

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Larotrectinib (Vitrakvi[®])

Bayer Vital GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.10.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Wirksamkeitsanalyse von soliden Tumoren mit Ausnahme von primären ZNS-Tumoren zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019	16
Tabelle 1-9: Gesamtansprechraten und Ansprechdauer nach Tumorart und Altersgruppe zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018	19
Tabelle 1-10: Unerwünschte Ereignisse zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019	20
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-19: Empfohlene Dosisanpassungen für Larotrectinib bei Nebenwirkungen	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
BSC	Best Supportive Care
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Gemeinsame Terminologie Kriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP	Cytochrom P450
DOR	Dauer des Gesamtansprechens (Duration of Response)
EQ-5D-5L	European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ePAS	Extended Primary Analysis Set
ERN	European Reference Network
ESMO	European Society of Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GMI	Growth Modulation Index
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IFS	Infantiles Fibrosarkom
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MID	Minimal Important Difference
NE	Nicht erreicht / Nicht schätzbar / Nicht auswertbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
ODD	Orphan Drug Designation
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression (Progressive Disease)
PedsQL	Pediatric Quality of Life-Core Module
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
QLQ C30	Core Quality of Life Questionnaire C30
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
sCR	Surgical Complete Response
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TRK	Tropomyosin-Rezeptor-Kinase
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer Vital GmbH
Anschrift:	Kaiser-Wilhelm-Allee 70 51368 Leverkusen

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Fabian Jülich
Position:	Market Access Manager
Adresse:	Kaiser-Wilhelm-Allee 70 51368 Leverkusen
Telefon:	+49 214 30 45222
Fax:	+49 214 30 68406
E-Mail:	fabian.juelich@bayer.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer AG
Anschrift:	51368 Leverkusen Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Larotrectinib
Handelsname:	Vitrakvi®
ATC-Code:	L01 XE53

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Larotrectinib ist das erste in Europa zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (*NTRK*)-Genfusion. Damit handelt es sich um die erste europäische Zulassung, die unabhängig von der Tumorlokalisation bzw. -histologie und somit allein mit Blick auf die molekulargenetische Veränderung im Tumor erfolgte.

NTRK-Genfusionen führen zur Bildung von onkogenen, dauerhaft aktiven TRK-Fusionsproteinen. Diese senden, bedingt durch eine andauernde Kinaseaktivität, Wachstumssignale an den Zellkern, was zu ungehemmter Zellproliferation und somit letztendlich zu TRK-Fusionstumoren führt. Diese Genfusionen treten sehr selten („ultra-rare“), jedoch bei zahlreichen, verschiedenen soliden Tumorerkrankungen auf und betreffen sowohl Kinder als auch Erwachsene.

Larotrectinib ist ein hochselektiver TRK-Inhibitor, der gezielt entwickelt wurde, um die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle der TRK-Rezeptorfamilie zu blockieren und somit die Signaltransduktion in Richtung Zellkern und letztendlich die ungehemmte Zellproliferation zu verhindern. Larotrectinib inhibiert ausschließlich die Proteine der TRK-Familie, andere Kinasen werden nicht relevant gehemmt. Somit wirkt Larotrectinib – als echtes präzisionsonkologisches Arzneimittel – nur bei Patienten mit soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion. Durch diese selektive Wirkung auf die für die Tumorentstehung und das Tumorwachstum ursächlichen Kinasen erweist sich Larotrectinib als außergewöhnlich wirksam und gut verträglich.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Abschnitt 4.1 VITRAKVI als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (<i>NTRK</i>)-Genfusion angewendet,</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und - für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). 	19.09.2019	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; <i>TRK</i>: Tropomyosin-Rezeptor-Kinase</p> <p>Relevante Informationen aus der Fachinformation: Abschnitt 4.4 „[...] Aus diesen Gründen sollte VITRAKVI nur verwendet werden, wenn keine Therapieoptionen zur Verfügung stehen, für die ein klinischer Nutzen festgestellt wurde, oder wenn diese Therapieoptionen ausgeschöpft sind (d.h. keine zufriedenstellenden Therapieoptionen).“</p> <p>Abschnitt 5.1 „[...] Die aus allen drei Studien gepoolte Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse beinhaltet 93 Patienten mit <i>TRK</i> Fusions-positiven Tumoren [...]. Diese Patienten mussten zuvor eine der Art des Tumors und dem Krankheitsstadium entsprechende Standardtherapie erhalten haben oder hätten sich nach Einschätzung des Prüfarztes einer Radikaloperation (z. B. Gliedmaßenamputation, Gesichtsresektion oder Eingriffe, die zu Lähmungen führen) unterziehen müssen oder hätten wahrscheinlich die verfügbaren Standardtherapien für fortgeschrittene Erkrankungen nicht vertragen bzw. keinen klinisch relevanten Nutzen daraus gezogen.</p>		

Larotrectinib wurde von der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, (EMA)) gemäß Artikel 14 (7) der Verordnung (EC) Nr. 726/2004 unter „besonderen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bedingungen“ zugelassen. Für die Überführung in eine reguläre Zulassung muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen (Kategorie 2 - Specific Obligations (siehe EU-PI Annex II)) abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die histologieunabhängige Wirksamkeit von Larotrectinib weiter zu bestätigen und die primären und sekundären Resistenzmechanismen zu untersuchen, sollte der Inhaber der Genehmigung eine gepoolte Analyse für die vergrößerte Fallzahl einschließlich des Abschlussberichts der Studie LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE) vorlegen.	30. Juni 2024
Um die Langzeittoxizität und die entwicklungsbezogenen Auswirkungen von Larotrectinib bei pädiatrischen Patienten weiter zu untersuchen, insbesondere auf die Neuroentwicklung, einschließlich der kognitiven Funktion, sollte der Inhaber der Genehmigung den Abschlussbericht der Studie LOXO-TRK-15003 (SCOUT) einschließlich 5-Jahres-Follow-up-Daten vorlegen.	31. März 2027
Um die bei pädiatrischen Patienten empfohlene, angemessene Dosis weiter zu bestätigen, sollte der Inhaber der Genehmigung ein aktualisiertes Pop-PK-Modell vorlegen, das auf zusätzlichen PK-Stichproben bei Patienten im Alter von 1 Monat bis 6 Jahren aus der Studie LOXO-TRK-15003 (SCOUT) basiert.	30. September 2021

Darüber hinaus wurden folgende Maßnahmen der Kategorie 3 (erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen) vereinbart:

- Durchführung der nicht-interventionellen PASS (ON-TRK): Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Larotrectinib unter realen Bedingungen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TRK-Fusionskrebs, für die vor der Rekrutierung eine Entscheidung zur Behandlung mit Larotrectinib getroffen wurde.
- Unterstützung des Patientenregisters des European Reference Network (ERN) für seltene Krebsarten bei Erwachsenen (EURACAN): Jährliche Zusammenfassung der Ergebnisse.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (<i>NTRK</i>)-Genfusion	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 02. September 2019 (Vorgangsnummer: 2019-B-147) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet benannt. Abweichend davon sieht BAYER eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes als zVT an.

Im Einklang mit den Klarstellungen der EMA zum Anwendungsgebiet umfasst der Begriff „keine zufriedenstellenden Therapieoptionen“ in Abhängigkeit von der Tumorart und der Vortherapie nach Ansicht von BAYER folgende Situationen:

- alle Standardtherapien sind ausgeschöpft bzw. es sind keine Standardtherapien verfügbar oder
- es stehen alternative Therapieoptionen mit geringer Aussicht auf einen klinisch relevanten Nutzen zur Verfügung.

Im ersten Fall bleibt zur weiteren Behandlung ausschließlich BSC. Im zweiten Fall werden zugelassene systemische Therapien, die häufig mangels besser wirksamer Alternativen auch in Leitlinien empfohlen werden, eingesetzt. Daher kommen aus Sicht von BAYER sowohl BSC als auch systemische Therapien als zVT in Betracht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die verfügbaren Therapieoptionen für den einzelnen Patienten werden darüber hinaus durch die Tumorart, die Therapielinie und die Vortherapien bestimmt; die Auswahl der Therapie erfolgt dabei auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung. Über das gesamte Anwendungsgebiet betrachtet ist die Vergleichstherapie somit nicht einheitlich, sondern patientenindividuell unterschiedlich.

Anhand der Vorgaben der Verfahrensordnung und im Einklang mit den Klarstellungen der EMA zum Anwendungsgebiet sieht BAYER eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet an.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Basis der Nutzenbewertung von Larotrectinib bilden die gepoolten Daten aus drei multizentrischen, offenen, einarmigen klinischen Studien an erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren: LOXO-TRK-14001 (Phase-I-Studie), LOXO-TRK-15002 (Phase-II-Basketstudie, Patienten ≥ 12 Jahren), LOXO-TRK-15003 (Phase-I/II, pädiatrische Patienten). Die Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 sind derzeit noch laufend, das voraussichtliche Studienende wird erwartet in 2024 bzw. 2027.

Für die Nutzenbewertung wurde primär die der EMA-Zulassung zu Grunde liegende ePAS2-Population¹ (Datenschnitt 30. Juli 2018) herangezogen und um den Datenschnitt vom 19. Februar 2019 (ESMO 2019) ergänzt.

Zu diesem Zeitpunkt umfasste die Wirksamkeitsanalyse 93 *NTRK*-positive Patienten (exklusive Patienten mit einem im ZNS liegenden Primärtumor, N=9; siehe Tabelle 1-9) mit 14 verschiedenen Primärdiagnosen, davon 28 Kinder. Die Sicherheitsanalysen umfassten zusätzlich alle untersuchten Patienten mit *NTRK*-Fusion (N=137) und alle mit Larotrectinib behandelten Patienten (N=208) (siehe Tabelle 1-10).

Mortalität

- Das mediane **Gesamtüberleben (OS)** wurde in der ePAS2-Auswertung noch nicht erreicht; die OS-Rate zum Zeitpunkt 12 Monate betrug 88% (95% KI: 81%; 95%). Zum Datenschnitt ESMO 2019 betrug das mediane OS 44,4 Monate (36,5; NE).

Morbidität

- Die **Gesamtansprechrate (ORR)** betrug 72% (62%; 81%). Bei 16 Patienten (17%) konnte eine **komplette Remission (CR)** erreicht werden, von denen sechs Patienten

¹ Beurteilung durch ein unabhängiges Expertenkomitee anhand der RECIST-Kriterien v1.1. und einem nicht im ZNS liegenden Primärtumor. Zusätzlich werden die gepoolten Daten zum Datenschnitt vom 19. Februar 2019 (ESMO 2019) dargestellt (Prüfarztbeurteilung anhand der RECIST v1.1-Kriterien).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mindestens drei systemische Vortherapien erhalten hatten. Zum Datenschnitt ESMO 2019 zeigte sich eine ORR von 79% (72%; 85%).

- Die mediane **Zeit bis zum Ansprechen (TTR)** betrug 1,81 Monate.
- Die mediane **Dauer des Gesamtansprechens (DOR)** wurde zum Zeitpunkt des ePAS2-Datenschnitts nicht erreicht; 75% aller Patienten hatten ein Ansprechen von mehr als 12 Monaten. Zum Datenschnitt vom 19. Februar 2019 betrug die mediane DOR 35,2 Monate (22,8; NE)
- Das **progressionsfreie Überleben (PFS)** betrug im Median 27,4 Monate (13,8; NE). Bei 60% aller Patienten hat sich die Zeit des PFS verglichen zur letzten systemischen Vortherapie mindestens verdoppelt, bei 30% aller Patienten war sie sogar mindestens fünffach so groß.
- **EQ-5D-5L VAS:** 51,4% der Patienten wiesen eine anhaltende Verbesserung auf wobei die mediane Dauer der anhaltenden Verbesserung noch nicht erreicht wurde. Die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung betrug 7,4 Monate (1,9; NE).

Für 22 Kinder bestand vor der Therapie mit Larotrectinib keine Heilungsmöglichkeit außer einer Amputation oder einer entstellenden Operation; bei keinem Kind wurde bis zum ePAS2-Datenschnitt eine Amputation durchgeführt.

Lebensqualität

- **EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand:** 41,2% der Patienten wiesen eine anhaltende Verbesserung auf, wobei die mediane Dauer der anhaltenden Verbesserung noch nicht erreicht wurde. Die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung betrug 22,1 Monate (3,7; NE).
- **PedsQL \geq 2 Jahre:** 64,7% der Patienten wiesen eine anhaltende Verbesserung auf, wobei die mediane Dauer der anhaltenden Verbesserung noch nicht erreicht wurde. Die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung betrug 3,9 Monate (0,9; NE).

Sicherheit und Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE) waren mehrheitlich vom CTCAE-Grad 1-2.
- 55% der Patienten wiesen ein **UE vom CTCAE-Grad 3-4** auf. Nur bei 13% der Patienten waren diese UE therapiebezogen; 5% wiesen **therapiebezogene schwerwiegende UE (SUE)** auf.
- Nur ein Patient brach die Therapie wegen therapiebezogener Nebenwirkungen ab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Wirksamkeitsanalyse von soliden Tumoren mit Ausnahme von primären ZNS-Tumoren zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019

Wirksamkeitsparameter	Analyse von soliden Tumoren mit Ausnahme von primären ZNS-Tumoren	
	Datenschnitt 30. Juli 2018 (ePAS2) N=93 ^a	Datenschnitt 19. Februar 2019 (ESMO 2019) N=159 ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)		
Median in Monate [95%-KI]	NE [NE; NE]	44,4 [36,5; NE]
Anteil (%) mit einer Dauer von ≥12 Monate [95%-KI]	88% [81; 95]	88% [83; 94]
Morbidität		
Gesamtansprechrates (ORR), in % (n) [95%-KI]	72% (67) [62; 81]	79% (121) [72; 85] ^d
Bestes Ansprechen (BOR), in % (n)		
CR/sCR	17% (16)	15% (24)
PR	55% (51)	61% (97)
SD	15% (14)	12% (19)
PD	10% (9)	6% (9)
NE	3% (3)	4% (6)
Nicht bestimmt	0	3% (4)
Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR), Median in Monate [Q1; Q3]	1,81 [1,71; 1,94]	NR
Ansprechdauer (DOR)		
Median in Monate [95%-KI]	NE [17,3; NE]	35,2 [22,8; NE]
Anteil in % mit einer Dauer von ≥12 Monate [95%-KI]	75% [63; 87]	80% [71; 89]
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Median in Monate [95%-KI]	27,4 [13,8; NE]	28,3 [22,1; NE]
Anteil in % mit einer Dauer von ≥12 Monate [95%-KI]	64% [53; 74]	67% [58; 76]
Verhältnis progressionsfreies Überlebens (PFS) im Vergleichs zur letzten systemischen Therapie		
Anteil ≥1,33 (+33%) in %	66%	
Anteil ≥2 (+100%) in %	60,4%	
Anteil ≥5 (+400%) in %	30,2%	NR
Medianes Verhältnis [Min; Max]	2,87 [0,01; 48,75]	
Hazard Ratio (HR)	0,284	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Analyse von soliden Tumoren mit Ausnahme von primären ZNS-Tumoren	
	Datenschnitt 30. Juli 2018 (ePAS2) N=93^a	Datenschnitt 19. Februar 2019 (ESMO 2019) N=159^b
Wirksamkeitsparameter		
EQ-5D-5L VAS (n=35)		
Patienten mit anhaltender Verbesserung ^c , n (%)	18 (51,4)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung ^c in Monaten [95%-KI]	7,425 [1,938; NE]	
Mediane Dauer der anhaltenden Verbesserung ^c in Monaten [95%-KI]	NE [3,713; NE]	NR
Patienten mit anhaltender Verschlechterung ^c , n (%)	9 (25,7)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ^c in Monaten [95%-KI]	NE [11,532; NE]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL Gesamtscores, bei Patienten ≥2 Jahre (n=17)		
Patienten mit anhaltender Verbesserung ^c , n (%)	11 (64,7)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung ^c in Monaten [95%-KI]	3,943 [0,953; NE]	
Mediane Dauer der anhaltenden Verbesserung ^c in Monaten [95%-KI]	NE [1,840; NE]	NR
Patienten mit anhaltender Verschlechterung ^c , n (%)	3 (17,6)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ^c in Monaten [95%-KI]	NE [8,181; NE]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirksamkeitsparameter	Analyse von soliden Tumoren mit Ausnahme von primären ZNS-Tumoren	
	Datenschnitt 30. Juli 2018 (ePAS2) N=93 ^a	Datenschnitt 19. Februar 2019 (ESMO 2019) N=159 ^b
Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30		
Patienten mit anhaltender Verbesserung ^c , n (%)	14 (41,2)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung ^c in Monaten [95%-KI]	22,111 [3,647; NE]	
Mediane Dauer der anhaltenden Verbesserung ^c in Monaten [95%-KI]	NE [1,873; NE]	NR
Patienten mit anhaltender Verschlechterung ^c , n (%)	8 (23,5)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ^c in Monaten [95%-KI]	NE [19,351; NE]	
<p>a. Beurteilung durch ein unabhängiges Expertenkomitee anhand der RECIST-Kriterien v1.1</p> <p>b. Prüfarztbeurteilung anhand der RECIST v1.1-Kriterien</p> <p>c. Weil die Verbesserung oder Verschlechterung für mindestens zwei aufeinanderfolgende Zyklen erfolgen musste, wurden diese als anhaltende Verbesserung bzw. anhaltende Verschlechterung bezeichnet. Als MID für die EQ-5D-5L VAS wurde eine Veränderung um 10 oder mehr Punkte definiert. Als MID für den PedsQL Gesamtscore wurde eine Veränderung um 4,5 oder mehr Punkte definiert. Als MID für den Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 wurde für alle Skalen eine Veränderung um 10 oder mehr Punkte definiert.</p> <p>d: Analyse basiert auf 153 auswertbaren Patienten.</p> <p>+ bedeutet derzeit laufend; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ePAS: Extended Primary Analysis Set; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions; ESMO: European Society of Medical Oncology; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; NR: Nicht berichtet; NE: Nicht auswertbar; Nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD: Progression; PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; sCR: Surgical Complete Response; SD: Stabile Erkrankung; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Gesamtansprechrates und Ansprechdauer nach Tumorart und Altersgruppe zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018

Tumorart	Patienten (n=102) ^b	ORR		DOR	
		%	95% KI	≥12 Monate	Spanne (Monate)
Weichteilsarkom ^a	21	81 %	58 %; 95 %	78 %	1,9+; 38,7+
Speicheldrüse ^a	17	88 %	64 %; 99 %	91 %	3,7+; 33,7+
Infantiles Fibrosarkom ^a	13	92 %	64 %; 100 %	60 %	1,6+; 17,3+
Schilddrüse ^a	10	70 %	35 %; 93 %	86 %	3,7; 29,8+
Primärer ZNS-Tumor ^b	9	11 %	0 %; 48 %	NR	2,0+
Lunge ^a	7	71 %	29 %; 96 %	75 %	7,4+; 25,8+
Melanom ^a	7	43 %	10 %; 82 %	50 %	1,9+; 23,2+
Kolon ^a	6	33 %	4 %; 78 %	NR	5,6; 9,2+
Gastrointestinaler Stromatumor ^a	4	100 %	40 %; 100 %	67 %	7,4+; 20,0+
Knochensarkom ^a	2	50 %	1 %; 99 %	0 %	9,5
Cholangiokarzinom ^a	2	SD, NE	NA	NA	NA
Kongenitales mesoblastisches Nephrom ^a	1	100 %	3 %; 100 %	NR	9,8+
Appendix ^a	1	SD	NA	NA	NA
Brust ^{a, c}	1	PD	NA	NA	NA
Pankreas ^a	1	SD	NA	NA	NA
Altersgruppe	Patienten (n=93)	ORR		DOR	
		%	95% KI	≥12 Monate ^d	Mediane Dauer ^d
Pädiatrische Patienten (<18 Jahre)	28	82	63 %; 94 %	65 %	NE (1,58+; 17,28+)
Erwachsene Patienten (≥18 Jahre)	65	68	55 %; 79 %	79 %	NE (1,87+; 38,70+)

a: Beurteilung durch ein unabhängiges Expertenkomitee anhand von RECIST 1.1
b: Wirksamkeitspopulation ePAS2 (N=93) zuzüglich Patienten mit einem primären ZNS-Tumor. Patienten mit einem primären ZNS-Tumor wurden vom Prüfarzt anhand der RANO- oder RECIST v1.1-Kriterien beurteilt
c: Nicht-sekretorisch
d: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode
+ bedeutet derzeit laufendes Ansprechen; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; NA: Nicht zutreffend aufgrund einer zu kleinen Anzahl oder fehlendem Ansprechen; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrates; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; PD: Progression; SD: Stabile Erkrankung; ZNS: Zentrales Nervensystem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Unerwünschte Ereignisse zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (Wirksamkeitspopulation solide Tumore ohne primäre ZNS Tumore)		Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion		Overall Safety	
	Datenschnitt					
	30. Juli 2018 (N=93)	19. Februar 2019 (N=159)	30. Juli 2018 (N=137)	19. Februar 2019 (N=187)	30. Juli 2018 (N=208)	19. Februar 2019 (N=260)
UE, n (%)						
UE	92 (99)	154 (97)	133 (97)	176 (94)	203 (98)	247 (95)
Therapie- bezogene ^a UE	81 (87)	125 (79)	114 (83)	141 (75)	167 (80)	194 (75)
UE vom CTCAE ^b - Grad 3-4	51 (55)	78 (49)	61 (45)	86 (46)	103 (50)	128 (49)
Therapie- bezogene ^a UE vom CTCAE ^b - Grad 3-4	12 (13)	20 (13)	14 (10)	22 (12)	27 (13)	35 (13)
SUE	31 (33)	49 (31)	38 (28)	54 (29)	70 (34)	86 (33)
Therapie- bezogene ^a SUE	5 (5)	7 (4)	7 (5)	8 (4)	12 (6)	13 (5)
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	5 (5)	10 (6)	5 (4)	10 (5)	23 (11)	28 (11)
Therapie- bezogene ^a UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	1 (1)	2 (1)	1 (1)	2 (1)	5 (2)	6 (2)
UE vom CTCAE ^b -Grad 5	4 (4)	6 (4)	4 (3)	6 (3)	12 (6)	14 (5)
<p>UE wurden gemäß MedDRA (Version 18.1) kodiert.</p> <p>a: Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.</p> <p>b: Auswertung des Schweregrades basiert auf der CTCAE Version 4.03</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS: Extended Primary Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Solide Tumore mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine besondere, neuartige bzw. bislang einzigartige Indikation in der onkologischen Arzneimitteltherapie. Die Indikation stellt nicht auf einzelne Tumorerkrankungen ab, sondern umfasst sämtliche soliden Tumore, sofern eine *NTRK*-Genfusion als Anwendungsvoraussetzung vorliegt.

Die Anwendung betrifft eine Krankheitssituation, in der keine zufriedenstellende Therapie mehr verfügbar ist, so dass mit einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung zu rechnen ist. Damit ist der weitere Verlauf der Erkrankung nahezu sicher vorhersagbar und kann mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit nicht mehr günstig oder – insbesondere bei Kindern – nur durch Anwendung radikaler Maßnahmen, wie z. B. Amputationen, beeinflusst werden. Es handelt sich daher um eine Zielpopulation mit einem besonders hohen medizinischen Bedarf.

TRK-Fusionskrebs tritt sehr selten auf (sogenannte „ultra-rare“ disease). Doch trotz des hohen therapeutischen Bedarfs und obwohl einige der Tumorhistologien vom COMP als Orphan Drug Designation (ODD) ausgewiesen wurden (Weichteilsarkom einschließlich IFS und GIST, Speicheldrüsen- und papilläres Schilddrüsenkarzinom, Gliom), konnte die EMA auf Grund technischer bzw. rechtlicher Kriterien keine ODD für Larotrectinib in der tumorübergreifenden Indikation vergeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der gepoolten Evidenz dreier einarmiger klinischer Studien, die auch für die europäische Zulassung herangezogen wurde. Dies stellt die derzeit best-verfügbare Evidenz dar. Die in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkte zu Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen stellen etablierte Endpunkte in onkologischen Studien dar.

Angesichts der Seltenheit der Erkrankung, des hohen medizinischen Bedarfs, der nicht zufriedenstellenden Ergebnisse alternativer Therapien und der gezeigten außergewöhnlichen Wirksamkeit von Larotrectinib ist die im vorliegenden Nutzendossier präsentierte Evidenz aus Sicht von BAYER für die Herleitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT angemessen.

BAYER leitet für die Aussagesicherheit des Zusatznutzens einen „Anhaltspunkt“ ab.

Hinsichtlich der Wirksamkeit von Larotrectinib lässt sich festhalten, dass ein sehr hoher Anteil der Patienten (72% mit PR oder CR) schnell (Median: 1,81 Monate), deutlich (mediane Tumorreduktion: 66%) und langanhaltend (mediane DOR ESMO 2019: 35,2 Monate) auf die Therapie mit Larotrectinib ansprach.

Patienten ohne „zufriedenstellende Therapieoption“ gelten überwiegend als austerapiert, d. h. für sie verbleibt keine Therapieoption, die eine klinisch relevante Wirksamkeit erwarten lässt. In dieser Situation ist daher ein Ansprechen des Tumors auf die Therapie und eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls im Vergleich zur systemischen Vortherapie bemerkenswert und patientenrelevant.

Aus Patientensicht sind u. a. folgende Effekte als dramatisch einzuordnen:

- Das mediane Überleben in diesem schwerstkranken Kollektiv beträgt 44,4 Monate (Datenschnitt ESMO 2019).
- Im intraindividuellen Vergleich wurde das PFS bei 30,2% der Patienten um mindestens das Fünffache im Vergleich zur letzten systemischen Vortherapie verlängert ($GMI \geq 5$).
- 16 Patienten, d. h. jeder sechste, erzielten eine Vollremission, darunter sechs Patienten mit mindestens drei systemischen Vortherapien.
- Fallstudien belegen eindrucksvoll die Rückbildung entstellender oder funktionseinschränkender Tumormassen sowie die damit verbundene Verbesserung der Symptomatik.
- 22 pädiatrische Patienten wurden identifiziert, für die beim Einschluss in die Studie keine Heilungsmöglichkeit außer einer Amputation oder entstellenden Operation bestand. Bei keinem dieser Patienten wurde bis zum ePAS2-Datenschnitt eine Amputation durchgeführt.

In der Erhebung der Lebensqualität und Symptomlast zeigt sich insgesamt eine anhaltende und klinisch relevante Verbesserung über die Zeit, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Studiendaten zeigen eine gute Verträglichkeit von Larotrectinib, insbesondere unter Berücksichtigung der z. T. mehrfach vorbehandelten Patienten sowie der besonders vulnerablen Patientengruppe der Kinder.

Die in den Studien gezeigte außergewöhnlich positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs wäre bei Anwendung „nicht zufriedenstellender Therapieoptionen“ in diesem Ausmaß nicht zu erwarten gewesen.

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Larotrectinib in einer für die Patienten nahezu hoffnungslosen Therapiesituation zu einer bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Larotrectinib führt bei einem sehr hohen Anteil der schwerkranken Patienten zu einem sehr schnellen und langhaltenden Ansprechen auf die Therapie, verbunden mit einer Überlebensdauer von mehr als 40 Monaten. Darüber hinaus ist Larotrectinib sehr gut verträglich.

Unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Therapiesituation, des Schweregrads und der Seltenheit der Erkrankung zeigt Larotrectinib auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten im Anwendungsgebiet. Allerdings erlaubt die Studiensituation aufgrund fehlender Vergleichsarme formal keine Quantifizierung. Deswegen leitet BAYER einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Larotrectinib ab, dessen Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt zu werten ist.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Larotrectinib als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (*NTRK*)-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine besondere, neuartige bzw. bislang einzigartige Indikation in der onkologischen Arzneimitteltherapie, da die Zielpopulation erstmals primär durch das Vorliegen einer Genfusion, unabhängig von der zugrundeliegenden Tumorerkrankung, definiert wird (tumoragnostisches Anwendungsgebiet). Die Zielpopulation umfasst Kinder und Erwachsene mit sämtlichen soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion. Es liegt eine Therapiesituation vor, in der die Erkrankung lokal fortgeschritten oder metastasiert ist und keine zufriedenstellenden Therapieoptionen verfügbar sind. Somit sind entweder

- alle Standardtherapien ausgeschöpft bzw. es sind keine Standardtherapien verfügbar, oder
- es stehen alternativ empfohlene Therapieoptionen mit geringer Aussicht auf einen klinisch relevanten Nutzen zur Verfügung oder
- es könnte (insbesondere bei Kindern) eine chirurgische Resektion des Tumors vorgenommen werden, die wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führen würde, bspw. einhergehend mit einer entstellenden Amputation.

Das Vorliegen einer *NTRK*-Genfusion ist durch einen validierten Test zu bestätigen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für Patienten mit TRK-Fusionskrebs gab es bisher keine spezifischen Therapieoptionen. Die Patienten der Zielpopulation erhalten je nach Tumorart und Anzahl der Vortherapien BSC oder werden konventionell medikamentös behandelt. Gerade im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium sprechen nur wenige Patienten auf diese Therapien an. Nebenwirkungen können zusätzlich belasten. Für Kinder existieren häufig keine zugelassenen Therapieoptionen. Das Risiko von Nebenwirkungen und ungenügender Wirksamkeit ist für diese vulnerable Patientengruppe besonders hoch.

Entsprechend der Zulassung stehen für die Patienten innerhalb der Zielpopulation keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung. Damit ist der weitere Verlauf der Erkrankung nahezu sicher vorhersagbar und kann mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit nicht mehr günstig beeinflusst werden. Patienten mit TRK-Fusionskrebs haben somit einen hohen Bedarf für eine lebensverlängernde, wirksame und sichere Therapie.

Larotrectinib ist die erste in Europa zugelassene Substanz für Patienten mit TRK-Fusionskrebs und damit die einzige Therapie, die einen klinischen Nutzen für pädiatrische und erwachsene Patienten innerhalb der Zielpopulation zeigen konnte. Mit Larotrectinib steht erstmals eine hochselektive Behandlung zur Verfügung, die, bei guter Verträglichkeit, einen außergewöhnlichen klinischen Nutzen im Hinblick auf das Überleben, die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt hat, der bei Anwendung „nicht zufriedenstellender Therapieoptionen“ in diesem Ausmaß nicht zu erwarten gewesen wäre. Bei Kindern konnten durch die Behandlung mit Larotrectinib entstellende Operationen, wie z. B. Amputationen, vermieden werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Solide Tumore mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	20-230
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Solide Tumore mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	Erwachsene und Kinder mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	Nicht quantifizierbar	20-230
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Solide Tumore mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	43.727,53 – 231.131,23	874.550,60 – 53.160.182,90
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase			

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
874.550,60 – 53.160.182,90
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Solide Tumore mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	Erwachsene und Kinder mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	43.727,53 – 231.131,23	874.550,60 – 53.160.182,90

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; *NTRK*: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
874.550,60 – 53.160.182,90
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Solide Tumore mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Erwachsene und Kinder mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; *NTRK*: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit VITRAKVI sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Vor Einleitung der Therapie mit VITRAKVI sollte das Vorliegen einer *NTRK*-Genfusion in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 100 mg Larotrectinib zweimal täglich, bis zur Krankheitsprogression oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen basiert auf der KOF. Die empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen beträgt 100 mg/m² Larotrectinib zweimal täglich (maximal 100 mg pro Dosis), bis zur Krankheitsprogression oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Der Patient darf nicht die doppelte Menge einnehmen, wenn die vorherige Einnahme vergessen wurde, um diese auszugleichen. Die nächste Dosis soll zum nächsten geplanten Zeitpunkt eingenommen werden. Wenn sich der Patient nach Einnahme einer Dosis übergeben muss, darf keine zusätzliche Dosis eingenommen werden, um dies auszugleichen.

Bei allen Grad 2 Nebenwirkungen kann es angebracht sein, die Behandlung fortzusetzen. Es wird jedoch eine engmaschige Überwachung empfohlen, um sicherzustellen, dass sich die Toxizität nicht verschlimmert. Bei Patienten mit einem Grad 2-Alanin-Aminotransferase (ALT)- und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Anstieg sind nach Bekanntwerden der Grad 2 Toxizität bis zum Abklingen zur Beobachtung alle ein bis zwei Wochen serielle Laborkontrollen durchzuführen, um festzustellen, ob eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen:

- VITRAKVI sollte ausgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen oder auf den Ausgangsstatus oder Grad 1 zurückgegangen ist. Wiederaufnahme bei der nächsten Dosisanpassung, wenn die Nebenwirkung innerhalb von vier Wochen abgeklungen ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- VITRAKVI sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine Nebenwirkung nicht innerhalb von vier Wochen abgeklungen ist.

Die empfohlenen Dosisanpassungen für VITRAKVI bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 1-19 angegeben.

Tabelle 1-19: Empfohlene Dosisanpassungen für Larotrectinib bei Nebenwirkungen

Dosisanpassung	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einer Körperoberfläche von mindestens 1,0 m ²	Pädiatrische Patienten mit einer Körperoberfläche unter 1,0 m ²
Erste	75 mg zweimal täglich	75 mg/m ² zweimal täglich
Zweite	50 mg zweimal täglich	50 mg/m ² zweimal täglich
Dritte	100 mg einmal täglich	25 mg/m ² zweimal täglich

VITRAKVI sollte dauerhaft abgesetzt werden bei Patienten, die VITRAKVI nach drei Dosisanpassungen nicht vertragen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Verabreichung von starken und mäßigen CYP3A4-/P-gp-Induktoren zusammen mit VITRAKVI ist aufgrund des Risikos einer verminderten Exposition zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).