

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Larotrectinib (Vitrakvi®)

Bayer Vital GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.10.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	19
2.4 Referenzliste für Modul 2	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-4: Notwendige Maßnahmen für eine Überführung in eine reguläre Zulassung.....	17
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Strukturformel von Larotrectinib	9
Abbildung 2: Funktion einzelner Vertreter der TRK-Familie für die Entwicklung und Funktionalität des ZNS.....	9
Abbildung 3: TRK-Signalwege. Die Aktivierung von TRKA, TRKB und TRKC durch die jeweiligen Liganden NGF, BDGF und NTF3 führt zur Weiterleitung von Wachstums-, Differenzierungs- und Überlebenssignalen in den Zellkern.	10
Abbildung 4: Entstehung von <i>NTRK</i> -Genfusionen.....	11
Abbildung 5: Therapeutische Ziele der zugelassenen Multi-Kinase-Inhibitoren Crizotinib und Erlotinib sowie des spezifischen TRK-Inhibitors Larotrectinib dargestellt im phylogenetischen Baum des humanen Kinoms.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AKT	Protein-Kinase B
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ATP	Adenosintriphosphat
BDGF	Brain-related Growth Factor
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ERK	Extrazellulär Signal-regulierte Kinase
ERN	European Reference Network
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
IHC	Immunhistochemie
LBD	Liganden-Bindedomäne
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
NGF	Nervenwachstumsfaktor (Nerve Growth Factor)
NGS	Next Generation Sequencing
NIS	Nicht-interventionelle Studie
NTF-3, NTF-4/5	Neurotrophin-3, Neurotrophin-4/5
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
PI3K	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase
PK	Pharmakokinetik
PLC	Phospholipase C
Pop-PK	Populations-Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Rat Sarcoma
ROS1	Protoonkogen-Tyrosin-Protein-Kinase 1
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction)
TRKA	Tropomyosin-Rezeptor-Kinase A
TRKB	Tropomyosin-Rezeptor-Kinase B

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
TRKC	Tropomyosin-Rezeptor-Kinase C
Tyr	Tyrosin-Kinase
WGS	Whole Genome Sequencing
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/19/1385/001	25 mg	56 Hartkapseln
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/19/1385/002	100 mg	56 Hartkapseln
15024348	EU/1/19/1385/003	20 mg/ml	100 ml Lösung

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Fortschritte in Wissenschaft und Technologie in der Krebstherapie ermöglichen die Diagnose genetischer bzw. genomischer¹ Veränderungen und dadurch die Entwicklung gezielter Medikamente, die i.d.R. die veränderten Proteine, die unabhängig von der Histologie Krebs auslösen können, therapeutisch beeinflussen. Larotrectinib, das unter dem Handelsnamen VITRAKVI® vermarktet wird, ist das erste in Europa zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion.² Es ist das erste Arzneimittel in Europa, dessen Zulassung tumorunabhängig erfolgt ist und allein auf der Basis der molekulargenetischen Veränderung im Tumor beruht.

Eine Treibermutation („onkogener Treiber“) ist eine genetische oder genomische Veränderung, die die normale Funktion oder Aktivität eines krebsrelevanten Gens verändert. Diese Veränderung spielt eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung des Tumorphänotyps, einschließlich der Initiierung, Aufrechterhaltung und des Fortschreitens eines Tumors (1). Während die ersten Therapien auf onkogene Treiber in hämato-onkologischen Erkrankungen abzielten, ist inzwischen bekannt, dass auch solide Tumoren durch onkogene Treiber ausgelöst und gezielt behandelt werden können, z. B. Genfusionen der anaplastischen Lymphom-Kinase (ALK) und der Protoonkogen-Tyrosin-Protein-Kinase 1 (ROS1) (2).

¹ Der Terminus „genetisch“ wird für vererbte Veränderungen des Genoms (Keimbahnmutationen); der Terminus „genomisch“ für spontane Mutationen in den Körperzellen (somatische Mutationen) verwendet.

² Larotrectinib ist seit dem 19. September 2019 unter besonderen Bedingungen zugelassen. Das vollständige Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation) ist in Abschnitt 2.2.1 dargelegt.

Genfusionen entstehen während normaler Zellteilungsvorgänge durch den Bruch und die Wiedervereinigung zweier unabhängiger Gene, die entweder auf demselben oder auf verschiedenen Chromosomen liegen können (3). Bei den humanen Genen *NTRK1*, *NTRK2* und *NTRK3* führen In-Frame-Genfusionen zur Bildung von onkogenen Tropomyosin-Rezeptor-Kinase (TRK)-Fusionsproteinen. Die entstehenden neuartigen chimären onkogenen Proteine werden aberrant exprimiert und bedingen eine konstitutive, d. h. dauerhafte Kinaseaktivität mit anschließender Aktivierung nachgeschalteter zellulärer Signalwege, die an der Zellproliferation und am Zellüberleben beteiligt sind. Dies führt zu ungehemmter Zellproliferation und somit letztendlich zu TRK-Fusionstumoren (4).

TRK-Fusionsproteine stellen so den primären onkogenen Treiber bei Patienten mit TRK-Fusionskrebs dar. TRK-Fusionskrebs ist eine sehr seltene Krankheit (sogenannte „ultra rare disease“ (5)) und umfasst eine Vielzahl von histologisch definierten Tumorarten (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1); sie kann vielerorts im Körper auftreten, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen.

Als echtes präzisionsonkologisches Arzneimittel wirkt Larotrectinib (Strukturformel in Abbildung 1) nur bei Patienten mit TRK-Fusionskrebs, denn Larotrectinib ist ein hochselektiver TRK-Inhibitor. Er wurde gezielt entwickelt, um die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle der TRK-Rezeptorfamilie zu blockieren und somit die Signaltransduktion in Richtung Zellkern sowie ungehemmte Zellproliferation zu verhindern. Je präziser die Wirkung auf die für die Onkogenese ursächlichen Kinasen ist und je weniger „off target“ Wirkungen vorhanden sind, desto zielgerichteter und verträglicher sollte die Therapie sein. Das Ziel von Larotrectinib sind ausschließlich die Proteine der TRK-Familie, d. h. TRKA, TRKB und TRKC, die durch die Gene *NTRK1*, *NTRK2* bzw. *NTRK3* kodiert werden. Andere Kinasen werden durch Larotrectinib nicht relevant gehemmt (siehe Abschnitt „Selektive Kinase-Inhibition durch Larotrectinib“). Larotrectinib zeigt somit eine starke Hemmung der TRK-Proteine und eine konzentrationsabhängige Hemmung der Proliferation von Tumorzellen (4).

Da bisher der *NTRK*-Status in der Regel nicht bestimmt wurde und keine spezifische Therapie verfügbar war, wurden Patienten mit soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion patientenindividuell unterschiedlich, entsprechend der Histologie des Tumors behandelt.

Mit Larotrectinib steht nun erstmals eine Therapie zur Verfügung, die zielgerichtet und tumorunabhängig den Auslöser des TRK-Fusionskrebses, d. h. die dauerhaft aktivierten TRK-Proteine als starke onkogene Treiber, hemmt. Dies führt sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen zu der beobachteten außergewöhnlich guten Wirksamkeit und Verträglichkeit.

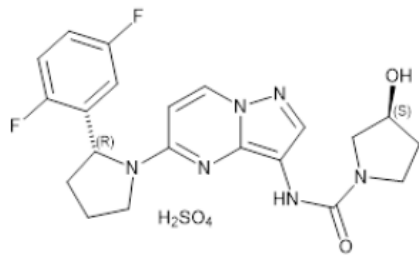


Abbildung 1: Strukturformel von Larotrectinib

Quelle: (6)

***NTRK*-Genfamilie**

Die *NTRK*-Genfamilie, bestehend aus den Genen *NTRK1*, *NTRK2* und *NTRK3*, kodiert unter physiologischen Bedingungen für drei TRK-Transmembranproteine (TRKA, TRKB und TRKC), die durch Aktivierung seitens ihrer Liganden (Neurotrophine) eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung und Funktion des zentralen Nervensystems (ZNS) spielen, vor allem während der Organogenese (Expression im menschlichen neuronalen Gewebe; siehe Abbildung 2) (7). TRK-Rezeptoren kommen auch in anderen nicht-neuronalen Zelltypen vor, einschließlich Monozyten sowie Lungen-, Knochen- und Pankreas-Beta-Zellen (8).

TRKA (<i>NTRK1</i>)	➡	Zuständig für Schmerz, Wärmeregulierung
TRKB (<i>NTRK2</i>)	➡	Zuständig für Bewegung, Gedächtnis, emotionale Stimmung, Appetit, Körpergewicht
TRKC (<i>NTRK3</i>)	➡	Zuständig für Propriozeption (Wahrnehmung von Körperbewegung und Körperlage im dreidimensionalen Raum)

Abbildung 2: Funktion einzelner Vertreter der TRK-Familie für die Entwicklung und Funktionalität des ZNS

NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; TRK: Tropomyosin-Rezeptor-Kinase; ZNS: Zentrales Nervensystem

Quelle: (9-12)

TRKA, TRKB und TRKC werden hauptsächlich durch vier spezielle Neurotrophine aktiviert: Nervenwachstumsfaktor (Nerve Growth Factor, NGF), Brain-related Growth Factor (BDGF), Neurotrophin-3 (NTF-3) und Neurotrophin-4/5 (NTF-4/5). Die Bindungen der jeweiligen Neurotrophine an den dazugehörigen TRK-Rezeptor aktivieren die Zellproliferation, Zelldifferenzierung und das Überleben von normalen Zellen (siehe Abbildung 3) (7). Diese Interaktionen werden im Folgenden kurz erläutert:

- Die Bindung des TRKA-Rezeptors durch NGF bewirkt die Aktivierung des RAS/MAPK-Signalwegs, was zu erhöhter Proliferation und zellulärem Wachstum

durch extrazelluläre Regulierung des Kinase-Signalwegs führt. Andere Wege wie Phospholipase C (PLC)- γ und Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase (PI3K) werden ebenfalls aktiviert.

- Die TRKB-Rezeptorbindung durch BDGF bewirkt ebenfalls eine Aktivierung des RAS-ERK-, PI3K- und PLC- γ -Signalwegs, was zu einer neuronalen Differenzierung und zum Zellüberleben führt.
- Die TRKC-Kopplung mit NTF-3 bewirkt eine bevorzugte Aktivierung des PI3/v-akt Maus-Thymom-Virus-Onkogen-Homolog-Weges, der die Apoptose verhindert und das Überleben von Zellen stärkt, während TRKB das Signal des vom Gehirn abgeleiteten neurotrophen Faktors über den RAS-ERK, PI3K und PLC- γ Signalweg transduziert, der zu neuronaler Differenzierung und Zellüberleben führt.

TRK-Proteine spielen somit eine Schlüsselrolle im ZNS und der Entwicklung des peripheren Nervensystems sowie im Zellzyklus. Die korrekte Regulierung der TRK-Spiegel und deren Aktivierung sind wichtig für die Zellfunktion.

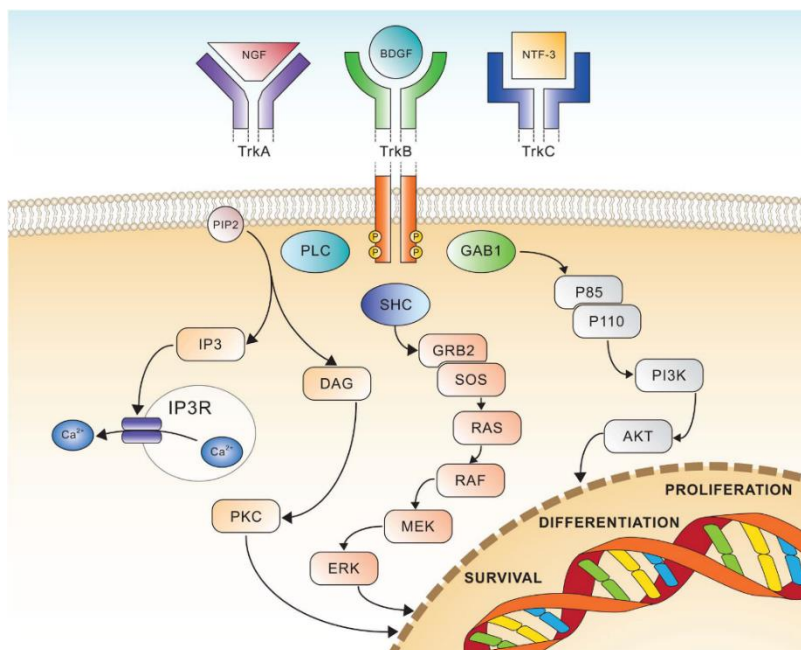


Abbildung 3: TRK-Signalwege. Die Aktivierung von TRKA, TRKB und TRKC durch die jeweiligen Liganden NGF, BDGF und NTF3 führt zur Weiterleitung von Wachstums-, Differenzierungs- und Überlebenssignalen in den Zellkern.

BDGF: Brain-related Growth Factor; NGF: Nerve Growth Factor; NTF3: Neurotrophin 3; TRK: Tropomyosin Rezeptor-Kinase

Quelle: (7)

NTRK-Genfusionen

NTRK-Genfusionen wurden erstmalig im Jahr 1986 entdeckt. In der Gewebeprobe eines an einem Kolorektalkarzinom erkrankten Patienten konnte damals eine Fusion zwischen dem *NTRK1*- und dem Tropomyosin-3-Gen nachgewiesen werden (13). Seither wurden

>100 *NTRK*-Fusionspartner identifiziert, die in Abhängigkeit des beteiligten *NTRK*-Gens und der Tumorhistologie variieren können (14). *NTRK*-Genfusionen sind eine der am besten charakterisierten Anomalien unter allen bei Krebs auftretenden genomischen Veränderungen. Daher stellen sie wichtige molekulare Veränderungen mit bekanntem onkogenen und transformierendem Potenzial dar (7).

In allen berichteten *NTRK*-Genfusionen ist die 3'-Region des *NTRK*-Gens (kodierend für die Kinasedomäne) mit einer 5'-Sequenz eines Fusionspartnergens durch eine intra- oder interchromosomale Umlagerung verbunden. Das resultierende Onkoprotein ist typischerweise eine konstitutiv (dauerhaft) aktivierte, z. T. auch überexprimierte Kinase, die zur Aktivierung von onkogenen Signalwegen führt (siehe Abbildung 4). Diese konstitutiv aktiven, stromabwärts gelegenen Signalwege führen zu unkontrollierter Zellproliferation und -wachstum über die Nutzung verschiedener Signalwege, wodurch TRK-Fusionskrebs entstehen kann (Abbildung 3) (15, 16).

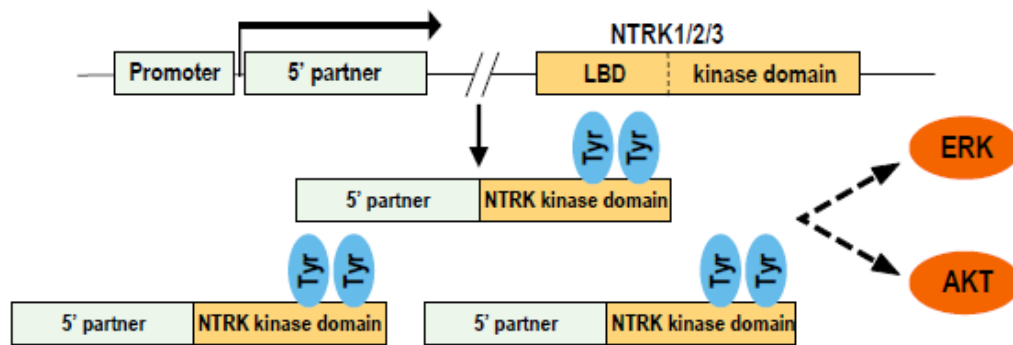


Abbildung 4: Entstehung von *NTRK*-Genfusionen

AKT: Protein-Kinase B; ERK: Extrazellulär Signal-regulierte Kinase; LBD: Liganden-Bindedomäne; *NTRK*: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; Tyr: Tyrosin-Kinase.

Quelle: (17-20)

Selektive Kinase-Inhibition durch Larotrectinib

Die Inhibition von Kinasen, um spezifisch Signalwege anzugreifen, die das Wachstum von Tumoren vorantreiben, ist ein gängiges Konzept in der onkologischen Therapie. Selektive Kinase-Inhibitoren, wie Larotrectinib, bieten im Vergleich zu nicht-selektiven Kinase-Inhibitoren verschiedene Vorteile. Kinase-Inhibitoren, die speziell entwickelt wurden, um die Kinase, die an der aberranten Tumorsignalgebung beteiligt ist, selektiv zu blockieren, zeigten im Vergleich zu nicht selektiven Kinase-Inhibitoren eine erhöhte Wirksamkeit (21). Bei unspezifischer Kinase-Inhibition ist es regelhaft der Fall, dass andere Kinasen, die nicht im Zusammenhang mit der spezifischen Tumorsignalgebung stehen, ebenfalls mehr oder weniger stark inhibiert werden. Auf diese Weise sind nicht-selektive Multikinase-Inhibitoren i.d.R. weniger wirksam und können folglich zu mehr Nebenwirkungen führen (21). Es besteht zudem die Möglichkeit, dass nicht-selektive Multikinase-Inhibitoren das Krebswachstum durch die

Unterdrückung solcher Rezeptor-Kinasen fördern können, die als Tumorsuppressoren wirken (21).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass selektive Therapien, die auf einen bestimmten onkogenen Treiber abzielen, zu besseren Behandlungsergebnissen im Vergleich zur nicht-selektiven Standardtherapie führten (22-24). Larotrectinib ist ein hochselektiver TRK-Inhibitor und inhibiert ausschließlich die Proteine der TRK-Familie. Andere Kinasen werden nicht relevant gehemmt. In einem breit angelegten Testpanel mit gereinigten Enzymen hemmte Larotrectinib TRKA, TRKB und TRKC mit IC_{50} Werten von 5-11 nM. Die einzige andere Kinase-Inhibition trat bei 100 mal höheren Konzentrationen auf (4). Larotrectinib zeigte in in-vitro- und in-vivo-Tumormodellen eine Antitumoraktivität in Zellen mit konstitutiver Aktivierung von TRK-Proteinen aufgrund von Genfusionen oder Deletion einer regulatorischen Proteindomäne sowie in Zellen mit Überexpression von TRK-Proteinen.

Somit ist Larotrectinib ein Vertreter der sogenannten „sauberen Substanzen“, die im Gegensatz zu Multikinase-Inhibitoren, die gelegentlich auch als „dirty drugs“ bezeichnet werden, eine Richtung der zukünftigen Arzneimittelentwicklung in der Onkologie repräsentiert (siehe Abbildung 5).

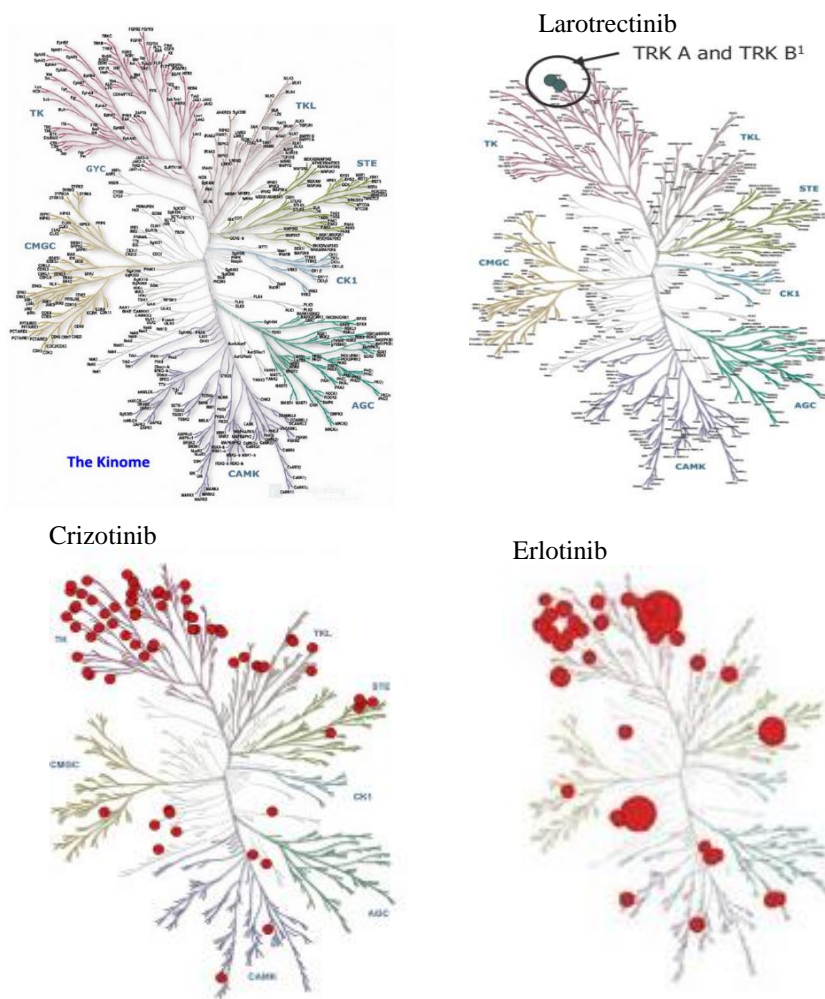


Abbildung 5: Therapeutische Ziele der zugelassenen Multi-Kinase-Inhibitoren Crizotinib und Erlotinib sowie des spezifischen TRK-Inhibitors Larotrectinib dargestellt im phylogenetischen Baum des humanen Kinoms

Quelle: (25-27)

Diagnose von TRK-Fusionskrebs

Für die adäquate Diagnose von TRK-Fusionskrebs ist der Nachweis einer *NTRK*-Genfusion erforderlich. Es gibt mehrere etablierte Testmethoden, mit denen eine *NTRK*-Genfusion nachgewiesen werden kann. Hierzu gehören das Next Generation Sequencing (NGS, basierend auf Desoxyribonukleinsäure oder Ribonukleinsäure) oder auch das Whole Genome Sequencing (WGS), die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), die Immunhistochemie (IHC), und die Polymerase-Kettenreaktion mittels reverser Transkriptase (RT-PCR). Jede dieser Methoden hat Vor- und Nachteile (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Larotrectinib ist das erste in Europa zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit *NTRK*-Genfusion (siehe Abschnitt 2.1.2).

Derzeit werden Patienten mit soliden Tumoren mit *NTRK*-Genfusion gemäß den Leitlinienempfehlungen der jeweiligen Tumorlokalisation bzw. -histologie behandelt. Für diese Patientenpopulation war bisher keine präzisionsonkologische Therapie verfügbar. Zudem liegen für einige seltene Tumorarten bislang kaum Evidenz-basierte Daten zur Wirksamkeit von Therapieoptionen vor.

Die betroffenen Patienten wurden nach Beendigung einer unspezifischen Vortherapie in Abhängigkeit von Alter, Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, Tumorlokalisation, Tumorhistologie, Treibermutationen und erwartetem klinischen Nutzen und Verträglichkeit von potenziell zur Verfügung stehenden Therapiealternativen patientenindividuell behandelt.

Als systemische Behandlungen wurden bisher je nach Tumorart und –stadium Chemotherapien sowie zielgerichtete Therapien verwendet. Keine dieser Therapien hat jedoch eine spezifische Wirkung auf den onkogenen Treiber, die *NTRK*-Genfusion bzw. die *TRK*-Fusionsproteine.

Chemotherapie beruht prinzipiell auf dem Unterschied in der Zellteilungsrate zwischen normalen und Krebszellen, die sich wesentlich häufiger teilen. Die Zellteilung wird durch Chemotherapeutika gehemmt und es kommt so zur Apoptose (Zelltod). Die Behandlung wird jedoch von vielen, teils schweren Nebenwirkungen begleitet, die auf die allgemeine Anfälligkeit der Zellen für zytotoxische Therapeutika zurückzuführen sind, insbesondere bei Geweben mit hoher Zellteilungsrate (z. B. Schleimhaut, Haarwurzeln). Zu den Chemotherapeutika zählen Platinderivate, Vinkaalkaloide, Folatantagonisten, und Alkylantien.

Zielgerichtete Therapien umfassen viele der heutigen Kinase-Inhibitoren und Antikörper, aber auch die Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Sie hemmen bestimmte Zielstrukturen, ohne dass diese i.d.R. unmittelbar aus der zugrundeliegenden Genveränderung in der Krebszelle resultieren. Tyrosin-Kinase-Inhibitoren sind häufig niedermolekulare Moleküle („small molecules“) und blockieren bestimmte Proteine in Signaltransduktionswegen, die an Zellwachstum und Zellproliferation, Angio- und Stromatogenese oder der Metastasierung beteiligt sind. Antikörper binden an spezielle Zielstrukturen und können so Signalwege blockieren oder die Elimination fördern. So kann zum Beispiel der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) eine wichtige Rolle in der Entstehung des Kolorektalkarzinoms spielen und durch anti-EGFR-Antikörper gezielt blockiert werden. Im Rahmen der Immunonkologie werden Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt, d. h. Antikörper, die

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

eine Immunsuppression auf Ebene der T-Zellen aufheben und so die körpereigene T-Zell-Aktivierung gegen Krebszellen fördern.

Zielgerichtete Therapien beeinflussen i.d.R. jedoch auch noch andere, weniger oder nicht gewünschte Zielstrukturen, was wiederum zu ihrem charakteristischen Nebenwirkungsprofil beiträgt.

Bei einigen Tumorarten kann inzwischen im Sinne einer „Präzisionsonkologie“ die zugrundeliegende genetische Störung (onkogener Treiber) entweder direkt oder meistens indirekt über die Hemmung des Genproduktes (also des aus dem veränderten Gen translatierten Proteins) therapeutisch angegangen werden.

Bis heute hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) „onkogene Treiber“ in soliden Tumoren durch die Zulassung von 14 Arzneimitteln anerkannt, die speziell auf die Produkte dieser genomischen Veränderungen abzielen (28). Angefangen bei bcr-abl-Translokationen bei der chronisch-myeloischen Leukämie durch Imatinib im Jahr 2001 bis zu den Inhibitoren von ALK- und ROS1-Genfusionen sind somit mehrere erfolgreiche Beispiele für den Nachweis und das Targeting onkogener Genfusionen in klinischer Anwendung.

Mit Larotrectinib steht erstmals eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung, die tumorunabhängig den Auslöser der Tumorerkrankung behandelt. Das Ziel von Larotrectinib sind ausschließlich die Proteine der TRK-Familie. Andere Kinasen werden durch Larotrectinib nicht relevant gehemmt. Dadurch erwies sich Larotrectinib zur Behandlung von fortgeschrittenen und metastasierten TRK-Fusionstumoren sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen als außergewöhnlich wirksam und gut verträglich.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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). 	nein	19.09.2019	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; <i>TRK</i>: Tropomyosin-Rezeptor-Kinase 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).“ 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 EMA gemäß Artikel 14 (7) der Verordnung (EC) Nr. 726/2004 unter „besonderen 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:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Notwendige Maßnahmen für eine Überführung in eine reguläre Zulassung

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
PK: Pharmakokinetik; Pop-PK: Populations-Pharmakokinetik Quelle: (6)	

BAYER hat sich verpflichtet, innerhalb von 36 Monaten nach der Zulassung prospektiv 200 zusätzliche Patienten (75 davon sind zum Zulassungszeitpunkt bereits in die Studien aufgenommen) in die NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) und die SCOUT-Studie (LOXO-TRK-15003) zu rekrutieren. In vier der häufigsten Tumorarten (Lungenkarzinom, Kolorektalkarzinom, nicht-sekretorischer Brustkrebs, Melanom) sollen je 20 (=80) und in den anderen Tumorarten 120 Patienten rekrutiert werden. BAYER wird mit der EMA zu gegebener Zeit besprechen, ob die Registrierung fortgesetzt werden soll. BAYER legt eine gepoolte Analyse zusammen mit den Ergebnissen der prospektiven Daten isoliert vor.

BAYER schlägt vor, die Relevanz der klinischen Wirksamkeit in einer bestimmten Histologie zu überprüfen, wenn bei neun Patienten kein Tumoransprechen vorliegt. Tritt dies in der zukünftigen Kohorte ein, sollte BAYER die EMA benachrichtigen. Um zu entscheiden, ob bei bestimmten Tumorarten ein „mangelndes Ansprechen“ festgestellt wurde, wird BAYER einem Bayes'schen Ansatz als methodische Regel und einem konventionellen Ansatz folgen. BAYER informiert die EMA, wenn die Kriterien für ein „unzureichendes Ansprechen“ nach dem Bayes'schen Ansatz für eine bestimmte Histologie erfüllt sind.

Die Studie LOXO-TRK-15003 wird dahingehend amendiert, die Untersuchung der Langzeittoxizität und der entwicklungsbedingten Auswirkungen von Larotrectinib bei pädiatrischen Patienten zu ermöglichen, wobei der Schwerpunkt auf der Neuroentwicklung einschließlich der kognitiven Funktion liegt und hierfür bewährte Instrumente verwendet werden. Darüber hinaus wird die Überwachung und Unterstützung der Prüfer in der laufenden nicht-interventionellen Studie (NIS) verstärkt, um qualitativ hochwertige Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu gewährleisten.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Um die bei pädiatrischen Patienten empfohlene angemessene Dosis weiter zu bestätigen, hat sich BAYER verpflichtet, ein aktualisiertes Populations-Pharmakokinetik-Modell vorzulegen, das auf zusätzlichen Pharmakokinetik-Proben bei Patienten im Alter von 1 Monat bis 6 Jahren aus der Studie LOXO-TRK-15003 basiert.

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 Vitrakvi 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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Der Wortlaut wurde den oben gestellten Anforderungen entsprechend aus der Fachinformation entnommen (Stand der Information: September 2019) (4). Die Angaben zu den notwendigen Maßnahmen für eine Überführung in eine reguläre Zulassung entstammen dem CHMP Assessment Report (6).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Beschreibung der Wirkungsweise von Larotrectinib in Abschnitt 2.1.2 wurden Daten aus firmeneigenen Studien beziehungsweise aus den dazugehörigen Publikationen herangezogen. Weiterhin wurde eine orientierende Suche über die Literaturdatenbank PubMed durchgeführt, um die Rolle von TRK-Fusionen bei der Ausbildung von soliden Tumoren zu beschreiben.

Das zugelassene Anwendungsgebiet wurde der Fachinformation zu Larotrectinib entnommen. Die Angaben zu den notwendigen Maßnahmen für eine Überführung in eine reguläre Zulassung entstammen dem CHMP Assessment Report.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Yates LR, Seoane J, Le Tourneau C, Siu LL, Marais R, Michiels S, et al. The European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Glossary. *Ann Oncol.* 2018;29(1):30-5.
2. Schram AM, Hyman DM. Quantifying the Benefits of Genome-Driven Oncology. *Cancer Discov.* 2017;7(6):552-4.
3. Mitelman F, Johansson B, Mertens F. The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(4):233-45.
4. BAYER. Fachinformation Vitrakvi®. Stand der Information: September. 2019.
5. Europäische Kommission. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC 2014. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf. [Zugriff am: 06.08.2019]
6. European Medicines Agency. CHMP assessment report - VITRAKVI. 2019.
7. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open.* 2016;1(2):e000023.

8. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov.* 2015;5(1):25-34.
9. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(12):731-47.
10. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:677-736.
11. Skaper SD. The biology of neurotrophins, signalling pathways, and functional peptide mimetics of neurotrophins and their receptors. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2008;7(1):46-62.
12. Smeyne RJ, Klein R, Schnapp A, Long LK, Bryant S, Lewin A, et al. Severe sensory and sympathetic neuropathies in mice carrying a disrupted Trk/NGF receptor gene. *Nature.* 1994;368(6468):246-9.
13. Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature.* 1986;319(6056):743-8.
14. Kummar S, Lassen UN. TRK Inhibition: A New Tumor-Agnostic Treatment Strategy. *Target Oncol.* 2018;13(5):545-56.
15. Lartigue J. TRK Inhibitors Advance Rapidly in "Tumor-Agnostic" Paradigm. *OncologyLive.* 2017. 18(15)Verfügbar unter: <https://www.onclive.com/publications/Oncology-live/2017/vol-18-no-15/trk-inhibitors-advance-rapidly-in-tumoragnostic-paradigm>. [Zugriff am: 18.03.2018]
16. Meldolesi J. Neurotrophin Trk Receptors: New Targets for Cancer Therapy. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2018;174:67-79.
17. Dupain C, Harttrampf AC, Urbinati G, Geoerger B, Massaad-Massade L. Relevance of Fusion Genes in Pediatric Cancers: Toward Precision Medicine. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2017;6:315-26.
18. Fujimoto J, Shiota M, Iwahara T, Seki N, Satoh H, Mori S, et al. Characterization of the transforming activity of p80, a hyperphosphorylated protein in a Ki-1 lymphoma cell line with chromosomal translocation t(2;5). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(9):4181-6.
19. Roccato E, Miranda C, Ranzi V, Gishizki M, Pierotti MA, Greco A. Biological activity of the thyroid TRK-T3 oncogene requires signalling through Shc. *Br J Cancer.* 2002;87(6):645-53.
20. Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, Roskelley CD, Melnyk N, Mathers JA, et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell.* 2002;2(5):367-76.
21. Broekman F, Giovannetti E, Peters GJ. Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted? *World J Clin Oncol.* 2011;2(2):80-93.
22. Haslem DS, Van Norman SB, Fulde G, Knighton AJ, Belnap T, Butler AM, et al. A Retrospective Analysis of Precision Medicine Outcomes in Patients With Advanced Cancer Reveals Improved Progression-Free Survival Without Increased Health Care Costs. *J Oncol Pract.* 2017;13(2):e108-e19.
23. Massard C, Michiels S, Ferte C, Le Deley MC, Lacroix L, Hollebecque A, et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov.* 2017;7(6):586-95.
24. Schwaederle MC, Zhao MM, Lee JJ, Lazar V, Leyland-Jones B, Schilsky RL, et al. Impact of precision medicine in refractory malignancies: A meta-analysis of 13,203 patients in phase I clinical trials. *J Clin Oncol.* 2016;34(15_suppl):11520-.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. Chartier M, Chenard T, Barker J, Najmanovich R. Kinome Render: a stand-alone and web-accessible tool to annotate the human protein kinome tree. *PeerJ*. 2013;1:e126.
26. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Selectivity and therapeutic inhibition of kinases: to be or not to be? *Nat Immunol*. 2009;10(4):356-60.
27. Vasta JD, Corona CR, Wilkinson J, Zimprich CA, Hartnett JR, Ingold MR, et al. Quantitative, Wide-Spectrum Kinase Profiling in Live Cells for Assessing the Effect of Cellular ATP on Target Engagement. *Cell Chem Biol*. 2018;25(2):206-14 e11.
28. European Medicines Agency. EMA Authorisation Details 2018. 2018.