effectiviteitsanalyse van larotrectinib blijkt dat 1 jaar na aanvang van de behandeling 89% (95% BI: 85-94) van de met larotrectinib behandelde patiënten nog in leven was en 82% (95% BI: 76-88) na 2 jaar. De mediane duur voor de algehele overleving was nog niet bereikt [1].

Uit de gepoolde effectiviteitspopulatie van entrectinib blijkt dat de mediane algehele overleving 37,1 maanden (95%BI: 27,2 – nog niet bereikt) was na een mediane follow-up van 30,6 maanden. Het aantal patiënten dat 1 of 2 jaar na aanvang van de behandeling met entrectinib nog in leven was, is niet gerapporteerd [2].

Omdat er geen controlecohort beschikbaar is, is een absoluut of relatief verschil in algehele overleving ten opzichte van best ondersteunende zorg niet te bepalen.

Gradeconclusie: niet te bepalen.

Progressievrije overleving

Uit de gepoolde effectiviteitsanalyse van larotrectinib blijkt dat de mediane PFS 33,4 maanden was, met een PFS van 67% (95% BI: 60-74) na 1 jaar en 57% (95% BI: 49-65) na 2 jaar bij behandeling met larotrectinib [1].

Uit de gepoolde effectiviteitsanalyse van entrectinib blijkt dat de mediane PFS 13,8 maanden (95% BI: 10,1-20,0) was na een mediane follow-up van 30,6 maanden. De mediane PFS 1 of 2 jaar na aanvang van de behandeling met entrectinib, is niet gerapporteerd [2].

Omdat er geen controlecohort beschikbaar is, is een absoluut of relatief verschil in PFS ten opzichte van best ondersteunende zorg niet te bepalen.

Gradeconclusie: niet te bepalen.

Algehele responskans (ORR) en duur van respons (DoR)

Uit de gepoolde effectiviteitsanalyse van larotrectinib blijkt dat 147 van de 225 patiënten een respons vertoonden op larotrectinib na een mediane follow-upduur van 34,5 maanden, wat resulteert in een ORR van 65% (95% BI: 59-72). Hiervan vertoonden 47 patiënten (21%) een complete respons en 87 patiënten een partiële respons (39%). Daarnaast blijkt dat de mediane duur van respons 34,5 maanden (spreiding: 1,6 tot 58,5) was ten tijde van de data cut-off. Het betrouwbaarheidsinterval is niet bekend. 79% van de patiënten die een respons vertoonde, had een responsduur van minimaal 12 maanden en 66% had een responsduur van minimaal 24 maanden [1].

Uit de gepoolde effectiviteitsanalyse van entrectinib blijkt dat 92 van de 150 patiënten een respons vertoonden na een mediane follow-upduur van 30,6 maanden, wat resulteert in een ORR van 61,3% (95% BI: 53,0-69,2). Hiervan vertoonden 25 patiënten (16,7%) een complete respons en 67 patiënten een partiële respons (44,7%). Daarnaast blijkt dat de mediane duur van respons 20,0 maanden (95% BI: 13,2-31,1) was ten tijde van de data cut-off. 83,2% van de patiënten die een respons vertoonde, had een responsduur van minimaal 6 maanden en 66,3% had een responsduur van minimaal 12 maanden [2].

Omdat enkel de puntschatter van de mediane DoR en niet het 95% BI wordt gebruikt voor het bepalen van de klinische relevantie (in combinatie met de ORR), kan worden geconcludeerd dat de mediane DoR van beide NTRK-remmers klinisch relevant zijn wanneer de klinische relevantiegrenzen van de CieBOM worden gehanteerd (mediane DoR > 4 maanden bij een ondergrens van de ORR > 40%).

Gradeconclusie: De NTRK-remmers resulteren mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante ORR i.c.m. DoR bij uitbehandelde patiënten met solide tumoren met een NTRK-genfusie. Er bestaat onzekerheid over het effect vanwege de observationele studieopzet. Daarnaast is de combinatie van ORR en DoR een

surrogaatuitkomstmaat voor patiëntrelevante uitkomstmaten overleving en/of kwaliteit van leven (indirect bewijs). Omdat de gemeten respons hoog is en de mediane duur van respons lang gelet op de PASKWIL-NRS criteria, wordt het vertrouwen in de kwaliteit van bewijs ingeschaald op laag.

Kwaliteit van leven (KvL)

Er bestaat één gepubliceerde analyse met betrekking tot de KvL van patiënten die met larotrectinib zijn behandeld in de SCOUT of NAVIGATE studies. KvL is in deze studies meegenomen als exploratieve uitkomstmaat. Ten tijde van data cut-off hadden 57 patiënten, waarvan 40 volwassenen en 17 kinderen, KvL-vragenlijsten ingevuld bij baseline én minimaal één keer na baseline. 24 van de volwassen patiënten (60%) rapporteerden een klinisch relevante verbetering van de EORTC QLQ-C30 GHS-score (i.e. ≥ 10 punten) op één of meerdere meetmomenten. Vergelijkbare resultaten werden gezien bij de EQ-VAS health status. 13 pediatrische patiënten (76%) vertoonden een klinisch relevante verbetering van de PedsQoL-score (i.e. $\geq 4,5$ punten) op één of meerdere meetmomenten [28].

Uit het *clinical study report* (CSR) van entrectinib (data cut-off: augustus 2021) blijkt uit een exploratieve analyse van EORTC-QLQ-C30-scores bij 137 patiënten dat de kwaliteit van leven over het algemeen consistent bleef gedurende behandeling met entrectinib. Er werden enkele trends in verbetering van kwaliteit van leven (global health status, fysiek functioneren, rol functioneren) als verslechtering van kwaliteit van leven (cognitief functioneren) waargenomen [30].

Gradeconclusie: het effect van de NTRK-remmers op de kwaliteit van leven is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). Er bestaat onzekerheid over het effect vanwege de observationele studieopzet, lage patiëntenaantallen en missende data.

3.3.1

Overige overwegingen

Passend onderzoek

Een NTRK-genfusie is een zeldzame mutatie die resulteert in een zeer heterogene aandoening, aangezien de mutatie zich op verschillende plekken in het lichaam kan bevinden. Gezien de heterogeniteit van de aandoening is het aanwijzen van één standaardbehandeling niet mogelijk. Ook wordt er op dit moment nog niet routinematig gescreend op een NTRK-genfusie bij patiënten met lokaalgevorderde of solide tumoren. Over het natuurlijk beloop van patiënten met solide tumoren met een NTRK-genfusie is daarom onvoldoende bekend. Zoals in paragraaf 2.1.1. is beschreven komt uit de passend onderzoeksvragenlijst die het Zorginstituut hanteert naar voren dat een enkelarmige studie in de huidige situatie gepast is. Het toepassen van een controlegroep en randomisatie is niet mogelijk vanwege patiënt-klinische equipose, de zeldzaamheid van de aandoening en de 'rug-tegen-de-muur' situatie waarbij hier sprake van is. Het relatieve effect van de NTRK-remmers op PFS en OS ten opzichte van best ondersteunende zorg is daarom niet te bepalen. Daarom wordt in de voorliggende beoordeling gekeken naar ORR in combinatie met DoR.

Uit de resultaten blijkt dat beide NTRK-remmers een hoge ORR gecombineerd met een lange DoR teweeg brengen bij patiënten met lokaalgevorderde of solide tumoren met een NTRK-genfusie die hebben gefaald op de standaardbehandeling(en) of waarbij geen standaardbehandeling bestaat of geïndiceerd is. De mediane DoR in de gepoolde analyses van larotrectinib is langer dan de mediane DoR die is gemeten in de gepoolde analyses van entrectinib (34,5 versus 20 maanden). Vanwege verschillen in geïncludeerde patiëntenpopulaties in de verschillende studies (o.a. andere samenstelling tumorlokalisaties en leeftijden) en het gebrek aan een direct vergelijkende studie, is het niet mogelijk om harde uitspraken te doen over een verschil tussen beide NTRK-remmers. Wel is het

mogelijk om te concluderen dat beide NTRK-remmers een klinisch relevant effect op de ORR in combinatie met DoR hebben, die ruimschoots voldoen aan de PASKWIL-NRS criteria zoals opgesteld door de beroepsgroep. Het percentage ORR verschilt afhankelijk van hoe de data worden geanalyseerd. In de huidige analyses van de effectiviteitsdata van entrectinib en larotrectinib is respons beoordeeld op basis van de RECIST v1.1 of RANO-criteria. Hierin is opgenomen dat er, in het geval van fase 2 studies met de ORR als primaire uitkomstmaat, moet worden uitgegaan van een bevestigde respons. Daarnaast moeten ook de niet-evalueerbare patiënten mee worden geteld in de noemer. Idealiter hebben alle patiënten de studie afgerond. Zo kan de beste respons gedurende de studieduur worden vastgesteld. Dat is nu bij zowel entrectinib als larotrectinib niet het geval omdat diverse studies nog lopen. Bij een langere follow-up duur kunnen patiënten die nu stabiele ziekte hebben alsnog een respons krijgen of patiënten met een onbevestigde respons een bevestigde respons. Daarnaast kunnen patiënten met een partiële respons nog een complete respons krijgen. De ORR weergegeven als proportie van de totale populatie zorgt dus voor een conservatieve schatting van de ORR.

Tumoragnostisch effect

De veronderstelde werking van de NTRK-remmers larotrectinib en entrectinib is tumoragnostisch. De onderliggende aanname hierbij is dat de aanwezigheid van de biomarker – in dit geval de NTRK-genfusie – een belangrijkere voorspeller voor het behandelings-effect is dan de onderliggende histologie of het tumortype. Daarnaast wordt verondersteld dat de therapie een homogeen effect op verschillende uitkomstmaten teweegbrengt in alle tumorsoorten, zodat de resultaten worden gepoold tot één (tumoragnostisch) effect. In tabel 2 en 3 wordt de ORR en DoR van larotrectinib en entrectinib bij de verschillende tumortypes uit de gepoolde studies weergegeven. Bij de meeste tumortypes wordt een hoge ORR waargenomen. Verder valt op dat sommige tumorsoorten slechts bij één of enkele patiënten voorkwamen, wat het lastig maakt om harde uitspraken te doen over de effectiviteit van de NTRK-remmers bij deze specifieke tumorsoorten.

Tabel 2 laat zien dat 8 van de 33 patiënten (24%) met een primaire CZS-tumor een respons (waarvan 3 compleet en 5 partieel) vertoonden op behandeling met larotrectinib. Daarnaast was bij 2 van deze patiënten een nog niet bevestigde partiële respons waargenomen ^[1]. Uit tabel 3 blijkt niet dat er patiënten met primaire CZS-tumoren zijn behandeld met entrectinib. Uit een andere subgroepanalyse blijkt wel dat 9 van de 13 patiënten (69%) met meetbare CZS-laesies een respons (waarvan 3 compleet en 6 partieel) vertoonden op behandeling met entrectinib ^[2]. Uit deze gegevens blijkt dat er aanwijzingen zijn dat entrectinib effectiever is bij patiënten met CZS-laesies dan larotrectinib. Dit verschil in effectiviteit zou verklaard kunnen worden doordat entrectinib beter in staat is om de bloed-hersen-barrière te passeren dan larotrectinib ^[3, 4]. Vanwege het lage aantal patiënten met CZS-laesies in de studies en vanwege het gesprek aan een direct vergelijkende studie, zijn er geen harde conclusies te trekken over een verschil in effectiviteit tussen larotrectinib en entrectinib.

Concluderend: Harde uitspraken over een verschil in effectiviteit van de NTRK-remmers bij verschillende tumortypes en over een verschil in effectiviteit tussen larotrectinib en entrectinib zijn op basis van de lage patiëntenaantallen in de studies niet te doen. Het is aan de behandelende arts om te kiezen of een behandeling met larotrectinib of entrectinib het meest geschikt is bij een individuele patiënt.

Tabel 2: werkzaamheid van larotrectinib per tumortype, voor volwassenen met NTRK-genfusie-positieve solide tumoren.

Tumortype	Patiënten (n=225)	ORR ^a		DOR		Bereik (maanden)
		%	95%-BI	maanden		
				≥ 12	≥ 24	
Wekedelensaroom	48	69%	54%; 81%	78%	63%	1,9+; 54,7
Infantiel fibrosaroom	40	93%	80%; 98%	80%	62%	1,6+; 38,5+
Primair CZS	33	24%	11%; 42%	75%	NB	3,8; 22,0+
Schildklier	28	64%	44%; 81%	94%	76%	2,8+; 39,2+
Speekselklier	22	86%	65%; 97%	89%	84%	7,4; 58,5+
Long	15	87%	60%; 98%	64%	64%	1,9+; 45,1+
Colon	8	38%	9%; 76%	67%	67%	5,6; 27,3
Melanoom	7	43%	10%; 82%	50%	NB	1,9+; 23,2+
Borst	7					
Secretair ^b	4	75%	19%; 99%	0%	0%	9,4+; 11,1
Non-secretair ^c	3	67%	9%; 99%	100%	NB	15,2; 23,0+
Gastro-intestinale stromale tumor	4	100%	40%; 100%	75%	38%	9,5; 31,1+
Botsaroom	2	50%	1%; 99%	0%	0%	9,5
Cholangio-carcinoom ^d	2	0%	NVT	NVT	NVT	NVT
Pancreas	2	0%	NVT	NVT	NVT	NVT
Congenitaal mesoblastisch nefroom	2	100%	16%; 100%	100%	100%	6,4+; 24,2+
Onbekende primaire kanker	1	100%	3%; 100%	0%	0%	7,4
Appendix	1	0%	NVT	NVT	NVT	NVT
Lever ^d	1	0%	NVT	NVT	NVT	NVT
Prostaat	1	0%	NVT	NVT	NVT	NVT
Cervix	1	0%	NVT	NVT	NVT	NVT

DOR: duur van respons

NVT: niet van toepassing vanwege kleine aantallen of geen respons

NB: niet bereikt

+ duidt aan dat de respons nog steeds aanhoudt

^a Geëvalueerd met analyse door een onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee, IRC*) volgens RECIST v1.1 voor alle tumortypes, behalve voor patiënten met een primaire CZS-tumor die werden geëvalueerd door een beoordeling door de onderzoeker met gebruik van criteria volgens ofwel RANO of RECIST v1.1

^b 2 met een complete respons, 1 met een partiële respons

^c 1 met een complete respons, 1 met een partiële respons

^d 1 patiënt die niet evalueerbaar is

Tabel 3: werkzaamheid van entrectinib per tumortype, voor volwassenen met NTRK-genfusie-positieve solide tumoren.

Tumortype	Patiënten (n = 150)	ORR		DOR
		n (%)	95%-BI	Bereik (maanden)
Sarcoom	32	19 (59,4)	(40,6; 76,3)	2,8; 44,6*
Niet-kleincellig longcarcinoom	31	20 (64,5)	(45,4; 80,8)	3,7; 58,8*
Speekselkliertumoren (MASC)	26	22 (84,6)	(65,1; 95,6)	2,8; 49,7*
Borstkanker (secretair)	6	5 (83,3)	(35,9; 99,6)	5,5; 53,4*
Borstkanker (niet- secretair)	2	NE, PR	NA	4,2
Borstkanker (niet nader gespecificeerd)	1	NE	NA	NA
Schildklierkanker	16	10 (62,5)	(35,4; 84,8)	5,6; 44,2*
Colorectaalcarcinoom	11	3 (27,3)	(6,0; 61,0)	1,9*; 20,0
Neuro-endocriene tumoren	5	2 (40,0)	(5,3; 85,3)	11,1; 31,1
Hoofd-halskanker	5	3 (60,0)	(14,7; 94,7)	4,0; 32,6*
Pancreaskanker	4	3 (75,0)	(19,4; 99,4)	7,1; 12,9
Onbekende primaire kanker	3	1 (33,3)	(0,8; 90,6)	9,1
Ovariumkanker	1	geen CR/PD	NA	NA
Endometriumcarcinoom	1	PR	NA	38,2
Cholangiocarcinoom	1	PR	NA	9,3
Gastro-intestinale tumoren (overig)	1	CR	NA	30,4
Neuroblastoom	1	NE	NA	NA
Prostaatkanker	1	PD	NA	NA
Peniskanker	1	PD	NA	NA
Bijnierkanker	1	PD	NA	NA

* Gecensureerd
 ORR: objectief responspercentage ; DOR: responsduur; MASC: *mammary analogue secretory carcinoma*; NA: niet van toepassing vanwege klein aantal of gebrek aan respons; CR: complete respons; PR: partiële respons; PD: progressieve ziekte; NE: niet in te schatten.

Andere subgroepanalyses, bijvoorbeeld op basis van *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *performance status* van patiënten, zijn niet uitgevoerd.

Geregistreerde indicaties

Een ander verschil tussen larotrectinib en entrectinib is dat larotrectinib ingezet kan worden bij alle pediatrische patiënten, ongeacht leeftijd en dat entrectinib alleen geregistreerd is voor gebruik bij pediatrische patiënten ≥ 12 jaar. In de SmPC van larotrectinib staat beschreven dat de ORR in de pediatrische subpopulatie (n=70) 87% bedroeg. In de subpopulatie volwassenen (n=122) was de ORR 64%. In de SmPC van entrectinib staat beschreven dat de werkzaamheid van entrectinib bij pediatrische patiënten van 12 jaar en ouder is gebaseerd op extrapolatie van de gegevens van drie studies bij volwassenen (ALKA, STARTRK-1 en STARTRK-2) en de werkzaamheids- en farmacokinetische gegevens bij pediatrische patiënten die deelnamen aan STARTRK-NG studie. De veiligheid en werkzaamheid van entrectinib bij kinderen jonger dan 12 jaar is (nog) niet vastgesteld.

Een ander verschil tussen de geregistreerde indicaties van larotrectinib en entrectinib is dat er bij entrectinib specifiek wordt genoemd dat het alleen mag worden ingezet bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met een NTRK-remmer^[1].

^{2]}. In de geregistreerde indicatie van larotrectinib is deze voorwaarde niet opgenomen. Het zou dus zo kunnen zijn dat patiënten in de praktijk over kunnen stappen van entrectinib naar larotrectinib, maar niet andersom. Het Zorginstituut wil hierbij de kanttekening maken dat het alleen rationeel is om te switchen tussen NTRK-remmers vanwege bijwerkingen en niet vanwege progressie. In de studies naar larotrectinib werden patiënten die eerder behandeld werden met een NTRK-remmer en daarop progressie vertoonden, geëxcludeerd. Patiënten die reeds een NTRK-remmer hadden gebruikt maar deze behandeling binnen 28 dagen stakten vanwege intolerantie, konden worden geïncludeerd.

3.4

Ongunstige effecten

De meest voorkomende bijwerkingen van larotrectinib waren ALAT verhoogd, ASAT verhoogd, braken, constipatie, vermoeidheid, nausea, anemie, duizeligheid en myalgie. De meeste bijwerkingen waren graad 1 of 2. De meest voorkomende ernstige (graad ≥ 3) bijwerkingen waren anemie, gewichtstoename, vermoeidheid, duizeligheid, paresthesie, spierzwakte, nausea, myalgie, loopstoornis, braken en neutrofielentelling verlaagd ^[1].

De meest voorkomende bijwerkingen van entrectinib waren vermoeidheid, obstipatie, dysgeusie, oedeem, duizeligheid, diarree, misselijkheid, dysesthesie, dyspneu, anemie, gewichtstoename, verhoogd creatinine in bloed, pijn, cognitieve aandoeningen, braken, hoest en pyrexie. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen (graad ≥ 3) waren longinfectie, anemie, neutropenie, dyspneu, vermoeidheid, cognitieve aandoeningen ^[2].

Tabel 2: Ongunstige effecten van larotrectinib en entrectinib ^[1, 2]

	Systeem/orgaanklasse	Larotrectinib	Entrectinib
Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Anemie, neutropenie, leukopenie	Anemie, neutropenie
	Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid	Dysgeusie, duizeligheid, dysesthesie, cognitieve aandoeningen, hoofdpijn, perifere sensorische neuropathie, ataxie, slaapproblemen
	Maagdarmstelsel-aandoeningen	Nausea, constipatie, braken	Obstipatie, diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, dysfagie
	Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie	Myalgie, artralgie, spierzwakte
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Vermoeidheid, oedeem, pijn, pyrexie

Onderzoeken	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename)	ALAT verhoogd ASAT verhoogd
Infecties en parasitaire aandoeningen		Longinfectie, urinewegsinfectie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtstoename, verminderde eetlust
Oogaandoeningen		Wazig zien
Bloedvataandoeningen		Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoest, dyspneu
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag
Nier- en urinewegs-aandoeningen		Verhoogd creatine in bloed, urineretentie
Zeer ernstig	Neutrofielentelling verlaagd, ALAT verhoogd, ASAT verhoogd, leukocytentelling verlaagd en alkalische fosfatase in bloed	Congestief hartfalen, cognitieve aandoeningen , hyperurikemie, QT-verlenging, verhoging van transaminases, anemie, neutropenie

Gepoolde veiligheidsanalyses

De veiligheid van larotrectinib werd geëvalueerd bij 248 patiënten met TRK-fusie-positieve kanker uit de drie lopende klinische onderzoeken, onderzoeken 1, 2 (NAVIGATE) en 3 (SCOUT). De veiligheid van entrectinib werd geëvalueerd bij 503 volwassen en pediatrische patiënten die met entrectinib werden behandeld in de drie klinische onderzoeken bij volwassenen (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) en een klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten (STARTRK-NG).

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In de SmPC's van larotrectinib en entrectinib wordt niet beschreven wat de incidentie ernstige (interventiegerelateerde) ongunstige effecten betreft in de veiligheidsanalyse van patiënten met een NTRK-genfusie. Uit een publicatie van Hong et al. (2020) waarin data is geanalyseerd van 260 patiënten die in de onderzoeken 1, 2 (NAVIGATE) en 3 (SCOUT) minimaal 1 dosis larotrectinib hebben ontvangen, ongeacht aanwezigheid van een NTRK-genfusie, blijkt dat 35 van de 260 patiënten (13%) ernstige (graad ≥ 3) ongunstige effecten hadden ervaren die waren gerelateerd aan behandeling met larotrectinib. Er staat niet beschreven wat de mediane behandelduur van deze patiëntenpopulatie was ^[31].

In een CSR van entrectinib (data cut-off: augustus 2021) wordt beschreven dat ernstige (graad ≥ 3) ongunstige effecten die waren gerelateerd aan behandeling met entrectinib bij 272 van de 709 patiënten voorkwamen (38,4%). In deze veiligheidsanalyses zijn ook niet alleen patiënten met een NTRK-genfusie geïncludeerd. De mediane behandelduur in deze populatie was 6,44 maanden (range 0,0 tot 64,9 maanden).

De aanname is dat met best ondersteunende zorg de incidentie van interventiegerelateerde graad 3 of meer ongunstige effecten 0% is. Het fictieve verschil in graad 3 of meer ongunstige effecten tussen de NTRK-remmers en best ondersteunende zorg wordt derhalve als klinisch relevant hoger beschouwd (de RR is vele malen groter dan de gehanteerde klinische relevantiegrens van 1,25).

Gradeconclusie: Behandeling met larotrectinib of entrectinib leidt mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) tot een klinisch relevante verhoging van interventiegerelateerde graad 3 of meer ongunstige effecten. Het vertrouwen in het bewijs wordt ingeschaald op laag vanwege de observationele studieopzet.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het percentage stakers vanwege ongunstige effecten was 2% (5 van de 248 patiënten) in de gepoolde analyse van larotrectinib uit de SmPC en 4,6% (23 van de 504 patiënten) in de gepoolde analyse van entrectinib uit de SmpC^[1, 2]. De aanname is dat er geen stakers zijn op best ondersteunende zorg. Het absolute risicoverschil is klein en wordt derhalve niet als klinisch relevant gezien. Het vertrouwen in het bewijs is laag vanwege de observationele studieopzet.

Gradeconclusie: De NTRK-remmers leiden mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) niet tot een klinisch relevante verhoging van het percentage stakers vanwege ongunstige effecten ten opzichte van best ondersteunende zorg. Het vertrouwen in het bewijs wordt ingeschaald op laag vanwege de observationele studieopzet.

3.4.1

Overige overwegingen

Uit de resultaten blijkt dat behandeling met een NTRK-remmer een verhoogd risico op ernstige ongunstige effecten met zich meebrengt. Toch lijken er weinig patiënten te zijn (range 2-4,6%) die behandeling met een NTRK-remmer staken vanwege deze interventiegerelateerde ongunstige effecten. Hierbij zal meespelen dat patiënten geen andere behandelopties meer hebben en er dus sprake is van een 'rug-tegen-de-muur' situatie. Ook wijzen de beperkte gegevens met betrekking tot de kwaliteit van leven niet op een significante verslechtering. Verder valt op dat entrectinib meer ongunstige effecten teweeg lijkt te brengen dan larotrectinib. Het is echter lastig om deze verschillen te interpreteren, vanwege de verschillen in patiëntkarakteristieken tussen de studiepogingen en behandelduur. Aangezien entrectinib beter in staat is om de bloed-hersen-barrière te passeren dan larotrectinib, zou dit kunnen resulteren in een verschil in bijwerkingenprofiel.

In beide SmPC's staan aanbevolen dosisaanpassingen van larotrectinib en entrectinib weergegeven die kunnen worden toegepast in het geval van bijwerkingen.

3.5

Ervaring

De ervaring met larotrectinib en entrectinib is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met larotrectinib en entrectinib

	Larotrectinib	Entrectinib
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X	X
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Specifieke groepen

De toepasbaarheid van larotrectinib en entrectinib bij ouderen, zwangere patiënten, patiënten die borstvoeding geven en patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie komt grotendeels overeen. Bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar is de veiligheid en werkzaamheid van entrectinib niet vastgesteld. Larotrectinib kan echter wel worden toegepast bij patiënten jonger dan 12 jaar, waarbij doseringen op basis van lichaamsoppervlak worden gehanteerd.

Interacties

De plasmaconcentraties van beide NTRK-remmers worden verhoogd bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers, wat de frequentie of ernst van bijwerkingen kan verhogen. Daarnaast worden de plasmaconcentraties van beide NTRK-remmers verlaagd bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4/P-gp-inductoren.

Waarschuwingen en voorzorgen

Bij gebruik van larotrectinib wordt gewaarschuwd voor neurologische reacties (duizeligheid, loopstoornis en paresthesie) en verhoogde transaminasewaarden. Bij symptomen kan de dosis van larotrectinib eventueel worden aangepast of de behandeling kan (tussentijds) worden gestaakt.

Patiënten die entrectinib gebruiken moeten alert zijn op het ontwikkelen van cognitieve veranderingen, zoals verwardheid, veranderingen in psychische toestand, geheugenproblemen en hallucinaties. In dat geval kan de dosis eventueel worden aangepast. Ook moeten patiënten met klachten of symptomen van fracturen (pijn, loopstoornis, verandering in mobiliteit, misvorming), klachten en symptomen van hyperurikemie of van congestief hartfalen goed onderzocht en behandeld worden gedurende behandeling met entrectinib. Aangezien entrectinib het QTc-interval kan verlengen, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verstoorde elektrolytenbalans of cardiale ziekte.

Larotrectinib heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Klachten worden met name gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling gemeld. Entrectinib heeft geringe invloed op de rijvaardigheid

en op het vermogen om machines te bedienen.

Conclusie

Gebruik van entrectinib lijkt gepaard te gaan met meer waarschuwingen en voorzorgen ten opzichte van gebruik van larotrectinib. Echter, vanwege de beperkte gegevens en het ontbreken van een directe vergelijking, zijn er geen harde uitspraken te doen over klinisch relevante verschillen in de toepasbaarheid van larotrectinib en entrectinib.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van larotrectinib en entrectinib is weergegeven in tabel 4. Het gebruiksgemak van beide NTRK-remmers is hoog. Een voordeel van larotrectinib is dat het ook beschikbaar is als drank en dus makkelijk ingezet kan worden bij patiënten met slikproblemen.

Tabel 4: Gebruiksgemak van larotrectinib en entrectinib

	<i>Larotrectinib</i>	<i>Entrectinib</i>
Toedieningswijze	Oraal (capsule of drank)	Oraal (capsule)
Toedieningsfrequentie	2x per dag	1x per dag

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

In verschillende enkelarmige, niet-gerandomiseerde studies werden de NTRK-remmers larotrectinib en entrectinib onderzocht bij volwassen patiënten met lokaalgevorderde of gemetastaseerde solide tumoren met NTRK-genfusie die hebben gefaald op de standaardbehandeling(en) of waarbij geen standaardbehandeling bestaat of geïndiceerd is. In totaal werden 225 uitbehandelde patiënten met verschillende tumortypen met NTRK-genfusie geïncludeerd in de gepoolde effectiviteitsanalyse naar larotrectinib. Hiervan hadden meeste patiënten wekedelensarcoom (21%) of infantiel fibrosarcoom (18%). In de gepoolde analyse van entrectinib werden 150 uitbehandelde patiënten met verschillende tumortypen met NTRK-genfusie geïncludeerd in de gepoolde effectiviteitsanalyse. Hiervan hadden de meeste patiënten sarcoom (21%) of niet-kleincellig longcarcinoom (21%).

De mediane OS was nog niet bereikt in de gepoolde analyse van larotrectinib. Twee jaar na aanvang van de behandeling met larotrectinib was 82% (95% BI: 76-88) nog in leven. De mediane PFS bedroeg 33,4 maanden (95% BI: niet gerapporteerd). Na een mediane follow-up duur van 30,6 maanden bedroeg de mediane algehele overleving 37,1 maanden (95% BI: 27,2- niet bereikt) in de gepoolde analyse van entrectinib. De mediane PFS bedroeg 13,8 maanden (95% BI: 10,1-20,0). Omdat er alleen enkelarmige studies zijn uitgevoerd en er geen historisch controlecohort bestaat om de data mee te vergelijken, is een absoluut of relatief verschil in OS of PFS ten opzichte van best ondersteunende zorg niet te bepalen. In de huidige beoordeling is daarom ook gekeken naar ORR in combinatie met DoR. Kwaliteit van leven was gemeten als exploratief eindpunt in de enkelarmige studies.

Van de 225 patiënten die werden behandeld met larotrectinib hadden 147 patiënten een bevestigde respons (ORR 65%; 95% BI: 59-72). De mediane DoR was 34,5 maanden (spreiding 1,6 tot 58,5) ten tijde van data cut-off. Van de 150 patiënten die werden behandeld met entrectinib hadden 92 patiënten een bevestigde respons (ORR 61,3%; 95% BI: 53,0-69,2). De mediane DoR was 20,0 maanden (95% BI: 13,2-31,1) ten tijde van data cut-off. Het effect van de ORR in combinatie met de DoR voldoet voor beide NTRK-remmers ruimschoots aan de door de beroepsgroep opgestelde klinische relevantiegrenzen van de commissie BOM/beroepsgroep (ORR >40% en DoR >4 maanden). Interventiegerelateerde graad 3 of meer ongunstige effecten traden op bij 13% van de patiënten die met larotrectinib waren behandeld en 38,4% van de patiënten die met entrectinib waren behandeld, blijkt uit analyses met een verschillende data-cutoff dan de bovengenoemde gepoolde effectiviteitsanalyses. In slechts 2% en 4,6% van de patiënten zorgde het optreden van (ernstige) ongunstige effecten tot het staken van de behandeling van larotrectinib en entrectinib respectievelijk.

Het uitgangspunt voor het beoordelen van de stand van wetenschap en praktijk (SWP) door het Zorginstituut is het vaststellen van de relatieve effectiviteit voor cruciale uitkomstmaten, ook als een geneesmiddel is onderzocht/geregistreerd op basis van een enkelarmige studie. De relatieve effectiviteit moet dan worden beoordeeld middels een indirecte vergelijking met een extern controlecohort. Afhankelijk van de context kan het Zorginstituut echter besluiten dat laag vertrouwen in de effectschatting, bijvoorbeeld voortkomend uit een enkelarmige

studie, het hoogst haalbare is, of dat hoger vertrouwen niet vereist kan worden. In de huidige beoordeling van larotrectinib en entrectinib bij NTRK-positieve tumoren zijn er argumenten dat daar sprake van is:

- Er is sprake van een rug-tegen-de-muur situatie. Randomisatie naar 'niet behandelen' terwijl er een doelgerichte therapie beschikbaar is, zou wellicht niet ethisch zijn.
- Er is sprake van een zeldzame genetische mutatie, zeker in de gemetastaseerde setting, waardoor er te weinig patiënten zijn om een gerandomiseerde studie op te zetten.
- Vanwege de heterogeniteit in patiënten en vergelijkende behandelingen bij een tumoragnostische indicatie hoeft randomisatie niet te leiden tot het gewenste effect, namelijk dat alle bekende en onbekende factoren gelijk verdeeld zijn over de beide armen.
- Een indirecte vergelijking met een historische controle is niet uitvoerbaar, omdat patiënten tot nu toe niet structureel werden onderzocht op de aanwezigheid van een NTRK-genfusie.

Om te voldoen aan SWP moet het Zorginstituut voldoende vertrouwen hebben in dat het gevonden effect op de ORR i.c.m. de DoR (relatieve werkzaamheid) zich vertaalt in een klinisch relevant effect op de OS en/of de kwaliteit van leven (relatieve effectiviteit).

- Er is een grote groep die respondeert op larotrectinib en entrectinib. De responses houden in deze groep daarnaast geruime tijd aan. De resultaten van de gepoolde studies laten zien dat de klinische relevantiegrenzen die de beroepsgroep heeft opgesteld (ORR >40%; DoR > 4 maanden), ruimschoots worden overschreden.
- Een lange duur van respons zorgt voor klinisch voordeel door vertraging van de ziekteprogressie. Ondanks dat OS gegevens nog immatuur zijn en lastig te interpreteren zonder controlecohort, acht het Zorginstituut het aannemelijk dat dermate duurzame responses tot overlevingsvoordeel leiden in deze setting van uitbehandelde patiënten zonder actieve standaardbehandeling.
- Daarnaast stopten weinig patiënten voortijdig met de behandeling met een NTRK-remmer, hetgeen erop duidt dat de behandeling, ondanks de hoge incidentie ongunstige effecten, goed verdragen wordt. De kans dat de bijwerkingen de kwaliteit van leven klinisch relevant verminderen lijkt derhalve niet groot.

Testen

Bij een veronderstelde tumoragnostische werking is de genetische mutatie de gemeenschappelijke deler tussen patiënten. De validiteit, reproduceerbaarheid en toegankelijkheid van de diagnostische test zijn derhalve cruciaal. Het huidige testlandschap verschilt per tumorlokalisatie; in sommige kankertypen is breed testen al gebruikelijk. Binnen het Zorginstituut loopt momenteel het *Uitvoeringstraject Moleculaire Diagnostiek* om o.a. te beoordelen of de financiering van breed diagnostisch testen van alle patiënten met gemetastaseerde kanker via de Zorgverzekeringswet zou kunnen worden geregeld. Het *Uitvoeringstraject Moleculaire Diagnostiek* loopt nog tot Q4 2023. De verwachting is dat er dan meer duidelijkheid is over de inzet en vergoeding van moleculaire diagnostiek bij tumorsoorten waar dit van meerwaarde is.

Voorwaardelijke toelating (VT)

Uit de voortgangsrapportage van de voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals (verslagjaar 2022) blijkt dat er gedurende de periode van oktober 2021 tot december 2022 8 patiënten met verschillende typen solide tumoren in Nederland binnen de VT zijn behandeld met een NTRK-remmer. Alle

patiënten in de VT zijn behandeld met larotrectinib. Het is onduidelijk wat hier de reden voor is. Het is aan de lokale behandelaar om de keuze te maken met welke NTRK-remmer een patiënt behandeld zal gaan worden. Daarnaast blijkt dat er buiten de VT al verschillende Nederlandse patiënten <12 jaar off-label met entrectinib zijn behandeld, met name als er sprake is van betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel ^[32]. Deze gegevens onderschrijven de *unmet medical need* die geldt voor patiënten met NTRK-positieve tumoren. Het aantal patiënten dat binnen de VT met een NTRK-remmer is behandeld is echter lager dan initieel was ingeschat, waarschijnlijk vanwege het feit dat er nog niet routinematig wordt getest op een NTRK-genfusie bij verschillende tumorsoorten. 2 van de 8 patiënten zijn kort na het starten van de behandeling gestopt (<1 maand behandeld), waarvan één vanwege een *serious adverse event*. De andere 6 patiënten waren in ieder geval ten tijde van het opstellen van de voortgangsrapportage nog *on-study*.

Verschillen tussen NTRK-remmers

Er bestaan verschillen tussen de geregistreerde indicaties van larotrectinib en entrectinib, zoals de leeftijdsgrens van kinderen die een NTRK-remmer kunnen gebruiken en de voorwaarde dat patiënten wel of niet eerder met een NTRK-remmer mogen zijn behandeld. Ook uit de resultaten blijkt dat er mogelijk verschillen kunnen bestaan tussen beide NTRK-remmers. Het Zorginstituut kan echter geen voorkeur uitspreken voor één van de twee NTRK-remmers. Het is aan de behandelaar om te bepalen welke NTRK-remmer geschikt is per individuele patiënt.

4.2

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat larotrectinib en entrectinib een meerwaarde hebben ten opzichte van best ondersteunende zorg bij volwassen en pediatrische patiënten (*entrectinib alleen ≥ 12 jaar*) met lokaalgevorderde of gemetastaseerde solide tumoren met een NTRK-genfusie die hebben gefaald op de standaardbehandeling(en) of waarbij geen standaardbehandeling bestaat of geïndiceerd is. De NTRK-remmers larotrectinib en entrectinib voldoen daarmee beiden aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Larotrectinib:

Dit geneesmiddel is tijdelijk onder voorwaarden toegelaten tot het basispakket; gedurende het voorwaardelijke toelatingstraject worden nieuwe gegevens verzameld op basis waarvan zal worden bepaald of het geneesmiddel definitief voor vergoeding in aanmerking komt. Zie voor meer informatie voorwaardelijke toelating larotrectinib (Vitrakvi) op zorginstituutnederland.nl en Regeling zorgverzekering, art. 2.2, eerste lid, onderdeel m.

De EMA heeft de marktregistratie van dit geneesmiddel voorwaardelijk goedgekeurd om het versneld beschikbaar te maken; aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Entrectinib:

Dit geneesmiddel is voor de indicatie lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren met een NTRK-genfusie tijdelijk onder voorwaarden toegelaten tot het basispakket; gedurende het voorwaardelijke toelatingstraject worden nieuwe gegevens verzameld op basis waarvan zal worden bepaald of het geneesmiddel definitief voor vergoeding in aanmerking komt. Zie voor meer informatie voorwaardelijke toelating entrectinib (Rozlytrek) op zorginstituutnederland.nl en Regeling zorgverzekering, art. 2.2, eerste lid, onderdeel n.

De EMA heeft de marktregistratie van dit geneesmiddel voorwaardelijk goedgekeurd om het versneld beschikbaar te maken; aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

5.2 Nieuw advies

Larotrectinib:

Patiënten met solide tumoren met een NTRK-genfusie die geen bevredigende behandelopties hebben, vertonen een klinisch relevante respons op behandeling met larotrectinib. Of dit zich uiteindelijk vertaalt in een langere overleving is onbekend.

De EMA heeft de marktregistratie van dit geneesmiddel voorwaardelijk goedgekeurd om het versneld beschikbaar te maken; aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Entrectinib:

Patiënten met solide tumoren met een NTRK-genfusie die geen bevredigende behandelopties hebben, vertonen een klinisch relevante respons op behandeling met entrectinib. Of dit zich uiteindelijk vertaalt in een langere overleving is onbekend.

De EMA heeft de marktregistratie van dit geneesmiddel voorwaardelijk goedgekeurd om het versneld beschikbaar te maken; aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in mei 2023 met de volgende zoektermen:

(NTRK[Title/Abstract]) AND ((solid tumors[Title/Abstract]) OR (solid tumours[Title/Abstract]))AND ((larotrectinib[Title/Abstract]) OR (entrectinib[Title/Abstract]))

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Onderzoek 1 NCT02122913	Fase I, open-label, dosisescalatie onderzoek met uitbreidingsfase; voor de uitbreidingsfase was tumoren met NTRK-genfusie een vereiste	N=13 in uitbreidingsfase met NTRK-tumoren: <ul style="list-style-type: none"> • Schildklier (n=4) • Speekselklier (n=3) • GIST (n=2) • Wekedelensarcoom (N=2) • NSCLC (n=1) • Primaire tumor onbekend (n=1) 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 jaar • NTRK-genfusie • ECOG-PS 0/1/2 • Levensverwachting van ≥6 maanden 	Larotrectinib tot 200 mg 1-2x daags	<ul style="list-style-type: none"> • Veiligheid • Maximaal getolereerde dosis (MTD) • Farmacokinetische parameters • ORR • DOR

<p>NAVIGATE NCT02576431</p>	<p>Fase II, multinationalaal, open-label onderzoek naar diverse tumoren</p>	<p>N=118</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schildklier (n=24) • Wekdelensarcoom (n=20) • Speekselklier (n=19) • NSCLC (n=13) • Primair CZS (n=9) • Colorectaal (n=8) • Melanoom (n=6) • Borst, secretoir (n=4) • Borst, non-secretoir (n=3) • GIST (n=2) • Gal (n=2) • Pancreas (n=2) • SCLC (n=1) • Appendix (n=1) • Botsarcoom (n=1) • Lever (n=1) • Prostaat (n=1) • Cervix (n=1) 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 12 jaar • NTRK-genfusie • ECOG-PS 0/1/2/3 of KPS≥50% 	<p>Larotrectinib 100 mg 2x daags</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ORR • DoR • PFS • OS • Veiligheid
<p>SCOUT NCT02637687</p>	<p>Fase I/II, multinationalaal, open-label, dosisescalatie onderzoek met een uitbreidingsfase; voor het fase II-uitbreidingscohort was gevorderde solide tumoren met een NTRK-genfusie, waaronder lokaal gevorderd infantiel fibrosarcoom een vereiste</p>	<p>N=94</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infantiel fibrosarcoom (n=40) • Wekdelensarcoom (n=26) • Primair CZS (n=24) • Congenitaal mesoblastisch nefroom (n=2) • Botsarcoom (n=1) • Melanoom (n=1) 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 maand tot 21 jaar • NTRK-genfusie • Karnofsky/Lansky-score ≥50% 	<p>Larotrectinib tot 100 mg/m² 2x daags</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Veiligheid • ORR • MTD • Farmacokinetische parameters • DoR • QoL • PFS • OS

ALKA-372-001	Multicenter open-label fase I dosisescalatiestudie	N=61 waarvan NTRK-positief: N=1	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 jaar • NTRK-genfusie/ROS1/ALK-mutatie • ECOG-PS 0/1/2 • Levensverwachting ≥3 maanden 	Entrectinib 200/400/800 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • MTD • ORR • DoR • Veiligheid • PFS • OS
STARTRK-1 NCT02097810	Multicenter open-label fase I dosisescalatiestudie	N=83 waarvan NTRK-positief: N=2	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 jaar • NTRK-genfusie/ROS1/ALK-mutatie • ECOG-PS 0/1/2 • Levensverwachting ≥3 maanden 	Entrectinib	<ul style="list-style-type: none"> • MTD • Veiligheid • ORR • DoR • PFS • OS
STARTRK-2 NCT02568267	Multicenter open-label fase II basket-studie	N=505 waarvan NTRK-positief: N=147	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 jaar • NTRK-genfusie/ROS1/ALK-mutatie • Levensverwachting ≥4 weken 	Entrectinib	<ul style="list-style-type: none"> • ORR • DoR • OS • PFS • KvL
STARTRK-NG NCT02650401	Multicenter open-label fase I/II	N=55 waarvan NTRK-positief: N=15	<ul style="list-style-type: none"> • 0-18 jaar • NTRK-genfusie/ROS1/ALK-mutatie • Karnofsky/Lansky-score ≥60% • Levensverwachting ≥4 weken 		<ul style="list-style-type: none"> • MTD • ORR • DoR • Veiligheid • OS • PFS

ORR: algehele responsratio. DoR; duur van respons. PFS: progressievrije overleving. OS: algehele overleving. MTD: *maximum tolerated dose*. ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-performance score*. KPS: *Karnofsky Performance Scale*. KvL: kwaliteit van leven. CZS: centraal zenuwstelsel. NTRK: Neurotrofe tyrosinereceptor kinase.

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2022	Samenvatting van de productkenmerken larotrectinib (Vitrakvi®)
EMA / CBG	2021	Samenvatting van de productkenmerken entrectinib (Rozlytrek®)
EMA / CBG	2019	European Public Assessment Report (EPAR) larotrectinib (Vitrakvi®) larotrectinib en entrectinib
EMA / CBG	2020	European Public Assessment Report (EPAR) entrectinib (Rozlytrek®)
Multidisciplinaire Expert Groep: Aerts et al.	2020	Consensus diagnose en behandeling van NTRK-genfusie gerelateerde solide tumoren

Bijlage 4: Baseline tabel

	Gepoolde analyse: Larotrectinib N=225 ^[1]		Gepoolde analyse: Entrectinib N=150 ^[2]
	Zonder primaire CZS-tumor N=192	Met primaire CZS-tumor N=33	
Variabele			
Leeftijd, mediaan (spreiding)	38 (0,1-84) <18 jaar: 37% ≥18 jaar: 64%	9 (1,3-79) <18 jaar: 79% ≥18 jaar: 21%	59 (21-88) >65 jaar: 38% >75 jaar: 12%
Geslacht Man Vrouw	51% 49%	51% 49%	49,3%
Etniciteit	Blank: 72%	Blank 73%	Blank: 58,7% Aziatisch: 26% Latijns-Amerikaans/Spaans: 5,4%
ECOG-score 0-1 2 3	87% 11% 2%	85% 12% 3%	41,3% + 50% 8,7%
Eerdere behandeling	73% behandeld* 27% niet eerder behandeld	97% behandeld* 3% niet eerder behandeld	81,3% eerder geopereerd 60,7% eerder radiotherapie 77,3% eerder systemisch behandeld
Meest voorkomende tumortypes	Wekedelensarcoom: 25% Infantiel fibrosarcoom: 21% Schildklierkanker: 15% Speekselkliertumor: 11% Longkanker: 8%		Sarcoom: 21,3% Longkanker: 20,7% Speekselklierkanker: 17,3% Schildklierkanker: 10,7% Colorectalkanker: 7,3% Borstkanker: 6%
NTRK-genfusie detectie	Onbekend	Onbekend	Next-generation sequencing (NGS): 87,3% Nucleïnezuur-gebaseerde test: 12,7%

*i.e. chirurgie, radiotherapie of systemische therapie

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

Tool voor beoordelen risico op bias in case series		
Domain	Leading explanatory questions	Results
<i>Selection</i>	<i>1. Does the patient(s) represent(s) the whole experience of the investigator (centre) or is the selection method unclear to the extent that other patients with similar presentation may not have been reported?</i>	Ja, patiënten werden allemaal getest op een NTRK-genfusie met behulp van moleculaire testen.
<i>Ascertainment</i>	<i>2. Was the exposure adequately ascertained?</i>	Ja
	<i>3. Was the outcome adequately ascertained?</i>	Ja; ORR en DoR werden vastgelegd door een geblindeerde, onafhankelijke beoordelingscommissie (BIRC, Blinded Independent Review Committee). Er werd gebruik gemaakt van de RECIST v1.1 of RANO-criteria.
<i>Causality</i>	<i>4. Were other alternative causes that may explain the observation ruled out?</i>	Nee, patiënten waren uitbehandeld dus er werden geen andere anti-kanker therapieën toegepast naast gebruik van larotrectinib of entrectinib.
	<i>5. Was there a challenge/rechallenge phenomenon?</i>	Nee
	<i>6. Was there a dose-response effect?</i>	Nee
	<i>7. Was follow-up long enough for outcomes to occur?</i>	Voor ORR en DoR was de follow-up voldoende lang. Wel zou het responspercentage hoger kunnen worden bij een langere follow-up, omdat patiënten die nu stabiele ziekte hebben alsnog een respons krijgen, patiënten met een onbevestigde respons kunnen een bevestigde respons krijgen en patiënten met een partiële respons kunnen nog een complete respons krijgen. De follow-up was onvoldoende lang om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de mediane algehele overleving inclusief 95% betrouwbaarheidsinterval. Omdat het een enkelarmige studie is, kan er echter sowieso geen uitspraak gedaan worden over het relatieve effect op overleving vergeleken met best ondersteunende zorg.
<i>Reporting</i>	<i>8. Is the case(s) described with sufficient details to allow other investigators to replicate the research or to allow practitioners make inferences related to their own practice? (demographics, clinical information, statistical analysis)</i>	Ja

Bijlage 6: GRADE evidence profiel

NTRK-remmers larotrectinib en entrectinib versus best ondersteunende zorg bij de behandeling van solide tumoren met een NTRK-genfusie: GRADE evidence profile.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Vertrouwen
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	NTRK	BSC	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)	
Algehele overleving (OS)											
2	Observationele enkelarmige studies ^a	niet ernstig ^b	Niet te bepalen	niet ernstig	Niet te bepalen	niet gevonden	Larotrectinib: 225 Entrectinib: 150	Nvt	Niet te berekenen	<u>Mediane OS</u> Larotrectinib: nb (95% BI: nb – nb) Entrectinib: 37,1 maanden (95%BI: 27,2 – nb)	Niet te bepalen
Algehele overleving: gemeten met progressievrije overleving (PFS)											
2	Observationele enkelarmige studies ^a	niet ernstig ^b	Niet te bepalen	ernstig ^c	Niet te bepalen	niet gevonden	Larotrectinib: 225 Entrectinib: 150	Nvt	Niet te berekenen	<u>Mediane PFS</u> Larotrectinib: 33,4 (95% BI: nb – nb) Entrectinib: 13,8 maanden (95%BI: 10,1- 20,0)	Niet te bepalen

Algehele overleving: gemeten met de algehele responskans (ORR*) in combinatie met duur van respons (DoR)

Mediane follow-up duur larotrectinib: 34,5 maanden en entrectinib: 30,6 maanden

2	Observationele enkelarmige studies ^a	niet ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^d	niet ernstig ^e	groot effect ^f	Larotrectinib: 225 Entrectinib: 150	Nvt	Niet te berekenen	<p>ORR Larotrectinib: 65% (95% BI: 59-72)</p> <p>Entrectinib: 61,3% (95% BI: 53,0-69,2)</p> <p>BSC: 0% (assumptie)</p> <p>Mediane DoR Larotrectinib: 34,5 maanden (spreiding: 1,6 – 58,5)</p> <p>Entrectinib: 20,0 maanden (95% BI: 13,2-31,1)</p> <p>BSC: 0% (assumptie)v</p>	⊕⊕○○ Laag
---	---	---------------------------	--------------	----------------------	---------------------------	---------------------------	--	-----	-------------------	--	--------------

Kwaliteit van leven

2	Observationele enkelarmige studies ^a	ernstig ^g	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Larotrectinib: 57 Entrectinib: 137	Nvt	Niet te berekenen	24 volwassenen (60%) en 13 kinderen (76%) vertoonden een klinisch relevante verbetering in EORT QLQ-C30/PedsQoL-scores op minstens 1 meetmoment gedurende behandeling met larotrectinib. Gedurende behandeling met entrectinib leek de kwaliteit van leven consistent te blijven.	⊕○○○ Zeer laag
---	---	----------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	---------------------------------------	-----	-------------------	---	-------------------

Ernstige ongunstige (graad 3-5) (interventiegerelateerde) effecten

2	Observationele enkelarmige studies ^a	niet ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Larotrectinib: 206 Entrectinib: 709	Nvt	Niet te berekenen	Larotrectinib: 35 patiënten (13%) Entrectinib: 272 patiënten (38,4%) BSC: 0% (assumptie)	⊕⊕○○ Laag
---	---	---------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	--	-----	-------------------	--	--------------

Stakers ten gevolge van interventiegerelateerde ongunstige effecten

2	Observationele enkelarmige studies ^a	niet ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Larotrectinib: 248 Entrectinib: 503	Nvt	Niet te berekenen	Larotrectinib: 5 patiënten (2%) Entrectinib: 23 patiënten (4,6%) BSC: 0% (assumptie)	⊕⊕○○ Laag
---	---	---------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	--	-----	-------------------	--	--------------

BI: Betrouwbaarheidsinterval, OS: *overall survival*, PFS: *progression free survival*, ORR: *overall response rate*, DoR: *duration of response*.

*ORR: De ORR is het percentage patiënten die gedurende de studie als 'best overall response' een complete respons (CR) of partiële respons (PR) hadden. De 'best overall response' is de beste respons gemeten gedurende de start van de behandeling tot aan het einde van de behandeling. ORR wordt radiologisch bepaald middels de RECIST v1.1 criteria of RANO criteria bij CZS tumoren.

Toelichting

- Er is sprake van een observationele studieopzet. Omdat er vanwege de observationele studieopzet niet is gerandomiseerd of geblindeerd, begint de Grade-beoordeling op lage kwaliteit van bewijs vanwege zeer ernstig risico op bias.
- De tool voor case series uit Bijlage 6 gaf geen verder verzwarende risico's op bias.
- PFS is een surrogaatuitkomstmaat voor OS.
- De combinatie van ORR en DoR is een surrogaatuitkomstmaat voor de patiëntrelevante uitkomstmaten overleving en/of kwaliteit van leven.
- De beroepsgroep heeft klinische relevantiegrenzen opgesteld voor de ORR in combinatie met de DoR. Bij een ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van de ORR van >40% moet de mediane DoR minstens 4 maanden zijn om te spreken van een klinisch relevant effect.
- Gelet op de PASKWIL-NRS criteria is de gemeten respons hoog en de mediane duur van respons lang.
- Kwaliteit van leven werd meegenomen in de studies als exploratief eindpunt. Weinig patiënten hebben de vragenlijsten (gedurende follow-up) ingevuld en er is sprake van missing data.

Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): Vitrakvi®. 2022.
2. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): Rozlytrek®. 2023.
3. EMA. European Public Assessment Report (EPAR): Vitrakvi®. 2019.
4. EMA. European Public Assessment Report (EPAR): Rozlytrek®. 2020.
5. Zorginstituut Nederland. Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk 2023. 2023.
6. Zorginstituut Nederland. Module Beoordeling SWP: Voor tumoragnostische geneesmiddelen en voor andere oncologische geneesmiddelen die uitsluitend in enkelarmige studies zijn onderzocht. 2023.
7. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies entrectinib (Rozlytrek®) bij ROS1-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom. 2021.
8. Nakagawara A. Trk receptor tyrosine kinases: a bridge between cancer and neural development. *Cancer Lett* 2001; 169: 107-14.
9. Amatu A, Sartore-Bianchi A and Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 2016; 1: e000023.
10. Vaishnavi A, Le AT and Doebele RC. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov* 2015; 5: 25-34.
11. Aerts JGJV, Dinjens WNM, Evers MPJ, et al. Consensus diagnose en behandeling van NTRK-genfusie gerelateerde solide tumoren. 2020.
12. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, et al. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019; 32: 147-53.
13. Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018; 2018.
14. Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun* 2014; 5: 4846.
15. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol* 2020; 33: 38-46.
16. Rosen EY, Goldman DA, Hechtman JF, et al. TRK Fusions Are Enriched in Cancers with Uncommon Histologies and the Absence of Canonical Driver Mutations. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 1624-32.
17. Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, et al. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precis Oncol* 2021; 5: 69.
18. Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, et al. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1758835920975613.
19. Cocco E, Scaltriti M and Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 731-47.
20. Koopman B, Kuijpers C, Groen HJM, et al. Detection of NTRK Fusions and TRK Expression and Performance of pan-TRK Immunohistochemistry in Routine Diagnostics: Results from a Nationwide Community-Based Cohort. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12.
21. NVMO-commissie BOM. Advies commissie BOM: Entrectinib bij solide tumoren met een NTRK-genfusie. 2022.
22. NVMO-commissie BOM. Advies commissie BOM: Larotrectinib bij solide tumoren met een NTRK-genfusie. 2022.
23. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;

- 45: 228-47.
24. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol* 2015; 16: e270-8.
 25. NVMO-commissie BOM. PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling. 2023.
 26. NVMO-commissie BOM. PASKWIL-criteria 2021: niet-gerandomiseerde studies. 2021.
 27. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16: 139-44.
 28. Kummar S, Berlin J, Mascarenhas L, et al. Quality of Life in Adult and Pediatric Patients with Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Cancer Receiving Larotrectinib. *Curr Probl Cancer* 2021; 45: 100734.
 29. Murad MH, Sultan S, Haffar S, et al. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med* 2018; 23: 60-3.
 30. Roche. UPDATED RESULTS REPORT FOURTH EFFICACY ANALYSIS OF ENTRECTINIB (RO7102122) IN PATIENTS WITH NTRK FUSION-POSITIVE SOLID TUMORS: Entrectinib Integrated Summary of Efficacy (CCOD: 2 August 2021). . UNPUBLISHED. 2021.
 31. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020; 21: 531-40.
 32. Zorginstituut Nederland. Voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals: Voortgangsrapportage verslagjaar 2022. . 2023.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) voor de indicatie NTRK-positieve tumoren

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 6 juli 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2023014458
Volgnummer	2023016979
Contactpersoon	Mevr. drs. J.E. de Boer, arts niet praktiserend JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mw. R. Efe mw. S. Vijgen
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Bayer en Roche

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—9
2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
2.4	Aannames—10
2.5	Diagnostische testkosten—11
3	Budgetimpactanalyse—13
3.1	Budgetimpact: alleen geneesmiddelkosten—13
3.2	Budgetimpact: breder perspectief—14
4	Conclusie—15
5	Referenties—17
6	Appendix—19
6.1	Verrichtingcodes MD—19

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek en Vitrakvi®) voor de behandeling van patiënten met solide tumoren die een NTRK-genfusie vertonen. Het doel van deze budgetimpactanalyse (BIA) is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van deze middelen gepaard gaan. Er wordt uitgegaan van de patiëntenpopulatie waarvoor Zorginstituut Nederland heeft vastgesteld dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelenkosten).

De beoordeling van de NTRK-remmers betreft een uitzonderingssituatie. Het Zorginstituut kiest er in dit specifiek geval voor om ook een budgetimpact te presenteren met een breder perspectief, namelijk inclusief testkosten. In paragraaf 2.5 wordt deze keuze verder toegelicht.

1.1 Geregistreerde indicatie

Larotrectinib:

Als monotherapie voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met solide tumoren die een neurotrofe tyrosinereceptor-kinase (NTRK)-genfusie vertonen,

- Die een ziekte hebben die lokaal gevorderd of gemetastaseerd is of waarbij de kans groot is dat chirurgische resectie leidt tot ernstige morbiditeit, en
- Die geen bevredigende behandelopties hebben.^[1]

Entrectinib:

Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen van 12 jaar en ouder met solide tumoren die een NTRK-genfusie vertonen,

- Die lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte hebben of bij wie operatieve resectie waarschijnlijk leidt tot ernstige morbiditeit, en
- Die niet eerder zijn behandeld met een NTRK-remmer, Die geen toereikende behandelopties hebben.^[2]

Bijzonderheden:

- Entrectinib en larotrectinib zijn vanaf 1 oktober 2021 tot 1 januari 2025 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket. Een onderdeel van dit voorwaardelijke toelatingstraject is dat het Zorginstituut een nieuw beoordelingskader ontwikkelt voor tumor-agnostische middelen. Het beoordelingskader is sinds april 2023 definitief.^[3]
- Entrectinib is tevens geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers. In juli 2021 concludeerde het Zorginstituut dat entrectinib voor de ROS1-indicatie vanwege onvoldoende bewijs (nog) niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.^[4]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Er is op dit moment geen doelgerichte therapie voor NTRK-genfusie gerelateerde tumoren die wordt vergoed vanuit het basispakket. Ook zijn er geen (inter)nationale

richtlijnen beschikbaar over de behandeling van patiënten met deze specifieke kanker. Patiënten met een NTRK-genfusie kanker worden nu dus eerst behandeld conform de huidige standaard van de primaire tumorlokalisatie. Afhankelijk van de betreffende tumorsoort en de behandellijn kan dit chirurgie, radiotherapie, chemotherapie, immunotherapie en/of best ondersteunende zorg omvatten.

Entrectinib en larotrectinib zullen worden ingezet wanneer patiënten geen toereikende behandelopties meer hebben (zie paragraaf 1.1).

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Incidentie

Er is veel onzekerheid over het aantal patiënten in Nederland dat in aanmerking komt voor behandeling met een NTRK-remmer. Dit hangt namelijk direct samen met de mate waarin en het moment waarop NTRK-genfusies getest zullen gaan worden in de klinische behandelpraktijk. Zonder test op NTRK-genfusies zullen de patiënten die in aanmerking komen voor behandeling immers niet geïdentificeerd worden. Het testlandschap (en de vergoeding daarvan) is momenteel volop in ontwikkeling. Hier zal rekening mee worden gehouden in de berekeningen van deze BIA.

Er zijn verschillende bronnen beschikbaar waaruit informatie kan worden verkregen over de inschatting van het aantal patiënten. NTRK-genfusies zijn zeldzaam. In Nederland werd de jaarlijkse incidentie van NTRK-genfusie gerelateerde tumoren in 2020 geschat op circa 100-200 volwassen en circa 3-6 pediatrische patiënten. In 2020 hebben een multidisciplinaire groep van specialisten (n=9) op het gebied van moleculaire diagnostiek en behandeling van tumoren en een belangenbehartiger vanuit patiëntenperspectief een consensus opgesteld over de diagnose en behandeling van NTRK-genfusie gerelateerde solide tumoren. De expertgroep schatte in dat jaarlijks 25.000 volwassen patiënten respectievelijk 600 pediatrische patiënten zullen worden getest op een NTRK-genfusie. Hiervan zullen jaarlijks 100-200 volwassen patiënten respectievelijk 3-6 pediatrische patiënten in aanmerking komen voor behandeling met een NTRK-remmer. In een systematische literatuurreview (SLR) van Forsythe et al. (2020) wordt gerapporteerd dat de incidentie 0,52 per 100.000 volwassen personen is.^[5] Dit zou neerkomen op ongeveer 90 volwassen patiënten met een gediagnostiseerde NTRK-genfusie in Nederland per jaar, dit komt overeen met de laagste waarde zoals geschat door de Nederlandse klinische expertgroep. In andere bronnen wordt een NTRK-genfusiepercentage van 0,30% bij volwassenen respectievelijk 1,28% bij kinderen benoemd.^[6] Deze inschattingen uit de literatuur zijn gemaakt op basis van studiepopulaties van verschillende tumorlokalisaties waar getest is op de aanwezigheid van NTRK-genfusies. Deze analyses zijn retrospectief uitgevoerd op een selectie van patiënten. Het werkelijke aantal patiënten met een NTRK-genfusie gerelateerde tumor kan hiervan afwijken omdat er op dit moment niet standaard en prospectief wordt getest op NTRK-genfusies (onderschatting) of omdat er retrospectief in bijzondere populaties in gespecialiseerde centra is getest (overschatting). Vanwege deze onzekerheden kiest het Zorginstituut er in deze BIA voor om het aantal patiënten te baseren op de schatting van de Nederlandse klinische expertgroep in 2020, waarbij een range wordt aangehouden van 100 tot 200 volwassen patiënten.^[7] Hierbij dient te worden opgemerkt dat dit een schatting betreft waarbij wordt uitgegaan van een maximaal testpercentage (100%). Omdat er veel onzekerheid is over het aantal patiënten worden er twee scenario's berekend. In scenario a (minimale scenario) wordt aangenomen dat 103 Nederlandse patiënten jaarlijks behandeld worden (100 volwassenen en 3 kinderen). In scenario b (maximale scenario) wordt aangenomen dat 206 Nederlandse patiënten jaarlijks behandeld worden (200 volwassenen en 6 kinderen).

Testcapaciteit

Zoals eerder benoemd hangt het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met NTRK-remmers direct samen met de mate waarin er op een NTRK-genfusie getest zal worden. Omdat het testlandschap nog volop in ontwikkeling is en er daarmee dus veel onzekerheid is, worden twee scenario's berekend. In scenario 1 (maximale scenario) wordt uitgegaan van 100% vanaf jaar 1. In scenario 2 (minimale scenario) wordt uitgegaan van de volgende testpercentages: 25% in jaar 1, 50% in jaar 2 en 75% in jaar 3. N.B. alle kinderen met solide tumoren worden al standaard, door middel van RNA-NGS, getest op een NTRK-genfusie (testpercentage: 100%).^[7] De correctie voor testcapaciteit vindt daarom alleen plaats op het aantal volwassenen.

In **Tabel 1** wordt een overzicht gegeven van het aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met NTRK-remmers. Hierbij worden de volgende scenario's gehanteerd:

- Scenario 1a: incidentie: 100 volwassenen en 3 kinderen; testcapaciteit: 100%
- Scenario 1b: incidentie: 200 volwassenen en 6 kinderen; testcapaciteit: 100%
- Scenario 2a: incidentie: 100 volwassenen en 3 kinderen; testcapaciteit: 25% in jaar 1, 50% in jaar 2, 75% in jaar 3
- Scenario 2b: incidentie: 200 volwassenen en 6 kinderen; testcapaciteit: 25% in jaar 1, 50% in jaar 2, 75% in jaar 3

Tabel 1. Aantal patiënten

Jaar	Patiëntencategorie	Scenario 1a	Scenario 1b	Scenario 2a	Scenario 2b
Jaar 1	volwassenen	100	200	25	50
	kinderen	3	6	3	6
Jaar 2	volwassenen	100	200	50	100
	kinderen	3	6	3	6
Jaar 3	volwassenen	100	200	75	150
	kinderen	3	6	3	6

Marktpenetratie

Aangezien entrectinib en larotrectinib zullen worden ingezet wanneer patiënten geen toereikende behandelopties meer hebben, wordt in deze BIA uitgegaan van een marktpenetratie van 100%. Volgens de registratiehouders is een marktpenetratie van 100% niet realistisch omdat geen rekening is gehouden met patiënten die de behandeling niet kunnen of willen ontvangen. Dit is volgens hen relevant gezien de ziektecontext: uitbehandelde kankerpatiënten. Volgens DRUG Access gegevens kwamen slechts 8 van de 11 (73%) patiënten met een NTRK-genfusie daadwerkelijk aan behandeling toe. 3 van de 11 patiënten die werden geïdentificeerd met een NTRK-genfusie kwamen niet aan behandeling toe, omdat zij 'ofwel klinisch te snel achteruitgingen of weloverwogen afzagen van behandeling'. Dit maakt volgens de registratiehouders 73% een realistischere inschatting van de marktpenetratie. Het Zorginstituut vindt dat deze data nu nog geen voldoende betrouwbaar inzicht geven in hoe de klinische praktijk er straks echt gaat uitzien als het testlandschap verandert. Echter, met deze aanname moet rekening worden gehouden bij de interpretatie van de resultaten.

Verder wordt er een evenredige marktverdeling aangenomen voor de twee NTRK-remmers: 50% voor entrectinib respectievelijk 50% voor larotrectinib. Dit zou in de klinische praktijk er misschien ook anders kunnen uitzien.

Indicatieverbreding/off-labelgebruik

Er vindt momenteel onderzoek plaats naar behandeling met entrectinib bij pediatrische patiënten. De registratiehouder heeft aangegeven dat dit onderzoek zal worden gebruikt om een indicatie-uitbreiding bij de EMA in te dienen bij pediatrische patiënten <12 jaar. Larotrectinib is al geïndiceerd voor de hele pediatrische populatie.

De registratiehouders hebben aangegeven dat er geen off-label gebruik wordt verwacht, aangezien het niet zinvol is om NTRK-remmers in te zetten bij patiënten die geen NTRK-genfusie hebben. Entrectinib is ook geïndiceerd maar momenteel niet vergoed voor ROS-1 positieve NSCLC. In deze BIA wordt geen rekening gehouden met mogelijk off-label gebruik.

2.2 Substitutie

Beide NTRK-remmers zijn geïndiceerd wanneer patiënten geen bevredigende/toereikende behandelopties meer hebben. Er wordt in deze BIA daarom geen rekening gehouden met substitutie.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Entrectinib

De aanbevolen dosering van entrectinib bij volwassenen is 600 mg, eenmaal daags, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De aanbevolen dosering bij kinderen is 300 mg/m², eenmaal daags. In deze BIA wordt ook bij kinderen pragmatisch uitgegaan van de maximale dosis van 600 mg, eenmaal daags. De AIP per 200 mg tablet is €59,44.^[8] De gemiddelde behandelduur bedraagt 16,49 maanden.^[9] De totale behandelkosten per patiënt komen daarmee op €89.440,60 (zie **Tabel 2**).

Larotrectinib

De aanbevolen dosering van larotrectinib bij volwassenen is 100 mg, tweemaal daags, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De aanbevolen dosering bij kinderen is 100 mg/m², tweemaal daags. In deze BIA wordt ook bij kinderen pragmatisch uitgegaan van de maximale dosis van 100 mg, tweemaal daags. De AIP per 100 mg tablet is €89,17. De AIP per drank 20 mg/ml 100 ml is €1.783,33.^[8] De gemiddelde behandelduur bedraagt 18,6 maanden.^[10] De totale behandelkosten komen daarmee op €100.890,35 voor de tabletvorm, respectievelijk €100.891,91 voor de drankvorm (zie **Tabel 2**). Aangezien de totale behandelkosten weinig verschillen, kiest het Zorginstituut voor de pragmatische aanpak om de totale behandelkosten te baseren op de tabletvorm.

Tabel 2. Kosten per patiënt per jaar

	Entrectinib	Larotrectinib
Dosering	600 mg eenmaal daags	100 mg tweemaal daags
Gemiddelde behandelduur (maanden)	16,49	18,6
AIP per unit	200 mg tablet: €59,44	100 mg tablet: €89,17 20 mg/ml 100 ml drank: €1.783,33
Totale behandelkosten	€89.440,60	€100.890,35
Kosten eerste 6 maanden	€32.543,60	€32.545,28
Kosten resterende maanden in vervolgjaar	€56.897,06	€68.345,08*

*De resterende vervolgmaanden voor larotrectinib zijn 12,6 maanden in totaal. Er is hier voor een conservatieve aanpak gekozen waarbij de laatste 0,6 maanden zijn meegenomen in jaar 2 i.p.v. in jaar 3.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Entrectinib en larotrectinib zullen worden ingezet wanneer patiënten geen toereikende behandelopties meer hebben
- Er zullen jaarlijks 25.000 volwassen patiënten respectievelijk 600 pediatrische patiënten worden getest op een NTRK-genfusie. Hiervan zullen jaarlijks 100-200 volwassen patiënten respectievelijk 3-6 pediatrische patiënten in aanmerking komen voor behandeling met een NTRK-remmer.
- In scenario's 1a en b wordt uitgegaan van een testcapaciteit van 100%. In scenario's 2a en b wordt uitgegaan van een oplopende testcapaciteit van 25% in jaar 1, 50% in jaar 2 en 75% in jaar 3. Dit geldt alleen voor de volwassen patiënten want de pediatrische patiënten worden al standaard getest.
- Er wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 100% voor de NTRK-remmers, waarbij een evenredig deel wordt ingenomen door beide NTRK-remmers (50% entrectinib/50% larotrectinib).
- De gemiddelde behandelduur van entrectinib bedraagt 16,49 maanden. Voor larotrectinib is dit 18,6 maanden.
- Voor kinderen wordt uitgegaan van de maximale dosering: dit betreft 600 mg, eenmaal daags voor entrectinib respectievelijk 100 mg, tweemaal daags voor larotrectinib.

2.5 Diagnostische testkosten

Gewoonlijk worden diagnostische testkosten niet meegenomen in de BIA's van het Zorginstituut. Voordat een NTRK-remmer kan worden ingezet, dient getest te worden of een patiënt NTRK-genfusie positief is. Een NTRK-remmer kan echter worden ingezet bij verschillende tumorlokalisaties (tumor-agnostisch). Het huidige testlandschap verschilt per tumorlokalisatie, daarnaast is het testlandschap momenteel nog volop in ontwikkeling. Er is nog veel onduidelijkheid over de inzet en vergoeding van moleculaire diagnostiek. Volgens de schatting van de klinische experts (zie paragraaf 2.1) zullen 25.000 volwassenen respectievelijk 600 pediatrische patiënten per jaar getest moeten worden om uiteindelijk een NTRK-genfusie aan te tonen bij 100-200 volwassenen respectievelijk 3-6 pediatrische patiënten. Gezien de genoemde punten brengen de diagnostische testkosten van de NTRK-remmers veel extra kosten mee voor het zorgsysteem specifiek en de maatschappij als geheel. Om de invloed daarvan inzichtelijk te maken kiest het Zorginstituut er daarom in dit geval voor om naast de standaard BIA waarin alleen geneesmiddelenkosten worden meegenomen, ook de budgetimpact te laten zien wanneer de diagnostische testkosten worden meegenomen. Wel moet hierbij in gedachten worden gehouden dat diagnostisch testen ook tot baten kan leiden voor de maatschappij. Het is immers goed mogelijk dat als gevolg van de mogelijkheid om doelgericht te behandelen, one size fits all behandelingen en daarmee overbehandeling wordt voorkomen.

Uitgangspunten diagnostische testkosten [bron: Consensus diagnose en behandeling van NTRK-genfusie gerelateerde solide tumoren]^[7]

Om een NTRK-genfusie aan te tonen, dient de patiënt te worden getest. Klinische experts hebben in 2020 aangegeven dat gebaseerd op een keur aan testmodaliteiten op basis van wetenschappelijke en pragmatische overwegingen, zoals sensitiviteit/specificiteit, voorspellende waarde (prevalentie genfusie) en kosten, de immuunhistochemie (IHC) test is geselecteerd als eerst toe te passen screeningstest. Omdat IHC testen niet specifiek genoeg zijn dient een positieve IHC test gevolgd te worden door een RNA (Ribonucleic Acid)-gebaseerde paneltest (Next Genome Sequencing, RNA-NGS), die de aanwezigheid van een NTRK-genfusieproduct bevestigt. De IHC test wordt niet gebruikt en dus overgeslagen in de volgende situaties:

- Alle kindermaligniteiten: deze worden standaard door middel van Whole Transcriptoom Sequencing (WTS) getest op NTRK-genfusies.
- Bij tumoren waarbij al Whole Genome Sequencing (WGS) wordt toegepast
- Indien te weinig tumormateriaal beschikbaar is.
- Bij tumoren waarbij op basis van histologie (bijv. Mammary Analogue Secretary Cancers ((MA)SC) van de speekselklier, (MA)SC van de borst) een NTRK-genfusie wordt verwacht, wordt meteen een RNA gebaseerde paneltest gedaan.
- Bij tumoren waarbij op grond van de histologie wordt verwacht dat NTRK-IHC positief is onafhankelijk van de aanwezigheid van een NTRK-genfusieproduct.

Ook hadden de klinische experts destijds voorspeld dat bij een volwassen patiëntenaantal van 25.000, ongeveer 1.000 positieve IHC tests te verwachten zijn. Inmiddels blijkt uit de praktijk dat de IHC test vaker vals-positief is. Daarnaast verschilt het testlandschap per tumorlokalisatie, en is het testlandschap nog in ontwikkeling. Het Zorginstituut kiest daarom voor een pragmatische aanpak en gaat in deze BIA uit van een IHC test gevolgd door een RNA-NGS test bij alle patiënten. Kinderen worden niet meegenomen in de berekening omdat bij kindermaligniteit al

standaard wordt getest op NTRK-genfusies (d.m.v. WGS).

Testkosten

De NZa heeft tarieven voor 5 categorieën moleculaire diagnostiek bepaald. In **Tabel 3** staan de tarieven per testcategorie die ziekenhuizen vergoed krijgen weergegeven.^[11] Uit de praktijk blijkt dat deze tarieven niet volledig kostendekkend zijn. Echter, de daadwerkelijke testkosten zijn niet bekend. Op basis van expert opinie is er een indicatie dat de kosten van categorie MD1 rond de €300 zitten, en de kosten van categorie MD4 tussen de €1.000-€2.000 liggen. Het Zorginstituut kiest er voor om de NZa tarieven aan te houden omdat de precieze kosten onduidelijk zijn (het testlandschap is nog aan verandering onderhevig). Op basis van de beschrijving van de verrichtingcodes per categorie, valt een IHC test onder categorie MD1, en een RNA-NGS test onder categorie MD4.^[12] Een uitgebreide beschrijving per categorie staat beschreven in **Tabel 10** van de Appendix.

Tabel 3. Tarieven per categorie

Categorie	Tarief
MD1	€385
MD2	€742
MD3	€1.130
MD4	€1.248
MD5	€1.415

Totale testkosten per jaar

Voor de berekening van de testkosten per jaar worden de volgende aannames gehanteerd:

- Aantal volwassen patiënten per jaar die getest worden op een NTRK-genfusie: 25.000
- De test die wordt uitgevoerd om een NTRK-genfusie aan te tonen: IHC test gevolgd door RNA-NGS test
- Het IHC test tarief is: €385 (MD1), het RNA-NGS test tarief is: €1.248 (MD4)
- scenario A: 100% marktpenetratie voor testen, scenario B: opbouwende marktpenetratie van 25% in jaar 1, 50% in jaar 2 en 75% in jaar 3.
- Alle kindermaligniteiten worden al standaard getest op o.a. een NTRK-genfusie d.m.v. WGS, de kosten hiervan worden daarom niet meegenomen in de BIA.

Scenario A resulteert in testkosten van €40,8 miljoen per jaar ($25.000 \cdot 100\% \cdot (\text{€}385 + \text{€}1.248)$). Scenario B resulteert in testkosten van €10,2 miljoen in jaar 1, €20,4 miljoen in jaar 2 en €30,6 miljoen in jaar 3 (zie **Tabel 4**).

Tabel 4. Jaarlijkse testkosten

Jaar	Marktpenetratie	Aantal patiënten*	Testkosten
<i>Scenario A</i>			
Jaarlijks	100%	25.000	€40.825.000
<i>Scenario B</i>			
Jaar 1	25%	6.250	€10.206.250
Jaar 2	50%	12.500	€20.412.500
Jaar 3	75%	18.750	€30.618.750

*Dit betreft alleen volwassenen

3 Budgetimpactanalyse

In deze BIA worden de volgende scenario's gepresenteerd:

- Scenario 1a: incidentie: 100 volwassenen en 3 kinderen; testcapaciteit: 100%
- Scenario 1b: incidentie: 200 volwassenen en 6 kinderen; testcapaciteit: 100%
- Scenario 2a: incidentie: 100 volwassenen en 3 kinderen; testcapaciteit: 25% in jaar 1, 50% in jaar 2, 75% in jaar 3
- Scenario 2b: incidentie: 200 volwassenen en 6 kinderen; testcapaciteit: 25% in jaar 1, 50% in jaar 2, 75% in jaar 3

In paragraaf 3.1 wordt de budgetimpact van deze scenario's gepresenteerd met alleen geneesmiddelkosten. In paragraaf 3.2 wordt de budgetimpact van deze scenario's gepresenteerd wanneer testkosten zijn meegenomen.

3.1 Budgetimpact: alleen geneesmiddelkosten

In **Tabel 5** t/m **Tabel 8** staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer entrectinib en larotrectinib aan het bestaande behandelarsenaal worden toegevoegd. In de tabellen zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 5. Budgetimpact: scenario 1a

Jaar	Cohort	N	Kosten larotrectinib	Kosten entrectinib	Totale kosten
Jaar 1	Cohort 1	103	€1.676.082	€1.675.995	€3.352.077
Jaar 2	Cohort 1 (vervolg)	103	€3.519.772*	€2.930.199	€9.802.047
	Cohort 2	103	€1.676.082	€1.675.995	
Jaar 3	Cohort 2 (vervolg)	103	€3.519.772*	€2.930.199	€9.802.047
	Cohort 3	103	€1.676.082	€1.675.995	

*Dit betreffen de kosten voor 12,6 maanden behandeling.

Tabel 6. Budgetimpact: scenario 1b

Jaar	Cohort	N	Kosten larotrectinib	Kosten entrectinib	Totale kosten
Jaar 1	Cohort 1	206	€3.352.163	€3.351.991	€6.704.154
Jaar 2	Cohort 1 (vervolg)	206	€7.039.543*	€5.860.397	€19.604.095
	Cohort 2	206	€3.352.163	€3.351.991	
Jaar 3	Cohort 2 (vervolg)	206	€7.039.543*	€5.860.397	€19.604.095
	Cohort 3	206	€3.352.163	€3.351.991	

*Dit betreffen de kosten voor 12,6 maanden behandeling.

Tabel 7. Budgetimpact: scenario 2a

Jaar	Cohort	N	Kosten larotrectinib	Kosten entrectinib	Totale kosten
Jaar 1	Cohort 1	28	€455.634	€455.610	€911.244
Jaar 2	Cohort 1 (vervolg)	28	€956.831*	€796.559	€3.478.245
	Cohort 2	53	€862.450	€862.405	
Jaar 3	Cohort 2 (vervolg)	53	€1.811.145*	€1.507.772	€5.857.383
	Cohort 3	78	€1.269.266	€1.269.200	

*Dit betreffen de kosten voor 12,6 maanden behandeling.

Tabel 8. Budgetimpact: scenario 2b

Jaar	Cohort	N	Kosten larotrectinib	Kosten entrectinib	Totale kosten
Jaar 1	Cohort 1	56	€911.268	€911.221	€1.822.489
Jaar 2	Cohort 1 (vervolg)	56	€1.913.662*	€1.593.118	€6.956.490
	Cohort 2	106	€1.724.900	€1.724.811	
Jaar 3	Cohort 2 (vervolg)	106	€3.622.289*	€3.015.544	€11.714.766
	Cohort 3	156	€2.538.531	€2.538.401	

*Dit betreffen de kosten voor 12,6 maanden behandeling.

3.2 Budgetimpact: breder perspectief

In **Tabel 9** staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer entrectinib en larotrectinib aan het bestaande behandelarsenaal worden toegevoegd. In de tabellen zijn de testkosten ook meegenomen. Hierbij geldt dat voor scenario 1a en 1b is uitgegaan van 100% testpercentage, en voor scenario 2a en b een oplopend testpercentage van 25% in jaar 1, 50% in jaar 2 en 75% in jaar 3 is toegepast (zie **Tabel 4** in paragraaf 2.5).

Tabel 9. Budgetimpact - breder perspectief

	Geneesmiddelkosten	Testkosten	Totaal
<i>Scenario 1a</i>			
Jaar 1	€ 3.352.077	€ 40.825.000	€ 44.177.077
Jaar 2	€ 9.802.047	€ 40.825.000	€ 50.627.047
Jaar 3	€ 9.802.047	€ 40.825.000	€ 50.627.047
<i>Scenario 1b</i>			
Jaar 1	€ 6.704.154	€ 40.825.000	€ 47.529.154
Jaar 2	€ 19.604.095	€ 40.825.000	€ 60.429.095
Jaar 3	€ 19.604.095	€ 40.825.000	€ 60.429.095
<i>Scenario 2a</i>			
Jaar 1	€ 911.244	€ 10.206.250	€ 11.117.494
Jaar 2	€ 3.478.245	€ 20.412.500	€ 23.890.745
Jaar 3	€ 5.857.383	€ 30.618.750	€ 36.476.133
<i>Scenario 2b</i>			
Jaar 1	€ 1.822.489	€ 10.206.250	€ 12.028.739
Jaar 2	€ 6.956.490	€ 20.412.500	€ 27.368.990
Jaar 3	€ 11.714.766	€ 30.618.750	€ 42.333.516

4 Conclusie

De meerkosten van entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) bij NTRK-positieve tumoren ten laste van het farmaciebudget worden geschat op €5,9 miljoen tot €19,6 miljoen in het derde jaar na opname. De kosten per behandeling per patiënt met entrectinib of larotrectinib zijn hoog: respectievelijk €89.441 en €100.891. De hoge behandelkosten per patiënt van (en het verschil tussen) de twee middelen wordt o.a. veroorzaakt door (het verschil in) de lange behandelduur. Omdat het aantal verwachte te behandelen patiënten vrij laag is, blijven de totale meerkosten (ondanks de hoge behandelkosten per patiënt) relatief beperkt.

Wanneer er ook rekening wordt gehouden met de testkosten, zijn de meerkosten €36 miljoen tot €60 miljoen in het derde jaar na opname. Deze kosten zijn echter niet geheel toe te schrijven aan de twee geneesmiddelen. Deze kosten zijn echter wel onlosmakelijk verbonden met de NTRK-remmers en worden daarom ter transparantie genoemd. Testen zal echter ook baten voor de maatschappij teweegbrengen.

In de berekeningen van deze BIA bestaat onzekerheid over:

- Het aantal patiënten met een NTRK-genfusie
- Het testlandschap
- De marktpenetratie van moleculaire diagnostiek
- De testkosten

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 12 juni 2023

5 Referenties

1. EMA. SmPC larotrectinib. 2022.
2. EMA. SmPC entrectinib. 2022.
3. Zorginstituut Nederland. (2023). Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023. 2023, from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2023/04/11/beoordeling-swp-2023>.
4. Zorginstituut Nederland. (2021). Pakketadvies entrectinib (Rozlytrek®) bij ROS1-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom. 2023, from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/07/21/pakketadvies-entrectinib-rolzytrek-bij-ros1-positief-gevorderd-niet-kleincellig-longcarcinoom>.
5. Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, et al. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1758835920975613.
6. Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, et al. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *npj Precision Oncology* 2021; 5: 69.
7. Prof. dr. J.G.J.V. Aerts PdWNMD dMPJE, Prof. dr. K. Grünberg, Prof. dr. C.M.L. van Herpen, dr. H.W. Kapiteijn, Prof. dr. M.J.L. Ligtenberg, dr. J.H.M. Merks, Prof. dr. J. Morreau, dr. M.L. Wumkes., . Consensus diagnose en behandeling van NTRK-genfusie gerelateerde solide tumoren. 2020.
8. Z-index. Taxe mei 2023. 2023.
9. Roche. Gemiddelde behandelduur entrectinib - data on file. 2023.
10. Bayer. Gemiddelde behandelduur larotrectinib - data on file. 2023.
11. Expert opinie. Expert opinie kosten MD - data on file. 2023.
12. Nederlandse Vereniging voor Pathologie. (2022). Verrichtingencodes voor de moleculaire diagnostiek in de pathologie. 2023, from <https://pathology.nl/wp-content/uploads/2022/05/Verrichtingencodes-voor-MD-in-de-pathologie-2022.pdf>.

6 Appendix

6.1 Verrichtingcodes MD

Tabel 10. Technieken per nieuwe MD categorie

MD categorie (ZA code)	Technische omschrijving	Mogelijke technieken behorende bij MD categorie
MD1 (050541)	<ul style="list-style-type: none"> Bepalingen op weefsels, cellen, op 1-4 genen/hotspots/loci Analyse gebaseerd op nucleïnezuur (DNA, RNA) sequentie analyse, 1-4 genen/hotspots Analyses afgebroken, door bv. slechte kwaliteit en/of lage concentratie DNA/RNA Analyses; volledig uitgevoerd maar niet te beoordelen Heranalyse (data interpretatie) van bestaande moleculaire data 	<ul style="list-style-type: none"> FISH / CISH (enkel gen, inclusief dual probe; declaratie per probeset) Fragment analyse HRM Sanger sequencing Pyrosequencing RT-PCR qPCR
MD2 (050542)	<ul style="list-style-type: none"> Bepalingen op weefsels, cellen, op beperkt (>4) aantal genen/hotspots/loci Bepalingen op cfDNA (liquid biopsies) op beperkt (≥1) aantal genen/hotspots/loci Analyse gebaseerd op nucleïnezuur (DNA, RNA) sequentie, >4 genen/hotspots (≤10 kb) Methyleringsanalyse (≥ 1 gen(en)) 	<ul style="list-style-type: none"> Digital (droplet) PCR qPCR Idylla PCR COBAS® PCR Fragmentanalyse (MSI, allelotypering, LOH) Methylering (MS-MLPA, PCR, Pyrosequencing) MLPA RT-PCR nanoString™ (≤100 probes) MassArray®
MD3 (050543)	<ul style="list-style-type: none"> Bepalingen op weefsels, cellen, op meerdere genen/hotspots/loci Analyse gebaseerd op nucleïnezuur (DNA, RNA) sequentie: >10kb-500kb 	<ul style="list-style-type: none"> Smal NGS panel (targeted, shallow) nanoString™ (>100 probes) B-cel clonaliteitsanalyse GeneScan (>110 genen) T-cel clonaliteitsanalyse GeneScan (>70 genen) Expressieprofiel (smal)
MD4 (050544)	<ul style="list-style-type: none"> Bepalingen op 	<ul style="list-style-type: none"> Breed NGS panel

	<p>weefsels, cellen en/of cfDNA (liquid biopsies) op groot aantal genen/hotspots/loci</p> <ul style="list-style-type: none"> Analyse gebaseerd op nucleïnezuur (DNA, RNA) sequentie: >500kb-1Mb; cfDNA/cfRNA: ≤5kb 	<p>(combinatie targeted en fusiegen detectie)</p> <ul style="list-style-type: none"> Breed NGS panel (targeted, cfDNA, cfRNA) RNA-gebaseerde fusiegen assays Array analyse (whole genome SNP) Expressieprofilering (breed)
MD5 (050545)	<ul style="list-style-type: none"> Bepalingen op weefsels, cellen en/of cfDNA (liquid biopsies) op zeer veel genen/hotspots/loci Analyse gebaseerd op nucleïnezuur (DNA, RNA) sequentie, weefsel: >1-6Mb; cfDNA/cfRNA: >5-25kb Analyse gebaseerd op nucleïnezuur (DNA,RNA) sequentie, genoom breed 	<ul style="list-style-type: none"> Breed NGS panel (targeted , inclusief TMB+mutaties+MSI+CNV) Breed NGS panel (targeted, inclusief cfDNA, cfRNA) Brede RNA-gebaseerde fusiegen assays RNAseq expressionprofilering Array analyse (whole genome methylering) WES WGS Genoom-brede RNA Seq

Tabel overgenomen uit: *Verrichtingcodes voor de moleculaire diagnostiek in de pathologie van de Nederlandse vereniging voor pathologie*^[12]