

28. November 2018

FDA-Zulassung von Larotrectinib für Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion

Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat die Zulassung für Larotrectinib (Vitrakvi[®]), den bisher ersten oralen Tropomyosin-Rezeptor-Kinase (TRK)-Inhibitor, erteilt. Die Zulassung gilt für die Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren und einer Fusion in den neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase-Genen (NTRK-Genen), jedoch keiner bekannten erworbenen Resistenz. Die Zulassung bezieht sich außerdem auf solche Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, die entweder metastasiert sind oder bei denen eine chirurgische Resektion wahrscheinlich eine hohe Morbidität zur Folge haben wird, und für die es keine zufriedenstellenden Alternativbehandlungen gibt oder deren Krebs nach einer Behandlung fortgeschritten ist. Die beschleunigte Zulassung für diese Indikation wurde auf Basis der Gesamtansprechrates (ORR) und der Dauer des Ansprechens (DoR) erteilt, und muss durch konfirmatorische Studien bestätigt werden.

Larotrectinib ist das erste Arzneimittel, das zum Zeitpunkt der FDA-Erstzulassung eine Tumortyp-agnostische Indikation erhält. In klinischen Studien zeigte Larotrectinib bei Patienten mit TRK-Fusionskrebs eine ORR von 75% (n=55) (95%-KI: 61-85%), einschließlich einer Rate des vollständigen Ansprechens (CR) von 22%.

NTRK-Genfusionen sind Veränderungen in den Genen eines Tumors, die zu einer Überexpression von TRK-Fusionsproteinen führen, welche als primäre onkogene Treiber fungieren, die das Wachstum und Überleben von Tumoren begünstigen. Larotrectinib ist ein auch bei Tumoren des zentralen Nervensystems aktiver TRK-Inhibitor, der speziell zur Hemmung dieser TRK-Fusionsproteine entwickelt wurde. NTRK-Genfusionen liegen bei vielen Arten solider Tumoren vor und können sowohl Kinder als auch Erwachsene betreffen. In den für die US-Zulassung relevanten klinischen Studien (eine Phase-I-Studie für Erwachsene, die Phase-II-Studie NAVIGATE und die pädiatrische Phase-I/II-Studie SCOUT) zeigte Larotrectinib bei vielen verschiedenen Tumorarten einen klinischen Nutzen, darunter Lungen-, Schilddrüsen-, Haut-, und Darmkrebs, sowie gastrointestinalen Stromtumoren, Weichteilsarkomen, Karzinomen der Speicheldrüsen und infantilen Fibrosarkomen. Mit Larotrectinib ist in den USA jetzt eine Therapie verfügbar, die auf eine spezielle genomische Veränderung im Tumor abzielt und bei der die Tumorlokalisation keine Rolle spielt.

TRK-Fusionskrebs lässt sich durch Identifizierung von NTRK-Genfusionen mithilfe spezieller Tests diagnostizieren, darunter Verfahren wie Next Generation Sequencing (NGS) und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). Für die Behandlung mit Larotrectinib infrage kommende Patienten sollten abhängig davon ausgewählt werden, ob ihr Tumor eine NTRK-Genfusion enthält.

Die FDA hatte Larotrectinib im Rahmen eines vorrangigen Verfahrens geprüft („Priority Review“), das Medikamenten vorbehalten ist, welche die Sicherheit oder Wirksamkeit der Behandlung schwerer Erkrankungen erheblich verbessern könnten. Zuvor war Larotrectinib von der FDA als neuartige Therapie sowie als Arzneimittel für seltene Kinderkrankheiten und Arzneimittel für seltene Leiden („Breakthrough Therapy“, „Rare Pediatric Disease“, „Orphan Drug“) eingestuft worden. Bayer hat im August 2018 bei der Europäischen Union einen Zulassungsantrag eingereicht. Auch für andere Länder wurde die Beantragung in die Wege geleitet.

Quelle: Bayer