



Bayer AG
Communications and
Public Affairs
51368 Leverkusen
Deutschland
Tel. +49 214 30-1
media.bayer.de

Presse-Information

Larotrectinib von Bayer erhält als erstes präzisionsonkologisches Arzneimittel eine EU-Zulassungsempfehlung in einer tumor-unabhängigen Indikation

- Empfehlung zur EU-Zulassung für die Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren, die eine *NTRK*-Genfusion aufweisen, oder die chirurgisch nicht entfernt werden können und für deren Behandlung keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen
- Larotrectinib wäre das erste Medikament in der EU mit einer tumor-unabhängigen Indikation
- Zulassungsempfehlung basiert auf gepoolten Daten, die eine hohe und andauernde Wirksamkeit von Larotrectinib bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit TRK-Fusionstumoren zeigen, darunter auch Tumore des zentralen Nervensystems
- Larotrectinib zeigte in klinischen Studien ein günstiges Sicherheitsprofil, wobei die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse (UEs) vom Grad 1 oder 2 waren und die Rate der UEs vom Grad 3 oder 4 sehr gering war
- Endgültige Entscheidung der Europäischen Kommission wird in den nächsten Monaten erwartet

Berlin, 26. Juli 2019 – Bayer hat vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) die Empfehlung zur Zulassung für das präzisionsonkologische Medikament Larotrectinib in der Europäischen Union erhalten. Die Empfehlung bezieht sich auf die Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren, die eine *NTRK*-Genfusion (neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase) aufweisen, und bei denen die Tumore lokal fortgeschritten oder metastasiert sind oder bei denen eine chirurgische Resektion wahrscheinlich eine hohe Morbidität zur Folge haben wird, und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Die endgültige Entscheidung der Europäischen Kommission wird in den kommenden Monaten erwartet.

Larotrectinib ist ein neuartiger oral einzunehmender TRK-Inhibitor, der gezielt zur Behandlung von Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion entwickelt wurde. Es wäre das erste Medikament in der EU mit einer tumor-unabhängigen Indikation. Das Produkt ist bereits in den USA sowie in Brasilien und Kanada zugelassen.

Die Zulassungsempfehlung des CHMP beruht auf gepoolten Daten aus klinischen Studien von insgesamt 102 Patienten (93 aus der primären Analyse sowie 9 weiteren mit primären Tumoren des zentralen Nervensystems, ZNS). In diesen Studien (Phase-I-Studie an Erwachsenen, NCT02122913; Phase-I/II-Studie SCOUT an Kindern und Jugendlichen, NCT02637687; und Phase-II-Basket-Studie NAVIGATE an Jugendlichen und Erwachsenen, NCT02576431) zeigte Larotrectinib eine hohe Ansprechrate, wobei das Ansprechen frühzeitig auftrat und lang anhaltend war. Die Ergebnisse der Primäranalyse (n=93) zeigen eine Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) von 72% (95% CI: 62, 81%), darunter 16% vollständiges Ansprechen (complete response, CR) und 55% partielles Ansprechen (partial response, PR). In der zusätzlichen Analyse, die die Patienten mit primären ZNS-Tumoren beinhaltet (n=102), lag die ORR bei 67% (95% CI: 57, 76%), davon 15% CR und 51% PR. Zum Zeitpunkt der primären Datenanalyse war die mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht worden, wobei die Ansprechdauer zwischen mehr als 1,6 und mehr als 38,7 Monaten lag. Bei 75% der Patienten, die auf das Medikament ansprachen, dauerte das Ansprechen 12 Monate oder länger an. Achtundachtzig Prozent (95% CI: 81, 95) der behandelten Patienten lebten noch ein Jahr nach dem Beginn der Behandlung. Die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung bzw. zum Tod (medianes progressions-freies Überleben, PFS) war zum Zeitpunkt der Datenanalyse ebenfalls noch nicht erreicht.

Die Mehrzahl der Unerwünschten Ereignisse (UEs) waren vom Grad 1 oder 2; Grad 4 war der höchste gemeldete Grad für die Nebenwirkungen und umfasste eine erniedrigte Neutrophilenzahl (1,6%) und erhöhte ALT (< 1%). Für die Nebenwirkungen Anämie, Gewichtszunahme, Fatigue, erhöhte AST, Schwindelgefühl, Parästhesie, Übelkeit, Myalgie und erniedrigte Leukozytenzahl war Grad 3 der höchste gemeldete Grad. Alle gemeldeten Nebenwirkungen vom Grad 3 traten bei weniger als 5% der Patienten auf, ausgenommen Anämie (7%). Drei Prozent der Patienten mussten die Behandlung aufgrund von therapiebedingter UEs abbrechen. Von insgesamt 125 in die Sicherheitsanalyse einbezogenen Patienten wurde bei 19 (15%) die Dosis reduziert, bei

10 davon (8%) aufgrund von UEs. Die Mehrzahl der UEs, die zu einer Reduzierung der Dosis führten, traten innerhalb der ersten drei Monate der Behandlung auf.

Obwohl TRK-Fusionstumore insgesamt selten sind – basierend auf epidemiologischen Daten aus verschiedenen Ländern schätzt man die Gesamtzahl auf nicht mehr als einige Tausend Fälle in ganz Europa pro Jahr – können sowohl Kinder als auch Erwachsene davon betroffen sein. TRK-Fusionstumore können überall im Körper auftreten, da die zugrundeliegenden *NTRK*-Genfusionen unabhängig von bestimmten Zell- oder Gewebearten auftreten können. In klinischen Studien wurde Larotrectinib in 29 verschiedenen Histologien untersucht, darunter Lungen- und Schilddrüsenkrebs, Melanom, gastrointestinale Tumore wie Dickdarm-, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Gallengangskarzinome oder Karzinome des Wurmfortsatzes, Sarkome, Tumore des zentralen Nervensystems (Gliome und Glioblastome), sekretorische Speicheldrüsenkarzinome sowie bestimmte pädiatrische Krebserkrankungen (z.B. Infantiles Fibrosarkom, Weichteilsarkome). Larotrectinib ist ein oral einzunehmender, hoch-selektiver TRK-Inhibitor, der die durch die *NTRK*-Genfusion anomalen und kontinuierlich aktiven TRK-Fusionsproteine hemmt. In Studien zeigte der Wirkstoff Wirksamkeit bei Patienten mit TRK-Fusionstumoren unabhängig von Tumortyp und Alter, auch bei Patienten mit Hirnmetastasen oder primären ZNS-Tumoren. ZNS-Tumore oder Hirnmetastasen sind aufgrund der Blut-Hirn-Schranke schwer zu behandeln.

„Die Zulassungsempfehlung für Larotrectinib in der EU mit der ersten tumor-unabhängigen Indikation ist ein bedeutender Schritt, um dieses neuartige Präzisionsmedikament, welches das erste in dieser Art überhaupt darstellt, für Kinder und Erwachsene mit TRK-Fusionstumoren in Europa verfügbar zu machen“, sagte Dr. Scott Z Fields, Leiter der Onkologie-Entwicklung bei Bayer. „Larotrectinib ist speziell entwickelt worden, um Patienten mit TRK-Fusionstumoren zu behandeln. Es hat das Potenzial, die Behandlungsergebnisse für diese Patienten bedeutend zu verbessern, unabhängig vom Alter der Patienten oder Ort der Tumor-Entstehung im Körper. Je mehr die Wissenschaft über die molekulare Aufklärung eines Tumors und die Zusammenhänge versteht, desto wichtiger wird es, diese Testungen breiter durchzuführen. So wird ermöglicht, in Frage kommende Patienten, die von einer präzisionsonkologischen Therapie profitieren könnten, zu identifizieren und zu behandeln.“

TRK-Fusionstumore lassen sich durch Identifizierung von *NTRK*-Genfusionen mithilfe spezieller Tests diagnostizieren, darunter Verfahren des Next Generation Sequencing

(NGS, Sequenzierungstechnologie der nächsten Generation). NGS ist eine Testmethode zur Detektion einer großen Anzahl von Genveränderungen bei minimalem Gewebebedarf. Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-basierte Tests hingegen sind aufgrund der geringeren Multiplex-Fähigkeiten eher für sehr gezielte Analysen geeignet, während Immunohistochemie (IHC) auf dem Nachweis des TRK-Proteins basiert. Mehr Informationen finden Sie auf <https://onkologie.bayer.de/fuer-patienten/trkfusionstumor/testung>.

Über Larotrectinib

Im November 2018 wurde Larotrectinib (Vitrakvi®) von der US-Arzneimittelbehörde FDA für die Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren und *NTRK*-Genfusion ohne bekannte erworbene Resistenz zugelassen, deren Tumore entweder metastasiert sind oder bei denen eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu einer schwerwiegenden Morbidität führen würde und für die es keine zufriedenstellenden Alternativbehandlungen gibt oder deren Tumor unter der Behandlung progredient ist. Auf Grundlage der Gesamtansprechrate und der Ansprechdauer wurde Larotrectinib in den USA in einem beschleunigten Verfahren zugelassen. Die zukünftige Zulassung für diese Indikation kann von der Überprüfung und Beschreibung des klinischen Nutzens in Bestätigungsstudien abhängig gemacht werden. Der Wirkstoff hat auch die Zulassung in Brasilien und Kanada erhalten. Für weitere Regionen wurden Zulassungsanträge in die Wege geleitet oder sind geplant.

Wie auf dem Kongress der American Society for Clinical Oncology (ASCO) im Juni 2019 vorgestellt, hat Larotrectinib von allen TRK-Inhibitoren mit mittlerweile 139 Patienten aus drei Studien und einer medianen Nachverfolgungszeit dieser Patienten von 17,2 Monaten die umfassendste und über die längste Zeit hinweg erhobene Datenbasis.

Nach der Übernahme von Loxo Oncology durch Eli Lilly and Company im Februar 2019 hat Bayer die exklusiven Lizenzrechte für die globale Entwicklung und Vermarktung, auch in den USA, von Larotrectinib und dem Prüfmedikament BAY 2731954 (früher: LOXO-195) erworben, das sich derzeit in der klinischen Entwicklung befindet.

Über TRK-Fusionstumore

TRK-Fusionstumore entstehen aufgrund von *NTRK*-Genfusionen. Dies sind Chromosomenmutationen, die auftreten, wenn eines der neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (*NTRK*)-Gene sich auf abnorme Weise mit einem anderen, nicht zusammenhängenden

Gen verbindet und ein anomales *NTRK*-Gen entsteht. Das daraus translatierte, anomale Protein oder auch TRK-Fusionsprotein ist kontinuierlich aktiv und dies kann zu einer unkontrollierten und möglicherweise krebsauslösenden Zellkommunikation führen. Diese Proteine sind der onkogene Treiber für die Entstehung und Ausbreitung von Tumoren bei Patienten mit TRK-Fusionstumoren.

TRK-Fusionstumore können überall im Körper auftreten, da diese nicht an bestimmte Zell- oder Gewebearten gebunden sind. *NTRK*-Genfusionen kommen in unterschiedlicher Häufigkeit bei vielfältigen soliden Tumorerkrankungen bei Erwachsenen wie auch Kindern vor. Dazu zählen Lungen- und Schilddrüsenkrebs, gastrointestinale Tumore wie Dickdarm-, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Gallengangskarzinome oder Karzinome des Wurmfortsatzes, Sarkome, Tumore des zentralen Nervensystems (Gliome und Glioblastome), sekretorische Speicheldrüsenkarzinome sowie bestimmte pädiatrische Krebserkrankungen (Infantiles Fibrosarkom, Weichteilsarkome).

Über Onkologie bei Bayer

Mit dem Ziel, das Leben von Menschen zu verbessern, arbeitet Bayer an der Erweiterung seines Portfolios für innovative Behandlungen. Der Onkologiebereich bei Bayer umfasst fünf zugelassene Präparate sowie weitere Wirkstoffe in verschiedenen Phasen der klinischen Entwicklung. Alle diese Produkte spiegeln den Forschungsansatz des Unternehmens wider, der die Suche nach geeigneten Zielmolekülen (Targets) zur Krebsbehandlung in den Vordergrund stellt.

Über Bayer

Bayer ist ein weltweit tätiges Unternehmen mit Kernkompetenzen auf den Life-Science-Gebieten Gesundheit und Ernährung. Mit seinen Produkten und Dienstleistungen will das Unternehmen den Menschen nützen, indem es zur Lösung grundlegender Herausforderungen einer stetig wachsenden und alternden Weltbevölkerung beiträgt. Gleichzeitig will der Konzern seine Ertragskraft steigern sowie Werte durch Innovation und Wachstum schaffen. Bayer bekennt sich zu den Prinzipien der Nachhaltigkeit und steht mit seiner Marke weltweit für Vertrauen, Zuverlässigkeit und Qualität. Im Geschäftsjahr 2018 erzielte der Konzern mit rund 117.000 Beschäftigten einen Umsatz von 39,6 Milliarden Euro. Die Investitionen beliefen sich auf 2,6 Milliarden Euro und die Ausgaben für Forschung und Entwicklung auf 5,2 Milliarden Euro. Weitere Informationen sind im Internet zu finden unter www.bayer.de

Ansprechpartnerin:

Anna Koch, Tel. +49 30 468-15942

E-Mail: anna.koch@bayer.com

Mehr Informationen finden Sie unter www.pharma.bayer.com

Das Pressecenter von Bayer ist nur einen Klick entfernt: media.bayer.de

Folgen Sie uns auf Facebook: www.facebook.com/pharma.bayer

Folgen Sie uns auf Twitter: [@BayerPharma](https://twitter.com/BayerPharma)

ko (2019-0141)

Zukunftsgerichtete Aussagen

Diese Presseinformation kann bestimmte in die Zukunft gerichtete Aussagen enthalten, die auf den gegenwärtigen Annahmen und Prognosen der Unternehmensleitung von Bayer beruhen. Verschiedene bekannte wie auch unbekannt Risiken, Ungewissheiten und andere Faktoren können dazu führen, dass die tatsächlichen Ergebnisse, die Finanzlage, die Entwicklung oder die Performance der Gesellschaft wesentlich von den hier gegebenen Einschätzungen abweichen. Diese Faktoren schließen diejenigen ein, die Bayer in veröffentlichten Berichten beschrieben hat. Diese Berichte stehen auf der Bayer-Webseite www.bayer.de zur Verfügung. Die Gesellschaft übernimmt keinerlei Verpflichtung, solche zukunftsgerichteten Aussagen fortzuschreiben und an zukünftige Ereignisse oder Entwicklungen anzupassen.