

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

Larotrectinib (Vitrakvi®)

Bayer Vital GmbH

Modul 3 A

Solide Tumore mit einer NTRK-Genfusion

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	49
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	50
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	51
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	52
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	53
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	53
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	60
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	61
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	61
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	65
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	65
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	65
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	66
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	67

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht der Behandlungsoptionen je Tumorart	12
Tabelle 3-2: Anzahl der erhaltenen systemischen Vortherapien je nach Tumorart für die gepoolte Wirksamkeitspopulation zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018 (ePAS2)	14
Tabelle 3-3: Verfahren zum Nachweis von <i>NTRK</i> -Genfusionen	20
Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigste epidemiologischen Maßzahlen für solide Tumore in Deutschland, ICD-10 C00-C97, ohne C44 (Sonstige bösartige Neubildungen der Haut)	27
Tabelle 3-5: Maßzahlen für Deutschland für solide Tumoren ICD-10 C00-C26, C30-C41, C43, C45-58, C60-80)	29
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-7: Inzidenz der <i>NTRK</i> -Genfusion in unterschiedlichen Tumortypen	33
Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation	35
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	36
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit	48
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	49
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	50
Tabelle 3-18: Empfohlene Dosisanpassungen für VITRAKVI bei Nebenwirkungen	54
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	62
Tabelle 3-20: Beschreibung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung durch Sicherheitsbedenken	62
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	66

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorkommen von <i>NTRK</i> -Genfusionen bzw. TRK-Fusionskrebs in Erwachsenen (links) und Kindern (rechts).....	18
Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C00-C97, ohne C44, Deutschland 2013-2014	28
Abbildung 3: Vorgehen zur Herleitung der Zielpopulation	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CRC	Kolorektalkarzinom (Colorectal Carcinoma)
CYP	Cytochrome P450
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society of Medical Oncology
EU	Europäische Union
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FOLFIRI	Folinsäure + Fluorouracil + Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure + Fluorouracil + Oxaliplatin
FOLFOXIRI	Folinsäure + Fluorouracil + Oxaliplatin + Irinotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBM	Glioblastoma multiforme
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IFS	Infantiles Fibrosarkom

Abkürzung	Bedeutung
IHC	Immunhistochemie
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MASC	Mammary Analogue Secretory Carcinoma
NGS	Next Generation Sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
OATP 1B1	Organo-Anion-Transporter 1B1
ODD	Orphan Drug Designation
ORR	Gesamtansprechrate (Overall Response Rate)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction)
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
TRK	Tropomyosin-Rezeptor-Kinase
UGT	Uridylglukurosyltransferase
WGS	Whole Genome Sequencing
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Larotrectinib (Vitrakvi®) 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 [der Fachinformation]) (1).

Die Bayer Vital GmbH (kurz BAYER) benennt für den zu bewertenden Wirkstoff Larotrectinib (Vitrakvi®) im vorliegenden Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 02. September 2019 hat ein Beratungsgespräch zur Bestimmung der zVT beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Vorgangsnummer: 2019-B-147). Wie im Beratungsgespräch mitgeteilt und in der Niederschrift zum Gespräch festgehalten, benennt der G-BA Best Supportive Care (BSC) als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet (2). Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern

Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei der Bestimmung der zVT geht der G-BA davon aus, „dass die nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Standardtherapien für die jeweilige Tumorerkrankung und dem betreffenden Erkrankungs- und Behandlungsstadium ausgeschöpft worden sind. Das vorliegende Anwendungsgebiet gibt diesbezüglich an, dass keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (2).“

BAYER stimmt dem G-BA dahingehend zu, dass BSC eine zVT für diejenigen Patienten darstellt, bei denen nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlene Therapien ausgeschöpft worden sind.

Nach Ansicht von BAYER beschränkt sich der im Anwendungsgebiet genannte Begriff „keine zufriedenstellenden Optionen“ aber nicht ausschließlich auf den Zustand nach Ausschöpfung von Standardtherapien. Im Einklang mit den Klarstellungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zum Anwendungsgebiet umfasst der genannte Begriff „keine zufriedenstellenden Therapieoptionen“ in Abhängigkeit von der Tumorart und der Vortherapie 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.

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.

Vom Anwendungsgebiet sind auch Patienten (insbesondere Kinder) umfasst, bei denen eine chirurgische Resektion des Tumors vorgenommen werden müsste, die jedoch wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führen würde, bspw. mit einer entstellenden Amputation. In diesem Fall geht es vorrangig darum, eine Resektion wegen zu erwartender irreparabler Folgeschäden zu vermeiden, auch wenn sie kurativ sein könnte. Daher ist die Resektion selbst nicht Vergleichstherapie, sondern „Fall-back“ im Falle eines Therapieversagens. Das Ziel einer Intervention im Anwendungsgebiet ist daher, den Tumor (ohne Resektion) zu heilen oder zumindest die Tumormasse so zu reduzieren, dass eine anschließende (kurative) Resektion mit geringerer Morbidität möglich wird. Dieses Ziel ist mit BSC nicht zu erreichen und schließt BSC somit in diesem Fall als zVT aus.

Nach Ansicht von BAYER schließt die zVT im gesamten Anwendungsgebiet daher BSC mit ein, kann jedoch nicht allein auf BSC begrenzt werden.

BAYER benennt deshalb eine „patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes“ als zVT und leitet dies im Folgenden anhand der Vorgaben des 5. Kapitels § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung (3) her.

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“

Zu Kriterium 1: Zulassung für das Anwendungsgebiet

Larotrectinib (Vitrakvi®) 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.

Sofern die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllt sind, kann die Behandlung mit Larotrectinib unabhängig von dem zugrundeliegenden soliden Tumor, der Therapielinie bzw. den erhaltenen Vortherapien und dem Alter der Patienten erfolgen.

Innerhalb des Anwendungsgebiets ist je nach Tumorart eine Vielzahl von Arzneimitteln verfügbar, die unabhängig von Vorliegen und Nachweis einer onkogenen Mutation (z. B. einer *NTRK*-Genfusion) grundsätzlich zugelassen sind. Die verschiedenen Behandlungsoptionen nach Tumorart sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst (4).

Zu Kriterium 2: Erbringbarkeit der Leistung bei nicht-medikamentösen Therapien im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Für Patienten mit soliden Tumoren, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt, können folgende Therapieoptionen zur Anwendung kommen (4):

- chirurgische Resektionen (palliativ oder einhergehend mit einer entstellenden Amputation)
- Strahlentherapie
- systemische Therapien: zytotoxische/ zytostatische Chemotherapie, zielgerichtete Therapien, Immuntherapien, Hormontherapien
- bei Schilddrüsenkrebs: radioaktives Jod

Grundsätzlich sind alle o.g. Behandlungen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar und können für einzelne Patienten im Anwendungsgebiet eine therapeutische Alternative darstellen. Eine chirurgische Resektion würde jedoch gemäß Anwendungsgebiet „wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führen“, wie z. B. eine Amputation.

Zu Kriterium 3: Feststellung des patientenrelevanten Nutzens durch den G-BA

Die o.g. Arzneimittel wurden, sofern sie nach Inkrafttreten des AMNOG zugelassen wurden, in ihrer jeweiligen Indikation vom G-BA bewertet. Es liegen jedoch keine Daten und Bewertungen für Patienten mit *NTRK*-Genfusion vor. Im Anwendungsgebiet der soliden Tumore mit *NTRK*-Genfusion wurde also bislang weder für ein Arzneimittel noch für eine nicht-medikamentöse Behandlung ein patientenrelevanter Nutzen festgestellt.

Zu Kriterium 4: Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse

Das Anwendungsgebiet umfasst alle malignen soliden Tumortypen, die eine *NTRK*-Genfusion aufweisen, und betrifft eine Situation, in der die Erkrankung lokal fortgeschritten oder metastasiert ist und keine zufriedenstellenden Therapieoptionen vorliegen.

Somit kann die Behandlung mit Larotrectinib gemäß Anwendungsgebiet unabhängig von dem zugrundeliegenden soliden Tumor, der Therapielinie und dem Alter der Patienten erfolgen.

Da bisher keine spezifische Therapie für solide Tumore mit einer *NTRK*-Genfusion verfügbar war, wurde der *NTRK*-Status in der Regel nicht bestimmt. Europäische oder deutsche Leitlinien oder Literaturhinweise mit Empfehlungen für das klinische Management von Patienten mit

TRK-Fusionskrebs liegen bislang nicht vor. Patienten mit soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion werden allerdings in der Regel entsprechend der Histologie des Tumors behandelt. Die verschiedenen systemischen Behandlungsoptionen nach Tumortyp sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst (4). Keine dieser Behandlungen wurde für Untergruppen von Patienten mit *NTRK*-Genfusionen entwickelt oder speziell untersucht, sodass die verfügbaren Daten die Wirksamkeit bei der allgemeinen Krankheitspopulation widerspiegeln.

Tabelle 3-1: Übersicht der Behandlungsoptionen je Tumorart

Tumorart	Erste Therapielinie	Zweite Therapielinie	Weitere Therapielinien
Weichteilsarkom	Doxorubicin oder Ifosfamid oder Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabin	Trabectedin, Pazopanib, Eribulin, Paclitaxel	Keine
Speicheldrüsenkarzinom	Platinum/Doxorubicin, Paclitaxel, Vinorelbin, Mitoxantron, Cetuximab+Cisplatin, Gefitinib+Lapatinib, Klinische Studien	Keine	Keine
Infantiles Fibrosarkom	Vincristin, Actinomycin, und Cyclophosphamid (VAC), Vincristin, Doxorubicin, und Cyclophosphamid (CAV), Ifosfamid, Vincristin, und Actinomycin (IVA), Vincristin, Actinomycin, Ifosfamid, und Doxorubicin (VAIA). Vincristin and Actinomycin (VA)	Keine	Keine
Kolorektalkarzinom	FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX, FOLFOXIRI, oder Fluoropyrimidin, Bevacizumab, Cetuximab, Pantimumuab	FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, Cetuximab, Panitumumab, Aflibercept, Ramucirumab	Cetuximab, Panitumumab, Irinotecan, Regorafenib, Trifluridin/ Tipiracil
Nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom	Doxorubicin, Sorafenib, Lenvatinib	Keine	Keine
Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom	Doxorubicin +/- Cisplatin, Paclitaxel	Keine	Keine
Gastrointestinaler Stromatumor	Imatinib	Sunitinib	Regorafenib
Lungenkarzinom (EGFR und ALK negativ)	Platinum Doublette, Pemextrexed	Pemextrexed, Docetaxel, Nivolumab, Nintedanib / Docetaxel, Ramucirumab / Docetaxel / Pembrolizumab, Afatinib	Keine

Tumorart	Erste Therapielinie	Zweite Therapielinie	Weitere Therapielinien
Lungenkarzinom (EGFR oder ALK positiv)	Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Crizotinib	Osimertinib, Alectinib	Keine
Melanom	Pembrolizumab, Nivolumab, Vemurafenib, Dabrafenib, Dacarbazin, Temozolomid	Pembrolizumab, Nivolumab, Vemurafenib, Dabrafenib	Keine
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; CAPOX oder XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; FOLFOX: Folinsäure + Fluorouracil + Oxaliplatin; FOLFIRI: Folinsäure + Fluorouracil + Irinotecan; FOLFOXIRI: Folinsäure + Fluorouracil + Oxaliplatin + Irinotecan Quelle: (4)			

Im Hinblick auf das Anwendungsgebiet von Larotrectinib schließt die EMA Behandlungsalternativen nicht kategorisch aus, verlangt also z. B. auch nicht, dass sie grundsätzlich „ausgeschöpft“ sein müssen. Die Verweise in Abschnitt 4.1. auf 4.4 und 5.1 der Fachinformation bestätigen, dass nach Verständnis der EMA bezüglich Therapieoptionen zwischen „nicht zufriedenstellend“ und „ausgeschöpft“ unterschieden werden sollte.

Im CHMP AR erläutert die EMA, dass die Formulierung „für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen“ gewählt wurde, um

- „auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung Behandlungsentscheidungen zur Auswahl der optimalen Therapie für einen Patienten mit *NTRK*-Genfusion zu ermöglichen und dabei zu berücksichtigen, dass es etablierte Therapien gibt, die auf Grund von schlechter Verträglichkeit oder limitierter Wirksamkeit eine geringe Wahrscheinlichkeit haben, einen Nutzen für einen bestimmten Patienten zu generieren“.

Darauf basierend räumt die EMA die Möglichkeit des „bypassing“ ein, d. h. Larotrectinib anstelle von solchen Therapien einzusetzen, „die eine limitierte Wirksamkeit erwarten lassen, aber derzeit dennoch (mangels besser wirksamer Behandlungen) in Therapieleitlinien empfohlen werden“.

- den Einsatz von Larotrectinib außer in letzter Linie auch „in frühen Therapielinien einzuschließen bei Tumorarten, für die es keine Standardtherapien gibt, oder, auch wenn es Therapieempfehlungen gibt, diese keinen dokumentierten und relevanten klinischen Nutzen haben würden“.

In beiden Fällen wird Larotrectinib alternativ zu anderen systemischen Therapien angewendet, so dass BAYER hier systemische Therapien als zVT ansieht.

Die EMA führt Weichteilsarkome als Beispiel an: „Für andere Tumorarten, wie Weichteilsarkome, ist der Therapiestandard mit geringen Ansprechraten bei mäßiger [Ansprech-]Dauer assoziiert (4).“

Gemäß aktueller Leitlinie der European Society of Medical Oncology (ESMO) müssen bei Patienten mit fortgeschrittener und progredienter Erkrankung aktive systemische Therapien

berücksichtigt werden (sofern die Patienten für die Behandlung geeignet sind), selbst wenn sie bereits vorbehandelt sind. Zur Behandlung von nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Weichteilsarkomen können gemäß ESMO-Leitlinien eine Kombinations-Chemotherapie mit Gemcitabin und Docetaxel oder die Anwendung von Ifosfamid, Trabectedin, Pazopanib, Dacarbazin oder Regorafenib in Betracht gezogen werden (5). Im Anwendungsgebiet zugelassen sind Ifosfamid, Dacarbazin, Trabectedin und Pazopanib.

Bei Nachweis einer *NTRK*-Genfusion in einem Weichteilsarkom kann somit, abhängig von der individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung für den einzelnen Patienten, an Stelle zugelassener und empfohlener Therapien Larotrectinib eingesetzt werden. In diesem Fall sind die systemischen Therapien laut Leitlinie und nicht BSC zVT.

Die Einschlusskriterien der klinischen Studien entsprechen dem EMA-Anwendungsgebiet. Die in den drei Studien eingeschlossenen 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 (1).“

Die Patientencharakteristika der Studien spiegeln somit die Therapiesituation gemäß Anwendungsgebiet wider. Die Anzahl der (systemischen) Vortherapien je Patient unterschied sich beträchtlich – auch innerhalb einzelner Tumorarten (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Anzahl der erhaltenen systemischen Vortherapien je nach Tumorart für die gepoolte Wirksamkeitspopulation zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018 (ePAS2)

Tumorart	Anzahl der erhaltenen systemischen Vortherapien		
	Keine	1-2	3 oder mehr
Appendix	-	1	-
Brust	-	-	1
Cholangiokarzinom	-	1	1
Gastrointestinaler Stromatumor	-	1	4
Infantiles Fibrosarkom	3	7	3
Knochensarkom	1	-	1
Kolon	-	6	-

Tumorart	Anzahl der erhaltenen systemischen Vortherapien		
	Keine	1-2	3 oder mehr
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	1	-	-
Lunge	-	3	4
Melanom	-	4	3
Pankreas	-	1	-
Schilddrüse	2	3	5
Speicheldrüse	9	6	2
Weichteilsarkom	5	14	1

Zusammenfassend erfolgt die Behandlung mit Larotrectinib gemäß Anwendungsgebiet unabhängig vom zugrundeliegenden soliden Tumor, der Therapielinie und dem Alter der Patienten. Bislang werden Patienten mit soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion entsprechend der Histologie des Tumors behandelt. Die im Anwendungsgebiet von Larotrectinib beschriebene Therapiesituation „wenn keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen“ ist patientenindividuell zu beurteilen und zielt nicht ausschließlich auf eine sogenannte „last line“-Indikation ab, in der alle Therapieoptionen ausgeschöpft sind und lediglich BSC alternativ eingesetzt werden kann.

Gemäß den EMA-Erläuterungen zum Anwendungsgebiet kann Larotrectinib auch an Stelle empfohlener systemischer Therapien eingesetzt werden, wenn diese nur eine geringe Aussicht auf einen klinisch relevanten Nutzen bieten. Nach Ansicht von BAYER schließt die zVT somit sowohl BSC als auch systemische Therapien ein.

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.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Larotrectinib (Vitrakvi®) entstammen der aktuell gültigen Fachinformation, welche die allgemeinen zulassungsrelevanten Informationen zum Arzneimittel enthält.

Die Erläuterungen zum Anwendungsgebiet wurden dem CHMP Assessment Report entnommen.

Informationen zur Zulassung anderer systemischer Arzneimitteltherapien zur Behandlung von soliden Tumoren wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Für den allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde eine Handsuche nach nationalen und europäischen Leitlinien durchgeführt.

Zudem wurden Abgaben aus der Niederschrift des Beratungsgespräches mit dem G-BA entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. BAYER. Fachinformation Vitrakvi®. Stand der Information: September. 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-147 - Larotrectinib zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren. 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 16. August 2018. Stand: 15. März 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1777/VerfO_2018-08-16_iK-2019-03-06.pdf. [Zugriff am: 09.08.2019]
4. European Medicines Agency. CHMP assessment report - VITRAKVI. 2019.
5. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Supplement_4):iv51-iv67.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Larotrectinib 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. Es ist das erste Arzneimittel in Europa, dessen Zulassung tumorunabhängig erfolgt ist und allein auf der Basis der molekulargenetischen Veränderung im Tumor beruht. Die Entwicklung und Anwendung von Larotrectinib verdeutlicht den sich immer stärker abzeichnenden Paradigmenwechsel in der Onkologie: Durch Präzisionsonkologie können statt einer teils unspezifischen, lokalisations- bzw. histologieabhängigen Behandlung zielgerichtet die molekularen Strukturen therapiert werden, die ursächlich für die Krebsentstehung sind. Im Fall von Larotrectinib bedeutet dies, dass der Organbezug ganz wegfällt, da die Wirksamkeit Histologie-übergreifend gezeigt wurde. Der folgende Abschnitt dient der Beschreibung der pathologischen Besonderheiten der vorliegenden Erkrankung und verdeutlicht den in Abschnitt 3.2.2 erläuterten therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet.

Ursache der Erkrankung

Krebs entsteht durch spezifische Veränderungen im Genom, also der Gesamtheit an genetischen Informationen in einer Zelle. Gene sind Informationsträger für die zelluläre Proteinbildung; eine Veränderung bei einzelnen Genen kann zu veränderten Proteinen führen. *NTRK*-Gene kodieren für zur Bildung von Tropomyosin-Rezeptor-Kinase (TRK)-Proteinen.

TRK-Fusionskrebs ist ein Beispiel für eine Krebsart, bei der aufgeklärt wurde, welche Genomveränderung die entscheidende Ursache für die Entartung einer gesunden Zelle zu einer Krebszelle ist. TRK-Fusionskrebs resultiert aus einem intra- oder interchromosomalen Rekombinationsereignis. Das Ergebnis der Rekombination ist ein Fusionsgen, welches in ein sog. TRK-Fusionsprotein translatiert wird. Die Kinasefunktion dieses TRK-Fusionsproteins ist konstitutiv (dauerhaft) aktiv und aktiviert ligandenunabhängig zelluläre Signalkaskaden, die fördernd auf die Zellproliferation, das Zellüberleben und die Zellmigration wirken. Die Zelle erhält auf diese Weise ein permanentes, nicht-regulierbares Wachstumssignal, welches ihr ihren entarteten Charakter verleiht (1, 2). Es konnten bisher >100 *NTRK*-Fusionspartner identifiziert werden, die in Abhängigkeit des beteiligten *NTRK*-Gens und der Tumorhistologie variieren können (3). *NTRK*-Genfusionen stellen ein sehr seltenes molekulares Ereignis dar, welches

jedoch nachweislich in verschiedenen Geweben bzw. Organen stattfindet und als primärer onkogener Treiber wirken kann (4, 5).

Vorkommen und Häufigkeit von *NTRK*-Genfusionen nach Tumorlokalisation und Alter

NTRK-Genfusionen stellen sehr seltene Rekombinationsereignisse dar, die eine treibende onkogene Kraft in jenen Lokalisationen ausüben können, in denen sie vorkommen (4, 5). Bisher konnten *NTRK*-Genfusionen als Ursache der Erkrankung in mehreren Krebsarten sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter identifiziert werden: Kolorektalkarzinom (Colorectal Carcinoma, CRC), nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC), Schilddrüsenkarzinom, Melanome im Erwachsenen- und Kindesalter, Glioblastoma multiforme, infantiles Fibrosarkom (IFS), Speicheldrüsenkarzinom, Brustkrebs, kongenitales mesoblastisches Nephrom, gastrointestinale Stromatumoren (GIST), Weichteilsarkome, Kopf-Hals-Tumore, akute myeloische Leukämie, intrahepatisches Gallengangskarzinom und viele weitere (siehe Abbildung 1).

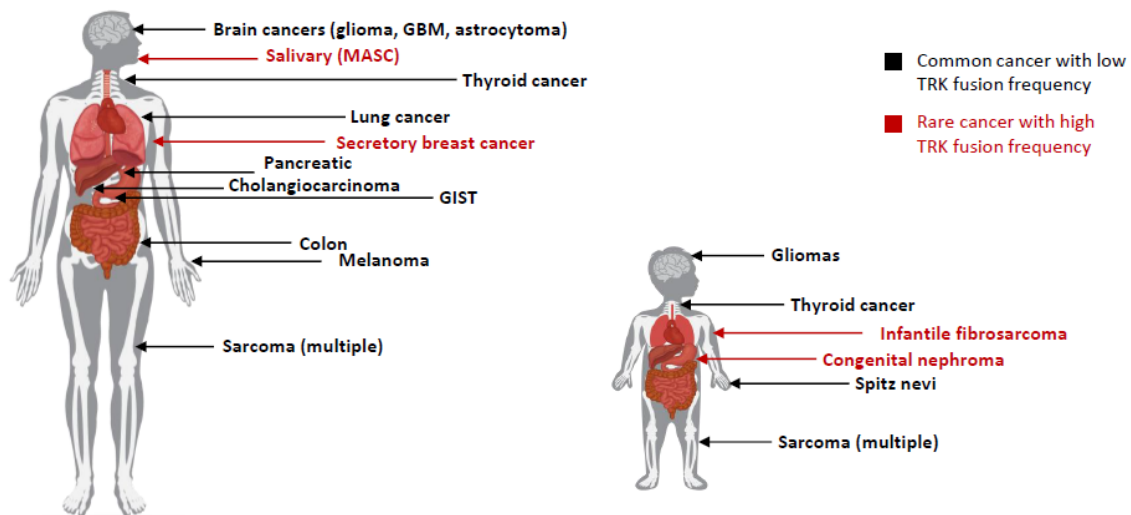


Abbildung 1: Vorkommen von *NTRK*-Genfusionen bzw. TRK-Fusionskrebs in Erwachsenen (links) und Kindern (rechts).

GBM: Glioblastoma multiforme; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; MASC: Mammary Analogue Secretory Carcinoma; *NTRK*: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; TRK: Tropomyosin-Rezeptor-Kinase

Quelle: Modifiziert nach (6)

Gemäß aktuellem Stand der Literatur stellt TRK-Fusionskrebs, gemessen an den von der EMA definierten Kriterium zur Prävalenz, eine sogenannte „ultra-rare disease“ dar: Die Inzidenz liegt mit schätzungsweise weniger als 1 Fall pro 50.000 Einwohner deutlich unter den Kriterien der EMA zur Definition eines seltenen Leidens (d. h. weniger als 5 Fälle pro 10.000 Einwohner) (7). Die Häufigkeit ihres Vorkommens variiert in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation und -histologie. Bei häufigeren Tumoren, wie z. B. dem NSCLC oder dem CRC, sind *NTRK*-Genfusionen ungefähr in jeweils 0,2% bzw. 0,6% der Erkrankungsfälle Ursache für die Tumorentwicklung. Im Gegensatz hierzu können bei selteneren Krebsarten wie z. B. beim IFS oder dem sekretorischen Brustkrebs mehr als 75% aller Tumore eine *NTRK*-Genfusion

aufweisen (2, 8). Unter jenen Tumorerkrankungen mit hoher Inzidenz an *NTRK*-Genfusionen sind manche von ihnen, so z. B. das IFS oder das kongenitale mesoblastische Nephrom, ausschließlich bei Kindern oder Jugendlichen vorkommend (siehe Abbildung 1).

Symptome von TRK-Fusionskrebs

TRK-Fusionskrebs kann in einer Vielzahl an Geweben bzw. Organen vorkommen (siehe Abbildung 1). Die spezifische Symptomatik bei Vorliegen der Erkrankung orientiert sich an der Lokalisation des Tumors und dem Stadium der Erkrankung. Allgemeine Symptome einer Krebserkrankung können auftreten. Diese umfassen beispielsweise anhaltende Appetitlosigkeit und unerklärlichen Gewichtsverlust, Schmerzen ungeklärter Herkunft, tastbare Schwellungen und Verhärtungen oder Knoten, Blässe und Blutarmut, ständige Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsabfall, u. v. m (9).

Diagnose von TRK-Fusionskrebs

Neben den für die jeweilige Tumorlokalisation gebräuchlichen Nachweismethoden für das Vorliegen einer Krebserkrankung ist für die eindeutige Diagnose von TRK-Fusionskrebs der Nachweis einer *NTRK*-Genfusion erforderlich. Tabelle 3-3 liefert einen Überblick über die derzeit eingesetzten Nachweisverfahren. Diese unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Sensitivität und Praktikabilität im klinischen Alltag.

Tabelle 3-3: Verfahren zum Nachweis von *NTRK*-Genfusionen

Nachweisverfahren	Beschreibung
DNA-basiertes NGS	DNA-basiertes NGS ermöglicht die Erstellung eines molekularen Profils des Tumors mit Schwerpunkt auf ausgewählten Genen in Abhängigkeit der Tumorerkrankung. Der Nachweis von Genfusionen kann eingeschränkt sein (10, 11).
RNA-basiertes NGS	RNA-basiertes NGS untersucht die molekulare Aktivität des Tumors auf Transkriptebeine und kann aufgrund der höheren Sensitivität auch seltene Varianten an Tumorzellen identifizieren. Die Anzahl an benötigten Transkriptkopien ist im Vergleich zur Anzahl an benötigten DNA-Kopien beim DNA-NGS niedriger, wodurch sich der Sequenzierprozess schneller abschließen lässt (11-13).
FISH	FISH gilt als Goldstandard bei der Detektion von Genfusionen. Wenn allerdings mehr als eine Genfusion und variable Fusionspartner detektiert werden müssen, gestaltet sich das Design spezifischer Sonden als langwierig. Die Durchführung ist im klinischen Alltag somit in Bezug auf <i>NTRK</i> -Genfusionen eher wenig praktikabel (14).
Immunhistochemie	Die Immunhistochemie ermöglicht den Nachweis des exprimierten Proteins, unabhängig davon, ob es vom Wildtypgen oder einer mutierten Variante translatiert wurde. In Abwesenheit standardisierter Scores oder einer schwachen Genexpression ist die Interpretation der Ergebnisse allerdings schwierig (6). Bei Positivität ist die Bestätigung des Vorliegens einer <i>NTRK</i> -Genfusion auf DNA- oder RNA-Ebene notwendig.
RT-PCR	Der Vorteil dieses Verfahrens besteht in der geringen Menge an erforderlichem Gewebematerial, um genomische Anomalien zu identifizieren. Allerdings rückt dieses Verfahren immer mehr in den Hintergrund. Grund hierfür ist, dass nur wenige Gene untersucht werden können sowie das Fehlen validierter Testsysteme zur Detektion neuartiger Genfusionen (6, 15).
WES/WGS	Whole Exome Sequencing bzw. Whole Genome Sequencing ermöglicht die umfassendste Analyse genetischer Anomalien, bei dem alle kodierenden (WES) sowie auch alle nichtkodierenden Genabschnitte (WGS) sequenziert werden. Allerdings handelt es sich dabei um ein kostspieliges Verfahren mit einer der längsten Analysezeiten im Vergleich zu anderen Verfahren (11).
DNA: Desoxyribonukleinsäure; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; NGS: Next Generation Sequencing; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; RNA: Ribonukleinsäure; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; WES: Whole Exome Sequencing; WGS: Whole Genome Sequencing	

Für die Identifikation von *NTRK*-Genfusionen können mehrere Testverfahren herangezogen werden. Der Fachliteratur lassen sich Empfehlungen für den Nachweis einer *NTRK*-Genfusion entnehmen, die in Abhängigkeit des Tumortyps, der jeweiligen Häufigkeit auftretender *NTRK*-Genfusionsvarianten und der Expressionsstärke von TRK-Proteinen im Gewebe sowie der Ausstattung der pathologischen Labore variieren (16-20).

Generell wird die Immunhistochemie (IHC) als bevorzugtes Screeningverfahren empfohlen, da sie im Vergleich zur Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und der Polymerase-Kettenreaktion mittels reverser Transkriptase eine höhere Spezifität und Sensitivität aufweist und im Vergleich zur Next Generation Sequencing (NGS) kostengünstiger ist. Da jedoch sowohl das Wildtyp- als auch das Fusionsprotein nachgewiesen wird, muss bei einem positiven Test eine Bestätigung mittels eines Verfahrens auf DNA- oder RNA-Ebene durchgeführt werden (17-20).

Klassifikation und Stadieneinteilung

Larotrectinib ist zur Behandlung von lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten angezeigt (21). Im lokal fortgeschrittenen Stadium ist der Tumor i.d.R. nicht mehr auf das primär befallene Organ begrenzt. Im metastasierten Stadium sind durch die Verbreitung einzelner Krebszellen im Körper neben dem primär befallenen Organ noch weitere Organe von der Erkrankung betroffen. Die gängigen, tumorartspezifischen Klassifikationsschemata sind jeweils gültig und teilen die lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Tumoren in die Tumorstadien III und IV ein.

Prognose

Bislang wurde der *NTRK*-Genfusionsstatus aufgrund fehlender therapeutischer Möglichkeiten nicht regelhaft getestet. Aus diesem Grund ist die Prognose von TRK-Fusionskrebs bei soliden Tumoren weitestgehend unbekannt. Beim malignen Melanom scheint das Vorliegen einer *NTRK*-Genfusion mit einer schlechteren Prognose einherzugehen im Vergleich zu Melanomen ohne diese Aberration (22).

Für einige solide Tumore, wie das sekretorische Mammakarzinom, das Speicheldrüsenkarzinom, das IFS und das kongenitale mesoblastische Nephrom scheint eine *NTRK*-Genfusion nahezu pathognomonisch zu sein (vgl. Abschnitt 3.2.4). Die Prognose des TRK-Fusionskrebs dieser soliden Tumore kann demnach als nahezu identisch mit der generellen Prognose der Tumore gesehen werden.

Zielpopulation von Larotrectinib

Larotrectinib (Vitrakvi®) als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer *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 [der Fachinformation]) (21).

Die Zielpopulation umfasst somit Kinder und Erwachsene mit sämtlichen soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion. Vor Einleitung der Therapie mit Larotrectinib sollte das Vorliegen einer *NTRK*-Genfusion in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden. Es liegt eine Therapiesituation vor, in der die Erkrankung lokal fortgeschritten oder metastasiert ist und keine zufriedenstellenden Therapieoptionen vorliegen. Kurative Therapieansätze, wie die chirurgische Resektion des Tumors, würden „wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führen“ (21), also z. B. mit einer entstellenden Amputation einhergehen. Die Intention der Therapie mit Larotrectinib in dieser Situation ist somit i.d.R. palliativ, wenn auch mit dem Ziel der Lebensverlängerung, insbesondere da häufig auch junge Patienten betroffen sind. Alternativ ist allerdings auch ein kurativer Therapieansatz möglich, insbesondere in den Fällen, in denen

durch eine initiale Therapie mit Larotrectinib eine Resektabilität des dann verkleinerten Resttumors herbeigeführt werden kann.

Die EMA erläutert das Anwendungsgebiet wie folgt: "Hierbei handelt es sich im Allgemeinen um eine Indikation in der letzten Linie, obwohl auch die Behandlung im Frühstadium bei Tumortypen eingeschlossen ist, für die keine Standardtherapie verfügbar ist, oder, selbst wenn Therapien empfohlen werden, diese keinen dokumentierten und entsprechend maßgeblich relevanten klinischen Nutzen bieten“ (23). Die Formulierung „für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen“ wurde gewählt, um die optimale Behandlung für einen Patienten mit einer *NTRK*-Genfusion auf der Grundlage einer Nutzen-Risiko-Bewertung auszuwählen. Bei einigen etablierten Therapien kann es wahrscheinlich sein, dass ein bestimmter Patient aufgrund einer erwarteten geringen Verträglichkeit oder begrenzter Wirksamkeit nicht oder kaum profitiert. Mit dem Anwendungsgebiet wird eine Umgehung von Therapien mit eingeschränkter Wirksamkeit ermöglicht, die in Therapieleitlinien empfohlen werden (da keine wirksameren Behandlungen vorhanden sind). Dies wird angesichts der hohen Wahrscheinlichkeit eines (frühen und dauerhaften) Therapieansprechens und des günstigen Sicherheitsprofils unter Behandlung mit Larotrectinib als angemessen angesehen.

Die zu erwartenden Therapieergebnisse etwaiger unspezifisch wirkender Therapieoptionen (wie in Abschnitt 4.4 und 5.1 der Fachinformation beschrieben) sind hierbei gegenüber einer sehr spezifisch und präzise auf die tumortreibende Ursache abzielenden Therapie mit Larotrectinib (wie in Abschnitt 5.1 der Fachinformation beschrieben) abzuwägen (21). Die Wahl der Therapie sollte somit vom behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Patientensituation sowie seiner/ihrer Präferenzen erfolgen und kann deshalb auch bei Histologie-spezifischer Betrachtung sehr unterschiedlich sein.

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 der zugrundeliegenden Tumorerkrankung – definiert wird (=Tumor-agnostisches Anwendungsgebiet). Die Zielpopulation umfasst Kinder und Erwachsene mit sämtlichen soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion. Das Vorliegen einer *NTRK*-Genfusion ist durch einen validierten Test zu bestätigen. Es liegt eine Therapiesituation vor, in der die Erkrankung lokal fortgeschritten oder metastasiert ist und keine zufriedenstellenden Therapieoptionen verfügbar sind. Somit sind entweder

- alle Therapieoptionen ausgeschöpft 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 jedoch wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führt würde, bspw. mit einer entstellenden Amputation.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur Bewertung des bestehenden therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben der Seltenheit und dem Schweregrad der Erkrankung auch die fehlende Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit unspezifisch wirkender Therapien zur Behandlung von pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion zu berücksichtigen. Der therapeutische Bedarf lässt sich insbesondere am zugelassenen Anwendungsgebiet herleiten:

- Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion,
- 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.

Bislang sind keine medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten zur zielgerichteten Behandlung von soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion (=TRK-Fusionskrebs) zugelassen bzw. etabliert. TRK-Fusionskrebs ist eine sehr seltene Krankheit (sogenannte „ultra rare disease“, (7)) und umfasst eine Vielzahl von Histologien – sie kann überall im Körper auftreten, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen. Betroffene Patienten mit *NTRK*-Genfusion erhalten derzeit eine unspezifische Behandlung entsprechend der für die Tumorart gültigen Therapieschemata, die sich allerdings nicht gegen den Auslöser der Erkrankung richten. Bis zur Zulassung von Larotrectinib existierte für Tumore mit einer *NTRK*-Genfusion keine zielgerichtete Therapie. Entsprechend können den Leitlinien nur Behandlungsempfehlungen unabhängig von einer möglichen *NTRK*-Genfusion entnommen werden. Für diese Therapien wurde bislang jedoch kein klinischer Nutzen bei der Behandlung speziell für TRK-Fusionskrebs.

Patienten, die für eine Behandlung mit Larotrectinib infrage kommen, haben eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt. Tumorerkrankungen weisen in diesem Stadium in der Regel eine schlechte Prognose auf. Es sprechen nur wenige Patienten auf die zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien an – die Remissionsdauer ist dabei oft vergleichsweise kurz. Darüber hinaus werden die Patienten durch Nebenwirkungen häufig zusätzlich belastet. Ein kuratives Behandlungsergebnis ist unwahrscheinlich oder ggf. nur durch chirurgische Resektionen möglich, die wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität

führen (z. B. Gliedmaßenamputation, Gesichtsresektion oder Eingriffe, die zu Lähmungen führen). Heutzutage benötigen z. B. immer noch geschätzt drei von 50 pädiatrischen Patienten mit einem infantilen Fibrosarkom einen solchen schwerwiegenden und verstümmelnden Eingriff (24).

Die Patienten innerhalb des Anwendungsgebiets können sich hinsichtlich Primärdiagnose, Alter, Krankheitsstatus und Anzahl der Vortherapien unterscheiden. Sie verbindet jedoch die vergleichbare Therapiesituation: Für diese Patienten stehen gemäß Einschätzung des behandelnden Arztes keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung, so dass mit einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung zu rechnen ist.

Für einige – insbesondere selten auftretende – solide Tumoren (z. B. Speicheldrüsenkarzinom, Weichteilsarkome, IFS, papilläres Schilddrüsenkarzinom, primäre Tumore des ZNS) liegt wenig bzw. unzureichende Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Behandlungsmöglichkeiten vor. Dementsprechend sind nur sehr wenige oder gar keine systemischen Behandlungsmöglichkeiten zugelassen und/oder etabliert. Die EMA vergibt für Arzneimittel in den beispielhaft genannten soliden Tumoren aufgrund des seltenen Auftretens und des bestehenden therapeutischen Bedarfs eine Orphan Drug Designation (ODD). Zu Beginn des Zulassungsverfahrens von Larotrectinib wurden vom Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) für die soliden Tumore Weichteilsarkome (inkl. den Subtypen, wie z. B. IFS und GIST), Speicheldrüsenkarzinome, Schilddrüsenkarzinom und Gliom jeweils eine ODD ausgewiesen (25-28). Für die finale tumorübergreifende Indikation konnte jedoch gemäß den Richtlinien der Europäischen Kommission zur Vergabe einer ODD (ENTR/6283/00 Rev 04) keine ODD gewährt werden, obwohl TRK-Fusionskrebs eine sehr seltene Krankheit (sogenannte „ultra rare disease“ (29)) ist, die das Prävalenzkriterium der EMA für Orphan-Krankheiten (fünf Patienten unter 10.000 Einwohner) bei weitem unterschreitet. Gemäß Richtlinie hängt der Orphan-Status u. a. mit der Pathophysiologie und Histopathologie der Erkrankung zusammen. Diese Merkmale rücken im Falle einer tumoragnostischen Indikation jedoch in den Hintergrund – Patienten, die z. B. für eine Behandlung mit Larotrectinib infrage kommen, werden anhand einer bestätigten *NTRK*-Genfusion identifiziert, nicht jedoch anhand der Tumorentität oder -histologie. Aufgrund der tumorübergreifenden Indikation konnte die ODD für die oben genannten Indikationen nicht aufrechterhalten werden. Dennoch bestätigt die EMA mit der Ausweisung des ODD auf Tumorentitätsebene den hohen therapeutischen Bedarf für die genannten Tumoren.

Für pädiatrische Patienten bestehen oft kaum bzw. keine zugelassenen Therapieoptionen. Die Evidenzbasis zur Behandlung von soliden Tumoren in pädiatrischen Patienten ist dabei insgesamt schwach – nachweislich wirksame und sichere Therapieoptionen fehlen in vielen Behandlungssituationen (8). Eine kürzlich publizierte Studie zur globalen Krankheitslast macht deutlich, wie schwerwiegend der Bedarf an sicheren und wirksamen Behandlungsstrategien für Kinder mit Krebserkrankungen ist (30). Nach Angaben der Europäischen Kommission werden derzeit mehr als 50% der Kinder mit Arzneimitteln behandelt, die nicht an Kindern geprüft und für Kinder nicht zugelassen sind (31). Arzneimittel, die für pädiatrische Patienten nicht zugelassen sind und aufgrund mangelnder zufriedenstellender Therapiemöglichkeiten trotzdem

eingesetzt werden, haben für die diese vulnerable Gruppe aufgrund ungewisser Wirksamkeit und Sicherheit ein höheres Risikopotential.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Larotrectinib

Larotrectinib ist das erste in Europa zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion (vgl. Abschnitt 3.2.1). Es ist somit das erste Arzneimittel in Europa, dessen Zulassung tumorartunabhängig erfolgte und allein auf der molekulargenetischen Veränderung im Tumor basiert. Mit Larotrectinib steht nun erstmals eine Therapie zur Verfügung, die zielgerichtet und tumorartunabhängig den Auslöser der sehr seltenen TRK-Fusionstumoren behandelt und sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen außergewöhnlich wirksam und gut verträglich ist. Obwohl sich die Patienten innerhalb des Anwendungsgebiets hinsichtlich Primärdiagnose, Alter, Krankheitsstatus und Anzahl der Vortherapien unterscheiden können, verbindet sie jedoch die vergleichbare Therapiesituation: Für diese Patienten stehen gemäß Einschätzung des behandelnden Arztes keine zufriedenstellenden Therapieoptionen mehr zur Verfügung, so dass mit einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung zu rechnen ist. Damit ist der weitere Verlauf der Erkrankung nahezu sicher vorhersagbar und er kann sehr wahrscheinlich nicht oder nur durch Anwendung radikaler Maßnahmen, wie z. B. Gliedmaßenamputation, Gesichtsresektion oder Eingriffe, die zu Lähmungen führen, positiv beeinflusst werden.

In dieser vergleichbaren Therapiesituation konnte mit der hochselektiven Behandlung mit Larotrectinib ein außergewöhnlicher klinischer Nutzen erzielt werden, der bei Anwendung nicht zufriedenstellender Therapieoptionen in diesem deutlichen Ausmaß nicht zu erwarten gewesen wäre. Der außergewöhnliche klinische Nutzen zeigte sich insbesondere in einem langen Überleben, einem schnellen und langanhaltenden Gesamtansprechen mit deutlicher Reduktion von teils äußerlich gut sichtbaren Tumoren, das mit einer spürbaren Linderung von Krankheitssymptomen und einer klinisch relevanten und anhaltenden Verbesserung der Lebensqualität einherging. Dabei wurden progressionsfreie Zeiten erreicht, die bei der Mehrzahl der Patienten das PFS und der jeweiligen systemischen Vortherapie um ein Vielfaches übertrafen.

In den Zulassungsstudien von Larotrectinib wurden überwiegend Patienten mit metastasiertem Tumor eingeschlossen, die zum Teil drei oder mehr systemischen Vortherapien erhalten hatten. Die in dieser Patientenpopulation erzielte Gesamtansprechrate mit einem hohen Anteil an vollständigen Remissionen ist als außergewöhnlich anzusehen.

Larotrectinib wurde von Anfang an auch für Kinder entwickelt. Die Behandlung konnte bei einigen pädiatrischen Patienten eine Resektion von zuvor inoperablen Tumoren ermöglichen und entstellende Operationen mit langfristigen schwerwiegenden Folgen, wie z. B. Amputationen, vermeiden (32-34)¹. Aufgrund der außergewöhnlichen Wirksamkeit und guten

¹ Bei allen 22 Kindern und Jugendlichen, die laut Einschätzung des Prüfarztes vor der Therapie mit Larotrectinib keine andere kurative Behandlungsmöglichkeit hatten als eine Amputation oder eine entstellende Operation, mussten im Beobachtungszeitraum keine Amputation vorgenommen werden.

Verträglichkeit wird das Risiko von Nebenwirkungen und unzureichender Wirksamkeit durch die immer noch häufige Behandlung mit nicht geprüften und zugelassenen Arzneimitteln (off-label use) durch Larotrectinib bei den Kindern mit einem TRK-Fusionstumor reduziert.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Anhand einer Literaturrecherche wurden 126 Publikationen identifiziert, in denen Inzidenzen der *NTRK*-Genfusion in 58 soliden Tumoren berichtet wurden.

Da in den betrachteten Publikationen ausschließlich Tumorpatienten betrachtet wurden, lässt sich anhand dieser Analyse keine Aussage über die Inzidenz der *NTRK*-Genfusion in der Gesamtbevölkerung machen. Nach bisherigem Kenntnisstand zur onkogenen Potenz einer *NTRK*-Genfusion ist jedoch davon auszugehen, dass *NTRK*-Genfusionen als Variante eines Normalgenoms in der Allgemeinbevölkerung (ohne eine Tumorerkrankung) nicht vorkommen.

Die Häufigkeit der *NTRK*-Genfusionen in den unterschiedlichen Tumorentitäten variiert stark. Während die *NTRK*-Genfusionen in einigen seltenen Tumoren wie dem IFS, dem sekretorischen Speicheldrüsen- und Mammakarzinom bei mehr als 90% der Patienten detektiert werden können, sind bei anderen Tumoren wie z. B. NSCLC und CRC die *NTRK*-Genfusionen mit 0,2% bzw. 0,6% deutlich seltener zu beobachten (8). Im Folgenden wird deshalb auf Basis der zur Verfügung stehenden Informationen, den Angaben zur Prävalenz und Inzidenz von soliden Tumoren (siehe Abschnitt 3.2.3) sowie ableitend aus der Literaturrecherche, die Anzahl der Patienten mit *NTRK*-Genfusion in der Zielpopulation abgeleitet (siehe Abschnitt 3.2.4).

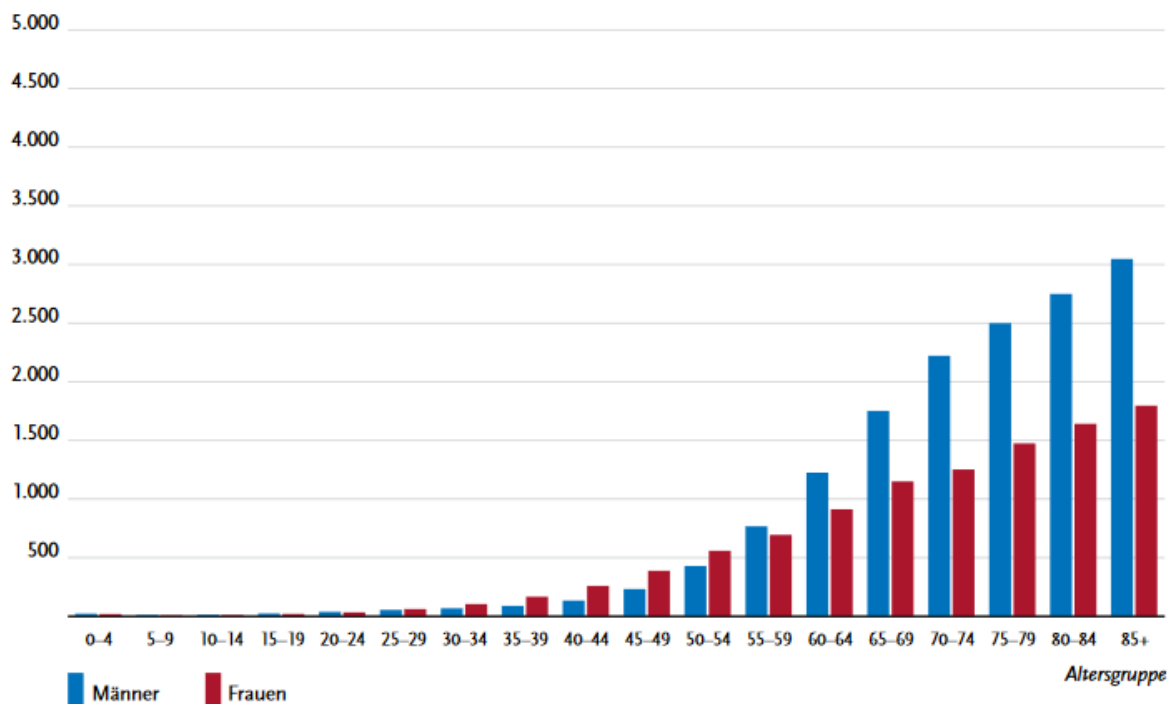
Da das vorliegende Anwendungsgebiet alle Patienten mit einem soliden Tumor und einer *NTRK*-Genfusion unabhängig von der Histologie beinhaltet, wird als Grundlage der Berechnung die Anzahl der an soliden Tumoren erkrankten Personen in Deutschland herangezogen.

Laut Robert Koch-Institut (RKI) erkrankten im Jahr 2014 ca. 476.000 Personen neu an Krebs (ca. 249.200 Männer und ca. 227.000 Frauen) (siehe Tabelle 3-4) (35). Die Mehrzahl der Patienten erkrankt dabei in der 2. Lebenshälfte, wobei Frauen tendenziell eher im Lebensverlauf erkranken. Während bei unter 55-Jährigen noch der Anteil der Frauen überwiegt, ändert sich das Verhältnis mit zunehmenden Alter (siehe Abbildung 2) (35). Weitere Angaben hinsichtlich

alters- und geschlechtsspezifischer Unterschiede können aufgrund der Diversität des TRK-Fusionskrebs und der derzeit noch unzureichenden Datenlage aktuell nicht gemacht werden.

Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigste epidemiologischen Maßzahlen für solide Tumore in Deutschland, ICD-10 C00-C97, ohne C44 (Sonstige bösartige Neubildungen der Haut)

Inzidenz	2013		2014		Prognose für 2018	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	255.830	231.280	249.160	226.960	259.300	234.300
Rohe Erkrankungsrate^a	648,2	561,7	627,7	549,7	647,1	567,4
Standardisierte Erkrankungsrate^{a,b}	439,9	354,1	420,9	344,3	415,1	347,8
Mittleres Erkrankungsalter^c	70	69	70	69	-	-
Mortalität	2013		2014		2015	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Frauen	Männer
Sterbefälle	121.313	101.775	121.331	101.641	122.452	103.071
Rohe Sterberate^a	307,4	247,2	305,7	246,2	304,8	248,3
Standardisierte Sterberate^{a,b}	196,5	126,7	191,5	124,1	189,1	124,2
Mittleres Sterbealter^c	73	76	74	76	74	76
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre			
	Männer	Frauen	Frauen	Männer		
Prävalenz	774.100	771.500	1.304.200	1.322.400		
Absolute Überlebensrate (2013-2014) ^d	50 (48-51)	58 (55-59)	38 (36-39)	47 (44-48)		
Relative Überlebensrate (2013-2014) ^d	59 (57-61)	65 (63-66)	55 (53-56)	60 (58-63)		
a: Je von 100.000 Personen b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung c: Median d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) Quelle: (35)						



Angaben je 100.000

Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsdaten nach Geschlecht, ICD-10 C00-C97, ohne C44, Deutschland 2013-2014

Quelle: (35)

Den überwiegenden Anteil an den Krebserkrankungen machen solide Tumoren aus. Laut Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) erkrankten 436.411 der Krebspatienten an soliden Tumoren oder an Tumoren mit ungenau bezeichneter, sekundärer und nicht näher bezeichneter Lokalisation (siehe Tabelle 3-5) (36).

Tabelle 3-5: Maßzahlen für Deutschland für solide Tumoren ICD-10 C00-C26, C30-C41, C43, C45-58, C60-80)

	2013			2014			2015		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
Inzidenz^a	233.976	213.300	447.276	227.423	208.988	436.411	-	-	-
Rohe Inzidenz-rate^b	592,8	518,0	-	572,9	506,2	-	-	-	-
5-Jahres-Prävalenz^a	693.686	695.430	1.389.116	681.293	686.829	1.368.122	-	-	-
Rohe Prävalenz-rate^b	1.753,6	1.687,5	-	1.710,3	1.660,5	-	-	-	-
Mortalität^a	111.058	93.199	204.257	111.322	93.041	204.363	112.186	94.411	206.597
Mortalität (Rohe Rate)^b	281,4	226,3	-	280,4	225,4	-	279,2	227,4	-
a: Fallzahlen b: Pro 100.000 Quelle: (36)									

Die 5-Jahres-Prävalenz aller Krebserkrankungen betrug im Jahr 2014 bei Männern 774.100 und bei Frauen 771.500 (siehe Tabelle 3-4) (35). Bezogen auf die soliden Tumoren und die Tumoren mit ungenau bezeichneter, sekundärer und nicht näher bezeichneter Lokalisation wird für das Jahr 2014 eine 5-Jahres-Prävalenz bei Männern von 681.293 und bei Frauen von 686.829 angegeben (siehe Tabelle 3-5) (36).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Nach derzeitigen Stand erkrankt jeder zweite Mann und jede zweite Frau im Laufe des Lebens an Krebs. Die absolute Zahl der Krebserkrankungen hat zwischen 2004 und 2014 zugenommen, bei Männern um 6% und bei Frauen um 9%. Maßgebliche Ursache für diese Entwicklung ist, vor allem bei den Männern, die Zunahme der Anzahl der älteren Menschen in Deutschland. Wird diese Veränderung mittels Altersstandardisierung berücksichtigt, kann bei Männern ein Rückgang der Erkrankungsrate um 10% beobachtet werden, während die Erkrankungsrate bei Frauen um 3% gestiegen ist. Diese Tendenz lässt sich vorrangig auf die sich verändernden Rauchgewohnheiten und die daraus resultierenden Tumorerkrankungen zurückführen (35).

Auch aufgrund der aktuell zu Verfügung stehenden Therapien sind die altersstandardisierten Sterberaten zwischen 2005 und 2015 bei Männern um 12% und bei Frauen um 7%

zurückgegangen. Der Anteil der Krebserkrankungen an allen Todesursachen ist seit Ende der 1990er Jahre weitestgehend konstant mit ca. 22% bei Frauen und ca. 28% bei Männern. Wesentliche Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz von soliden Tumoren mit *NTRK*-Genfusion sind innerhalb der nächsten 5 Jahre nicht zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Larotrectinib	22-262	20-230
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung der Zielpopulation erfolgt in mehreren Schritten (siehe Abbildung 3).

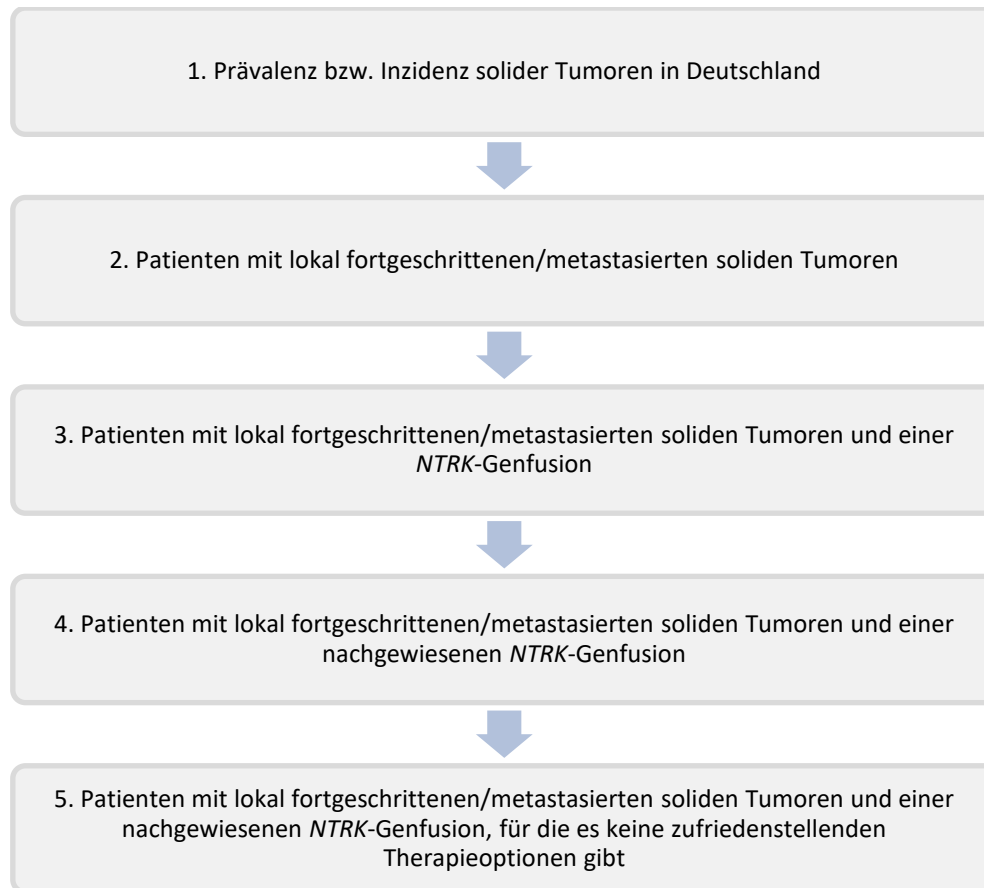


Abbildung 3: Vorgehen zur Herleitung der Zielpopulation

NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase

1. Prävalenz bzw. Inzidenz solider Tumoren in Deutschland

Um die relevante Zielpopulation möglichst umfassend zu ermitteln, wird für die Herleitung der Untergrenze der Spanne die Anzahl der im Jahr 2014 neuerkrankten Patienten angenommen (Inzidenz (36), siehe Tabelle 3-5). Die Grundlage für die Obergrenze der Spanne bildet die Angabe für die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2014 ((36), siehe Tabelle 3-5). Demnach sind zwischen 436.411 und 1.368.122 Patienten in Deutschland an soliden Tumoren erkrankt.

2. Patienten mit lokal fortgeschrittenen/metastasierten soliden Tumoren

Während die Stadieneinteilung für einzelne Tumorentitäten wie z. B. NSCLC gut beschrieben ist, gibt es nur wenige Quellen, in denen Daten zu einer tumorübergreifenden Stadieneinteilung verfügbar sind. Daher wurde für die Einteilung der Stadien auf die PRECISE-Datenbank der Tesselon Inc. für das Jahr 2014 zurückgegriffen. Die Datenbasis für die Stadieneinteilung bildet die amerikanische Krebsregisterdatenbank Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) (37). Im Folgenden wird anhand der zur Verfügung stehenden Daten zur Stadieneinteilung die Patientenzahl mit soliden Tumoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung abgeschätzt. Als Proxy für eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung werden die Tumorstadien III und IV herangezogen.

Für die Untergrenze wird ausgehend von der zuvor beschriebenen Datenbankanalyse zunächst der Anteil der Patienten ermittelt, die sich im Jahr 2014 zum Zeitpunkt der Diagnose im Stadium III oder IV ihrer Tumorerkrankung befanden. Da nicht alle Patienten in Stadium III bereits einen lokal fortgeschrittenen Tumor haben, ist zu beachten, dass die so ermittelte Patientenzahl eine Überschätzung darstellt. Als ungewichteter Durchschnitt wurde tumorübergreifend ein Anteil von ca. 52% der Patienten ermittelt, der sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im Stadium III oder IV der Erkrankung befindet (36). Bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten, bei denen ein solider Tumor diagnostiziert wird, befinden sich somit 226.951 Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium.

Die Ermittlung der Obergrenze der Patientenzahl im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Erkrankungsstadium anhand der zur Verfügung stehenden Literatur ist ebenfalls mit Unsicherheiten verbunden. Diese Patienten wurden in den Vorjahren in verschiedenen Stadien diagnostiziert und haben in der Regel auch schon entsprechende Vortherapien erhalten. In den frühen Erkrankungsstadien I, II und z. T. auch III stehen noch kurative Therapieoptionen zur Verfügung, aber bei einem großen Anteil der Patienten kommt es dennoch zu einem Rezidiv und sie befinden sich dann oft in den fortgeschrittenen Stadien III oder IV. Der Anteil der Patienten mit rezidivierender Erkrankung innerhalb der Stadien III und IV wird in der Datenbank geführt und nachfolgend als Proxy für den Anteil an prävalenten Patienten mit einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung herangezogen. Ähnlich wie schon bei der Herleitung der Untergrenze, wird auch bei der Herleitung der Obergrenze ein ungewichteter Durchschnitt über die soliden Tumore ermittelt.

Auf dieser Basis wird von einem Anteil von ca. 81% prävalenter Patienten ausgegangen, die sich im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium III oder IV befinden. Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten, die in einem Zeitraum von fünf Jahren an soliden Tumoren erkrankt sind, befinden sich somit 1.111.434 Patienten im Stadium III oder IV.

3. Patienten mit lokal fortgeschrittenen/metastasierten soliden Tumoren und einer *NTRK*-Genfusion

Um Angaben zur Inzidenz und Prävalenz von soliden Tumoren mit *NTRK*-Genfusionen zur erhalten, wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, in der insgesamt 126 potenziell relevante Publikationen identifiziert wurden. Dabei handelt es sich sowohl um retrospektive als auch um prospektive Studien, die in Nordamerika, Europa, Asien, Brasilien und Australien durchgeführt wurden. Um Verzerrungen aus kleineren Patientenzahlen innerhalb einer Studie zu adressieren und somit verlässlichere Aussagen zu erhalten, wurden, wenn möglich, die verschiedenen Tumorhistologien meta-analytisch zusammengefasst. Insgesamt wurden 52 Studien eingeschlossen, die Angaben zur *NTRK*-Genfusion für mindestens 20 Patienten enthielten und für die eine Vollpublikation oder zumindest ein auf einem Kongress präsentiertes Poster zur Verfügung stand. Wenn mehrere Publikationen auf einer gemeinsamen Datengrundlage beruhten, wurde die aktuellste Publikation für die Meta-Analyse verwendet (8). In vielen Fällen wurden in den Analysen Daten zu *NTRK*-Genfusionsraten in mehreren verschiedenen Tumorgruppen und Histologien berichtet. Daher wurden in der Meta-Analyse *NTRK*-Genfusionsraten von Patienten mit ähnlicher Tumorhistologie zusammengefasst und die

Heterogenität, die Häufigkeit, die Konfidenzintervalle (KI) und der Standardfehler gemessen. Eine ausführliche Beschreibung der Methoden der Literaturrecherche und der Meta-Analyse ist dem Dossier beigelegt (8).

Basierend auf der identifizierten Literatur und der anschließenden Extraktion konnten für 33 Tumortypen Inzidenzen für die *NTRK*-Genfusion ermittelt werden (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Inzidenz der *NTRK*-Genfusion in unterschiedlichen Tumortypen

Tumortyp	Häufigkeit der <i>NTRK</i>-Genfusion
Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich	0,38%
Retinoblastom	0%
Tränendrüsenkarzinom	0,29%
Gliome/Glioblastome	1,28%
Schilddrüsenkarzinom	1,31%
Thymuskarzinom	0%
NSCLC	0,17%
Mesotheliom	0%
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	0,13%
Adenokarzinom des Magens	0%
Adenokarzinom des Pankreas	0,37%
Hepatozelluläres Karzinom	0,09%
Cholangiokarzinom	0,24%
Kolorektales Adenokarzinom	0,58%
Blasenkarzinom	0%
Adrenokortikales Karzinom	0%
Klarzelliges Nierenkarzinom	0%
Adenokarzinom des Blinddarm	1,27%
Invasiver/Bösartiger Brustkrebs	0,16%
Zervixkarzinom	0,38%
Uteruskarzinom	0%
Ovariakarzinom	0%
Prostatakarzinom	0%
Hodenkrebs	0%
malignes Melanom	0,32%
Osteosarkom	0%
Ewing Sarkom	0%
Infantiles/ kongenitales Fibrosarkom	90,56%
Inflammatorische myofibroblastische Tumoren	0,40%

Tumortyp	Häufigkeit der <i>NTRK</i>-Genfusion
Uterussarkom	0,42%
GIST	0,61%
Rhabdomyosarkom	0%
Neuroendokrine Tumoren	0,14%
GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase	

Die 33 Tumortypen werden verwendet, um die Inzidenz der *NTRK*-Genfusion pro 100.000 Einwohner zu ermitteln. Tumortypen mit einer berichteten Inzidenz von 0% wurden aus der Analyse ausgeschlossen, so dass auf Basis der so ermittelten Häufigkeiten der Tumorerkrankungen mit einer *NTRK*-Genfusion (siehe Tabelle 3-7) eine Inzidenz von 1,04 pro 100.000 Einwohner errechnet werden konnte (8). Ausgehend von derzeit ca. 83,02 Millionen Einwohner in Deutschland (38) ergeben sich 860 Einwohner, bei denen eine Tumorerkrankung mit einer *NTRK*-Genfusion vorliegt. Dies entspricht 0,2% der neuerkrankten Patienten mit soliden Tumoren (447 Patienten mit soliden Tumoren im Stadium III oder IV).

Bezogen auf die innerhalb von fünf Jahren erkrankten Patienten kann anhand der Literaturrecherche eine 5-Jahres-Prävalenz für die *NTRK*-Genfusion von 1,3 pro 100.000 Einwohner errechnet werden. Ähnlich wie bei der Inzidenz wurde die Prävalenz auf der Basis von 33 verschiedenen Tumortypen erstellt, wobei bei 13 Tumortypen eine *NTRK*-Häufigkeit von 0% berichtet worden ist. Bei den derzeit 83,02 Millionen Einwohnern in Deutschland (38) und in den 1.368.122 innerhalb von fünf Jahren an soliden Tumoren erkrankten Patienten ergibt sich ein Anteil von 0,08% (873 Patienten mit soliden Tumoren im Stadium III oder IV).

4. Patienten mit lokal fortgeschrittenen/metastasierten soliden Tumoren und einer nachgewiesenen *NTRK*-Genfusion

Da die Therapie mit Larotrectinib aktuell nur bei Patienten eingesetzt werden kann, bei denen eine *NTRK*-Genfusion nachgewiesen werden konnte, hängt die Größe der aktuellen Zielpopulation auch mit der Verfügbarkeit von etablierten Testverfahren und den erwarteten Testraten ab. In einzelnen Indikationen wie z. B. dem Lungenkarzinom, sind diagnostische Tests zur Ermittlung einer zielgerichteten Therapie weit verbreitet. In diesen Indikationen wird sich auch der Nachweis einer *NTRK*-Genfusion voraussichtlich schnell etablieren. Bei anderen Indikationen, besonders bei seltenen Tumorentitäten, sind Therapieentscheidungen auf Basis diagnostischer Tests aktuell eher die Ausnahme. Aufgrund interner Analysen geht BAYER derzeit von Testraten zwischen 5% und 30% aus. Die Größe der Zielpopulation reduziert sich somit auf 22 Patienten (unter Annahme der Inzidenz) bis 262 Patienten (unter Annahme der Prävalenz).

5. Patienten mit lokal fortgeschrittenen/metastasierten soliden Tumoren und einer nachgewiesenen *NTRK*-Genfusion, für die es keine zufriedenstellenden Therapieoptionen gibt

Das aktuelle Anwendungsgebiet beschränkt die Therapie auf Patienten für die es keine zufriedenstellenden Therapieoptionen gibt. Unter der Annahme, dass alle Patienten, die positiv auf eine *NTRK*-Genfusion getestet wurden, anhand der bislang zur Verfügung stehenden, nicht gegen die Krankheitsursache gerichteten Therapieoptionen nur unzufriedenstellend behandelt werden können, wird keine weitere Eingrenzung der Zielpopulation vorgenommen.

Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation

Population	Anzahl	Population	Anzahl	Quelle
Inzidenz solider Tumoren	436.411	Prävalenz solider Tumoren	1.368.122	(36)
Lokal fortgeschrittene/metastasierte solide Tumoren (52%)	226.951	Lokal fortgeschrittene/metastasierte solide Tumoren (81%)	1.111.434	(36, 37)
Lokal fortgeschrittene/metastasierte solide Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion (0,2%)	447	Lokal fortgeschrittene/metastasierte solide Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion (0,08%)	873	(8)
Lokal fortgeschrittene/metastasierte solide Tumoren mit einer nachgewiesenen <i>NTRK</i> -Genfusion (5%)	22	Lokal fortgeschrittene/metastasierte solide Tumoren mit einer nachgewiesenen <i>NTRK</i> -Genfusion (30%)	262	-
Lokal fortgeschrittene/metastasierte solide Tumoren mit einer nachgewiesenen <i>NTRK</i> -Genfusion, ohne zufriedenstellende Therapieoption (100%)	22	Lokal fortgeschrittene/metastasierte solide Tumoren mit einer nachgewiesenen <i>NTRK</i> -Genfusion, ohne zufriedenstellende Therapieoption (100%)	262	-
GKV-Population (87,7%)	20	GKV-Population (87,7%)	230	(38, 39)
a: Aufgrund von Rundungen kann es zu Abweichungen kommen GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase				

In einem letzten Schritt wird die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation errechnet, die momentan gesetzlich krankenversichert sind. Ausgehend von derzeit 87,7% der Bevölkerung verbleiben somit 20-230 GKV-Patienten in der Zielpopulation (38, 39).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Larotrectinib (Vitrakvi®)	Erwachsene und Kinder mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	20-230

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; *NTRK*: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit soliden Tumoren und einer *NTRK*-Genfusion konnte in Modul 4 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden. Die Anzahl der Patienten, für die ein Zusatznutzen besteht, stimmt mit der in der GKV versicherten Zielpopulation überein.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Beschreibung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 dienten die über eine Handsuche identifizierten Leitlinien zu den verschiedenen Tumorentitäten und weiterführende Sekundärliteratur.

Zur Beschreibung der Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 wurden öffentlich verfügbare Daten des RKI und des ZfKD und die Ergebnisse einer Literaturrecherche zu der Häufigkeit des Auftretens einer *NTRK*-Genfusion bei Tumorentitäten herangezogen. Neben den in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane identifizierten und als relevant erachteten Publikationen wurden auch Konferenzberichte von onkologischen Konferenzen (ASCO und ESMO) sowie weitere anhand von Meta-Analysen und systematischen Reviews identifizierte Studienpublikationen berücksichtigt. Weitere Angaben zur Methodik sind der Dokumentation zur Recherche zu entnehmen (8).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. 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-tumorigenagnostic-paradigm>. [Zugriff am: 18.03.2018]
2. Meldolesi J. Neurotrophin Trk Receptors: New Targets for Cancer Therapy. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2018;174:67-79.
3. Kummar S, Lassen UN. TRK Inhibition: A New Tumor-Agnostic Treatment Strategy. *Target Oncol*. 2018;13(5):545-56.
4. Lange AM, Lo HW. Inhibiting TRK Proteins in Clinical Cancer Therapy. *Cancers (Basel)*. 2018;10(4).
5. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun*. 2014;5:4846.
6. Schram AM, Chang MT, Jonsson P, Drilon A. Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(12):735-48.
7. 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]
8. Purple Squirrel Economics. Systematic Literature Review of Real-World Evidence on Epidemiology of Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) Gene Fusion in Solid Tumors - Version 6.0. 2019.
 9. Deutsche Krebsgesellschaft. Wichtige Warnsignale bei Krebs. 2019. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/vorsorge-und-frueherkennung/warnsignale.html>. [Zugriff am: 09.08.2019]
 10. Damodaran S, Berger MF, Roychowdhury S. Clinical tumor sequencing: opportunities and challenges for precision cancer medicine. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e175-82.
 11. Serrati S, De Summa S, Pilato B, Petriella D, Lacalamita R, Tommasi S, et al. Next-generation sequencing: advances and applications in cancer diagnosis. *Onco Targets Ther*. 2016;9:7355-65.
 12. Tan O, Shrestha R, Cunich M, Schofield DJ. Application of next-generation sequencing to improve cancer management: A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Clin Genet*. 2018;93(3):533-44.
 13. Teixidó C, Giménez-Capitán A, Molina-Vila MÁ, Peg V, Karachaliou N, Rodríguez-Capote A, et al. RNA Analysis as a Tool to Determine Clinically Relevant Gene Fusions and Splice Variants. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(4):474-9.
 14. Kheder ES, Hong DS. Emerging Targeted Therapy for Tumors with NTRK Fusion Proteins. *Clin Cancer Res*. 2018;24(23):5807-14.
 15. Bernard PS, Wittwer CT. Real-time PCR technology for cancer diagnostics. *Clin Chem*. 2002;48(8):1178-85.
 16. Albert CM, Davis JL, Federman N, Casanova M, Laetsch TW. TRK Fusion Cancers in Children: A Clinical Review and Recommendations for Screening. *J Clin Oncol*. 2019;37(6):513-24.
 17. Hsiao SJ, Zehir A, Sireci AN, Aisner DL. Detection of Tumor NTRK Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy. *J Mol Diagn*. 2019;21(4):553-71.
 18. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*. 2019.
 19. Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol*. 2019;72(7):460-7.
 20. Wong D, Yip S, Sorensen PH. Methods for Identifying Patients with Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Fusion Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2019.
 21. BAYER. Fachinformation Vitrakvi®. Stand der Information: September. 2019.
 22. Antunes LCM, Cartell A, de Farias CB, Bakos RM, Roesler R, Schwartzmann G. Tropomyosin-Related Kinase Receptor and Neurotrophin Expression in Cutaneous Melanoma Is Associated with a Poor Prognosis and Decreased Survival. *Oncology*. 2019;97(1):26-37.
 23. European Medicines Agency. CHMP assessment report - VITRAKVI. 2019.
 24. Orbach D, Brennan B, De Paoli A, Gallego S, Mudry P, Francotte N, et al. Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: The European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group experience. *Eur J Cancer*. 2016;57:1-9.
 25. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-

- hydroxypyrrolidine-1-carboxamide hydrogen sulfate for the treatment of soft tissue sarcoma. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1606-public-summary-opinion-orphan-designation-s-n-5-r-2-25-difluorophenylpyrrolidin-1-ylpyrazolo15_en.pdf. [Zugriff am: 10.09.2019]
26. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - Larotrectinib for the treatment of salivary gland cancer. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/1995-public-summary-opinion-orphan-designation-larotrectinib-treatment-salivary-gland-cancer_en.pdf. [Zugriff am: 10.09.2019]
 27. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - Larotrectinib for the treatment of glioma. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2097-public-summary-opinion-orphan-designation-larotrectinib-treatment-glioma_en.pdf. [Zugriff am: 10.09.2019]
 28. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - Larotrectinib for treatment of papillary thyroid cancer. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2098-public-summary-opinion-orphan-designation-larotrectinib-treatment-papillary-thyroid-cancer_en.pdf. [Zugriff am: 10.09.2019]
 29. Europäische Kommission. Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another 2014. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/orphanmp/2014-03_guideline_rev4_final.pdf. [Zugriff am: 14.05.2019]
 30. GBD Childhood Cancer Collaborators. The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Oncol.* 2019.
 31. Europäische Kommission. State of Paediatric Medicines in the EU - 10 years of the EU Paediatric Regulation. 2017. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childrensmedicines_report_en.pdf. [Zugriff am: 30.08.2019]
 32. DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, Turpin BK, Albert CM, Nagasubramanian R, et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer.* 2018;124(21):4241-7.
 33. Laetsch TW, DuBois SG, Nagasubramanian R, Turpin B, Mascarenhas L, Federman N, et al. A pediatric phase I study of larotrectinib, a highly selective inhibitor of the tropomyosin receptor kinase (TRK) family. 2017.
 34. Tilburg CM, DuBois SG, Albert CM, Federman N, Nagasubramanian R, Goerger B, et al. Larotrectinib Efficacy and Safety in Pediatric TRK Fusion Cancer Patients. 2019.
 35. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2013/2014. 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 10.09.2019]
 36. BAYER. Herleitung der Zielpopulation. 2019.
 37. Noone AM, Howlander N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018. 2015.

38. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand Stand 31.12.2018. 2019; Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2018.html>.
39. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung- Kennzahlen und Faustformeln - Stand Juli 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf. [Zugriff am: 10.09.2019]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3,3,6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Larotrectinib (Vitrakvi®)	Erwachsene mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	2x täglich 100 mg oral	365	1
Larotrectinib (Vitrakvi®)	Kinder mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	2x täglich 100 mg/m ² KOF oral, max. 2x täglich 100 mg oral	365	1
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Erwachsene mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	Patientenindividuell unterschiedlich		
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Kinder mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>KOF: Körperoberfläche; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Gemäß Fachinformation wird Larotrectinib angewendet als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer *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 [der Fachinformation]) (1).

Bei erwachsenen Patienten soll Larotrectinib zweimal täglich in einer Dosierung von 100 mg oral eingenommen werden. Die Dosierung bei pädiatrischen Patienten basiert auf der Körperoberfläche (KOF) und beträgt 100 mg/m² oral zweimal täglich, mit einer maximalen

Dosis von 100 mg/Gabe. Die Behandlung ist fortzusetzen, bis zur Krankheitsprogression oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. Larotrectinib sollte dauerhaft abgesetzt werden bei Patienten, die Larotrectinib nach drei Dosisanpassungen nicht vertragen (1).

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die derzeitige Therapie der Patienten in der Zielpopulation erfolgt mit den unterschiedlichsten Therapieregimen und ist unter anderem abhängig von der Tumorhistologie, der Therapielinie und der individuellen Patientensituation (siehe Abschnitt 3.2.1). Eine konkrete Angabe zum Behandlungsmodus kann aus diesem Grund nicht erfolgen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Larotrectinib (Vitrakvi®)	Erwachsene mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	2x täglich 100 mg oral	365
Larotrectinib (Vitrakvi®)	Kinder mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	2x täglich 100 mg/m ² KOF oral, max. 2x täglich 100 mg oral	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Erwachsene mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	Patientenindividuell unterschiedlich	
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Kinder mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion		
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
KOF: Körperoberfläche; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Larotrectinib (Vitrakvi®)	Erwachsene mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	365	2x täglich 100 mg =200 mg	73.000 mg =73 g
Larotrectinib (Vitrakvi®)	Kinder mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	365	2x täglich 100 mg/m ² KOF, max. 2x täglich 100 mg =36–200 mg	13.140-73.000 mg =13,14-73 g
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Erwachsene mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	Patientenindividuell unterschiedlich		
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Kinder mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion			
DDD: Defined Daily Dose; KOF: Körperoberfläche; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B.

IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Die Gabe von Larotrectinib erfolgt kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt (1). Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten wird deshalb eine Behandlungsdauer von einem Jahr angenommen.

Für erwachsene Patienten beträgt die Dosierung 100 mg Larotrectinib 2x täglich oral (1). Es ergibt sich für die Jahresbehandlung ein Verbrauch von 73 g Larotrectinib.

Für pädiatrische Patienten beträgt die Dosierung 100 mg/m² KOF Larotrectinib 2x täglich oral, wobei die maximale Dosis von 100 mg pro Gabe nicht überschritten werden darf (1). Daher wird für die Obergrenze eine Dosierung von 100 mg 2x täglich oral (200 mg pro Tag) angenommen. Für die Berechnung der Untergrenze wird die KOF der Patienten herangezogen. Da Körpergröße und Gewicht von Neugeborenen variieren, wird als Untergrenze im Folgenden eine Körperoberfläche von 0,18 m² angenommen (Größe: 47 cm, Gewicht: 2,6 kg (2)) Für die Untergrenze ergibt sich somit eine Dosierung von 18 mg Larotrectinib 2x täglich oral (36 mg pro Tag). Es ergibt sich für die Jahresbehandlung pädiatrischer Patienten ein Verbrauch von 13,14-73 g Larotrectinib.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die derzeitige Therapie der Patienten in der Zielpopulation erfolgt mit den unterschiedlichsten Therapieregimen und ist unter anderem abhängig von der Tumorphistologie, der Therapielinie und der individuellen Patientensituation (siehe Abschnitt 3.2.1). Eine konkrete Angabe zum Behandlungsmodus kann aus diesem Grund nicht erfolgen.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Larotrectinib (Vitrakvi®)	Vitrakvi® 100 ml-Lösung à 20 mg/ml 6.623,56 €	6.246,79 € (1,77 €; 375,00 €)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Den Kostenberechnungen für Larotrectinib wurde der Apothekenabgabepreis und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V zugrunde gelegt.

Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V: Apothekenabschlag von 1,77 € Arzneimittel
- Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V: Rabatt des Herstellers entsprechend 7% auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer für erstattungsfähige Arzneimittel ohne Festbetrag.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Larotrectinib (Vitrakvi®)	Erwachsene und Kinder mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Erwachsene und Kinder mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Vor Einleitung der Therapie mit Larotrectinib soll laut Fachinformation das Vorliegen einer *NTRK*-Genfusion anhand einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden (1). Da sowohl die Patienten, die dann für eine Therapie mit Larotrectinib geeignet, als auch die

Patienten, bei denen keine *NTRK*-Genfusion festgestellt werden kann und die mit einer alternativen Therapie behandelt werden, einmalig hinsichtlich des Vorliegens der *NTRK*-Genfusion getestet werden müssen, fallen hier keine regelhaft unterschiedlichen Kosten an. Auch alle weiteren notwendigen GKV-Leistungen unterscheiden sich nicht regelhaft zwischen Larotrectinib und weiteren zur Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren angewandten Therapien.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die derzeitige Therapie der Patienten in der Zielpopulation erfolgt mit den unterschiedlichsten Therapieregimen und ist unter anderem abhängig von der Tumorhistologie, der Therapielinie und der individuellen Patientensituation (siehe Abschnitt 3.2.1). Eine konkrete Angabe zu zusätzlichen GKV-Leistungen kann aus diesem Grund nicht erfolgen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es ergeben sich keine zusätzlichen notwendigen Leistungen für die GKV.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-9 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Larotrectinib (Vitrakvi®)	Erwachsene und Kinder mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Erwachsene und Kinder mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein, Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Larotrectinib (Vitrakvi®)	Erwachsene mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	231.131,23	4.622.624,60 – 53.160.182,90
Larotrectinib (Vitrakvi®)	Kinder mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	43.727,53 €- 231.131,23€	- ^c
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Erwachsene und Kinder mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Aufgrund der Dosierung anhand der Körperoberfläche bei pädiatrischen Patienten ist von einem geringeren Verbrauch (siehe Abschnitt 3.3.2) und somit auch von niedrigeren Kosten auszugehen. Demzufolge wird für die Population der Kinder mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i>-Genfusion eine Spanne für die Jahrestherapiekosten angegeben.</p> <p>c: Aufgrund der unzureichenden Datenlage wird auf eine Herleitung der Patientenzahl der Population der Kinder mit soliden Tumoren und einer <i>NTRK</i>-Genfusion verzichtet. Demzufolge werden hier nur die Jahrestherapiekosten pro Patient dargestellt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase</p> <p>Quelle: (3)</p>			

Das Spektrum derzeit eingesetzter Therapien bei Patienten in der Zielpopulation ist breit. Die Jahrestherapiekosten der patientenindividuell eingesetzten zVT variieren daher beträchtlich. Wie in Anlehnung an die EMA im Abschnitt 3.1.2 beispielhaft beschrieben, können verschiedene empfohlene und zugelassene systemische Therapien bei Patienten mit Weichteilsarkom als zVT herangezogen werden. Gemäß aktueller ESMO-Guidelines können zur Behandlung von nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Weichteilsarkomen eine Kombinations-Chemotherapie mit Gemcitabin und Docetaxel oder die Anwendung von Ifosfamid, Trabectedin, Pazopanib, Dacarbazin oder Regorafenib in Betracht gezogen werden (4). Im Anwendungsgebiet zugelassen sind Ifosfamid, Dacarbazin, Trabectedin und Pazopanib. Die Jahrestherapiekosten der genannten empfohlenen und zugelassenen Therapien reichen von 826,92 € bis 131.653,60 € (5).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich, Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Therapie mit Larotrectinib ist kontraindiziert, wenn gegenüber dem Wirkstoff oder den sonstigen enthaltenen und in Abschnitt 6.1 der Fachinformation aufgelisteten Substanzen eine Überempfindlichkeit besteht.

Bei der Behandlung mit Larotrectinib kann es aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Progression der Erkrankung zu einem Abbruch der Therapie kommen. Unter den kontrollierten Bedingungen der klinischen Studien wurden Abbruchraten von 5% beobachtet.

Vor Einleitung der Therapie mit Larotrectinib sollte das Vorliegen einer *NTRK*-Genfusion in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden. Der genaue Anteil an getesteten Patienten mit soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion ist unsicher. Derzeit wird eine Testrate zwischen 5% und 30% angenommen. Da mit Larotrectinib erstmals eine hochselektive, orale Therapie zur Verfügung steht, die gezielt den Auslöser des TRK-Fusionskrebs bekämpft und zudem gut verträglich ist, kann innerhalb der Zielpopulation von einer hohen Präferenz bei den Patienten gegenüber der zVT ausgegangen werden.

Für eine Unterscheidung zwischen dem ambulanten oder stationären Versorgungsbereich liegen derzeit keine geeigneten Daten vor.

In wie weit sich die Kontraindikationen, Therapieabbrüche und auch die Patientenpräferenzen auf die zu erwartenden Versorgungsanteile auswirken, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abzuschätzen. Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es wird zum jetzigen Zeitpunkt nicht angenommen, dass sich durch die aufgeführten Angaben Änderungen in den in Abschnitt 3.3.5 dargelegten Jahrestherapiekosten ergeben.

Allerdings können sich die Versorgungsanteile erhöhen, wenn sich der Nachweis auf *NTRK*-Genfusionen aufgrund der Etablierung von Larotrectinib und möglichen Zulassungen weiterer TRK-Inhibitoren im Therapiealltag weiter verbreitet und die in Abschnitt 3.2.4 Testraten zunehmen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die

über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden, Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zum Behandlungsmodus und Verbrauch von Larotrectinib wurden der Fachinformation entnommen. Angaben zur KOF von Neugeborenen beruhen auf den Angaben des RKI. Die Angaben zu den Kosten von Larotrectinib wurden der Lauer-Taxe (Stand 15.10.2019) entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. BAYER. Fachinformation Vitrakvi®. Stand der Information: September. 2019.
2. Robert Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2013. Verfügbar unter:
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 03.09.2019]
3. BAYER. Herleitung der Jahrestherapiekosten für Larotrectinib. 2019.
4. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Supplement 4):iv51-iv67.
5. BAYER. Jahrestherapiekosten von alternativen Therapien. 2019.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation entnommen (1).

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

Erwachsene

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

Kinder und Jugendliche

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.

Ausgelassene Dosis

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.

Dosisanpassung

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.
- 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 3-18 angegeben.

Tabelle 3-18: Empfohlene Dosisanpassungen für VITRAKVI 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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßig (Child Pugh B) bis stark (Child Pugh C) eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anfangsdosis von VITRAKVI um 50% reduziert werden. Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child Pugh A) wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Gleichzeitige Verabreichung mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Wenn die gleichzeitige Verabreichung mit einem starken Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Inhibitor erforderlich ist, sollte die VITRAKVI-Dosis um 50% reduziert werden. Nach dem Absetzen

des Inhibitors für drei bis fünf Eliminationshalbwertszeiten sollte die VITRAKVI-Behandlung mit der vor der Behandlung mit dem CYP3A4-Inhibitor eingenommenen Dosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Art der Anwendung

VITRAKVI ist zum Einnehmen bestimmt.

VITRAKVI ist als Kapsel oder Lösung zum Einnehmen mit äquivalenter oraler Bioverfügbarkeit erhältlich und kann austauschbar angewendet werden.

Die Lösung zum Einnehmen sollte oral mit einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit einem Volumen von 1 mL oder 5 mL oder enteral über eine Nasen- oder Magensonde verabreicht werden.

- Für Dosen von weniger als 1 mL sollte eine 1 mL Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Das berechnete Dosisvolumen sollte auf die nächstgelegenen 0,1 mL gerundet werden.
- Für Dosen von 1 mL oder mehr sollte eine 5 mL Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Das berechnete Dosisvolumen sollte auf die nächstgelegenen 0,2 mL gerundet werden.
- VITRAKVI sollte nicht mit Sondennahrung gemischt werden, wenn die Gabe über eine Nasen- oder Magensonde erfolgt. Ein Mischen mit der Sondennahrung kann zum Verschluss der Sonde führen.
- Hinweise zur Anwendung der Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und Nasen- und Magensonden siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Die Lösung zum Einnehmen kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, darf aber nicht mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wirksamkeit bezogen auf Tumorarten

Der Nutzen von VITRAKVI wurde in einarmigen Studien unter Einbeziehung einer relativ kleinen Stichprobe von Patienten nachgewiesen, deren Tumore eine *NTRK*-Genfusion aufwiesen. Die positiven Wirkungen von VITRAKVI wurden auf Basis der Gesamtansprechrate (ORR) und Ansprechdauer in einer begrenzten Anzahl von Tumortypen nachgewiesen. Das Ausmaß der Wirkung kann je nach Tumorart sowie je nach gleichzeitig vorhandenen anderen genomischen Veränderungen unterschiedlich sein (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). 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).

Neurologische Reaktionen

Bei Patienten unter Larotrectinib wurden neurologische Reaktionen einschließlich Schwindelgefühl, Gangstörungen und Parästhesien beschrieben (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die meisten neurologischen Reaktionen traten innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate auf. Je nach Schweregrad und Dauer dieser Symptome sollte das Aus- bzw. Absetzen oder eine Dosisreduktion von VITRAKVI in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Anstieg der Transaminasen

Bei Patienten unter Larotrectinib wurden erhöhte ALT- und AST-Werte beschrieben (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die meisten Anstiege der ALT und AST traten innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate auf.

Die Leberfunktion einschließlich der ALT- und AST-Werte ist vor Verabreichung der ersten Dosis, in den ersten drei Behandlungsmonaten monatlich und danach regelmäßig während der Behandlung zu überprüfen, wobei die Test-Frequenz bei Patienten mit erhöhten Transaminase Werten erhöht werden sollte. Die Behandlung mit VITRAKVI ist je nach Schweregrad auszusetzen oder dauerhaft abzubrechen. Wenn VITRAKVI ausgesetzt wurde, sollte die Dosis bei der Wiederaufnahme der Behandlung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A4-/P-gp-Induktoren

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).

Kontrazeption bei Frauen und Männern

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis mindestens einen Monat nach dem Ende der Behandlung mit VITRAKVI eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6 der Fachinformation).

Zeugungsfähige Männer mit nicht schwangeren Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit VITRAKVI und bis mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile

Sucrose: Kann schädlich für die Zähne sein. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Sorbitol: Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 mL, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Propylenglycol: Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase – wie Ethanol – kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Neugeborenen hervorrufen.

Parahydroxybenzoat: Kann allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Substanzen auf Larotrectinib

Wirkung von CYP3A-, P-gp- und BCRP-Inhibitoren auf Larotrectinib

Larotrectinib ist ein Substrat von Cytochrom P450 (CYP) 3A, P-Glycoprotein (P-gp) und Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP). Bei Verabreichung von VITRAKVI zusammen mit starken CYP3A-Inhibitoren sowie P-gp- und BCRP-Inhibitoren (z. B. Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Troleandomycin, Voriconazol oder Grapefruit) kann die Plasmakonzentration von Larotrectinib ansteigen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Klinische Daten von gesunden erwachsenen Probanden haben gezeigt, dass bei Gabe einer Einzeldosis von 100 mg VITRAKVI zusammen mit 200 mg Itraconazol (einem starken CYP3A-Inhibitor sowie P-gp- und BCRP-Inhibitor) einmal täglich über sieben Tage die C_{max} und Area Under the Curve (AUC) von Larotrectinib um das 2,8- bzw. 4,3-Fache anstiegen.

Klinische Daten von gesunden erwachsenen Probanden haben gezeigt, dass bei Gabe einer Einzeldosis von 100 mg VITRAKVI zusammen mit einer Einzeldosis von 600 mg Rifampicin (einem P-gp- und BCRP-Inhibitor) die C_{max} und AUC von Larotrectinib um das 1,8- bzw. 1,7-Fache anstiegen.

Wirkung von CYP3A- und P-gp-Induktoren auf Larotrectinib

Bei Verabreichung von VITRAKVI zusammen mit starken oder moderaten CYP3A- und P-gp-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin oder Johanniskraut) können die Plasmakonzentrationen von Larotrectinib absinken; die gemeinsame Verabreichung sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Klinische Daten von gesunden erwachsenen Probanden haben gezeigt, dass bei Gabe einer Einzeldosis von 100 mg VITRAKVI zusammen mit 600 mg Rifampicin (einem starken CYP3A- und P-gp-Induktor) zweimal täglich über 11 Tage die C_{max} und AUC von Larotrectinib um 71% bzw. 81% abfielen. Es liegen keine klinischen Daten über die Wirksamkeit eines moderaten Induktors vor, aber es wird eine verminderte Larotrectinib-Exposition erwartet.

Wirkungen von Larotrectinib auf andere Substanzen

Wirkung von Larotrectinib auf CYP3A-Substrate

Klinische Daten von gesunden erwachsenen Probanden haben gezeigt, dass bei gleichzeitiger Anwendung von VITRAKVI (100 mg zweimal täglich über 10 Tage) die C_{max} und AUC von oralem Midazolam im Vergleich zu Midazolam allein um das 1,7-Fache anstiegen, was darauf hindeutet, dass Larotrectinib ein schwacher Inhibitor von CYP3A ist.

Bei Patienten unter VITRAKVI muss die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Substraten mit engem therapeutischem Bereich (z. B. Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus oder Tacrolimus) mit Vorsicht erfolgen. Wenn bei Patienten unter VITRAKVI die gleichzeitige Anwendung dieser CYP3A Substrate mit engem therapeutischem Bereich erforderlich ist, muss unter Umständen die Dosis der CYP3A Substrate aufgrund von Nebenwirkungen reduziert werden.

Wirkung von Larotrectinib auf CYP2B6-Substrate

In vitro-Studien deuten darauf hin, dass Larotrectinib ein Induktor von CYP2B6 ist. Bei Verabreichung von Larotrectinib zusammen mit CYP2B6-Substraten (z. B. Bupropion, Efavirenz) kann sich deren Exposition vermindern.

Wirkung von Larotrectinib auf Substrate anderer Transporter

In vitro-Studien deuten darauf hin, dass Larotrectinib ein Inhibitor von OATP1B1 ist. Es wurden keine klinischen Studien zu Wechselwirkungen mit OATP1B1-Substraten durchgeführt. Demzufolge kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Verabreichung von Larotrectinib zusammen mit OATP1B1 Substraten (z. B. Valsartan, Statine) deren Exposition erhöht werden kann.

Wirkung von Larotrectinib auf Substrate PXR-regulierter Enzyme

In vitro-Studien deuten darauf hin, dass Larotrectinib PXR-regulierte Enzyme induzieren kann (z. B. CYP2C-Familie und UGT). Die gleichzeitige Verabreichung von Larotrectinib mit CYP2C8-, CYP2C9- oder CYP2C19-Substraten (z. B. Repaglinid, Warfarin, Tolbutamid oder Omeprazol) kann deren Exposition vermindern.

Hormonelle Kontrazeptiva

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Larotrectinib die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva vermindern kann. Daher sollte Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, geraten werden, zusätzlich eine Barrieremethode zu nutzen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Aufgrund des Wirkmechanismus kann das Risiko einer Schädigung des ungeborenen Kindes nicht ausgeschlossen werden, wenn Larotrectinib bei Schwangeren angewendet wird. Bei

Frauen im gebärfähigen Alter soll vor Beginn der Behandlung mit VITRAKVI ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Zeugungsfähige Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung mit VITRAKVI und bis mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Da derzeit nicht bekannt ist, ob Larotrectinib die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva vermindern kann, sollte Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, geraten werden, zusätzlich eine Barrieremethode zu nutzen.

Zeugungsfähige Männer mit nicht schwangeren Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit VITRAKVI und bis mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Larotrectinib bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von VITRAKVI während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Larotrectinib/Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit VITRAKVI und für eine Dauer von drei Tagen nach Einnahme der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirkung von Larotrectinib auf die Fertilität vor. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden keine relevanten Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

VITRAKVI hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten unter Larotrectinib wurden Schwindelgefühl und Ermüdung beschrieben, die überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2 waren und in den ersten drei Behandlungsmonaten auftraten. Dies kann während dieses Zeitraums einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten sind anzuweisen, keine Fahrzeuge zu lenken und Maschinen zu bedienen, bis sie ausreichend sicher

sind, dass die Behandlung mit VITRAKVI keine negativen Auswirkungen auf sie hat (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von VITRAKVI vor. Die Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt. Bei einer Überdosierung sollten Ärzte allgemeine unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung einleiten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In den Anhängen IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation sind folgende Bedingungen für das Inverkehrbringen dargelegt (2):

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports [PSURs])

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Anhang IV des EPAR enthält die im Folgenden aufgeführten Schlussfolgerungen der EMA (2):

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im folgenden aufgeführten Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Anwendung von Larotrectinib und die Maßnahmen zur Risikoreduzierung wurden dem aktuellen Risk-Management-Plan (RMP) entnommen (3).

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potentielle Risiken	Schwere neurologische Reaktionen Schwere Arzneimittel-induzierte Leberschäden Schwere Infektionen infolge von Neutropenie Beeinträchtigung der neuronalen Entwicklung bei pädiatrischen Patienten
Fehlende Informationen	Anwendung während der Schwangerschaft und in der Stillzeit Langzeitsicherheit

Tabelle 3-20: Beschreibung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung durch Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
<i>Wichtige identifizierte Risiken</i>	
Keine identifiziert	
<i>Wichtige potentielle Risiken</i>	
Schwere neurologische Reaktionen	<p><u>Routinemäßige Kommunikation der Risiken:</u> Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitte 4.8 Nebenwirkungen und 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Eindämmung des Risikos empfehlen:</u> Patienten sollten davor gewarnt werden, keine Fahrzeuge zu lenken und Maschinen zu bedienen, bis sie ausreichend sicher sind, dass die Behandlung mit VITRAKVI keine negativen Auswirkungen auf sie hat (SmPC Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen).</p> <p>Je nach Schweregrad und Dauer dieser Symptome sollte das Aus- bzw. Absetzen oder eine Dosisreduktion von VITRAKVI in Betracht gezogen werden (SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung außerhalb der Produktinformationen:</u> Vitrakvi ist ein verschreibungspflichtiges Medikament und wird von einem Facharzt verabreicht.</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Schwere Arzneimittel-induzierte Leberschäden	<p><u>Routinemäßige Kommunikation der Risiken:</u> SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen, Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Eindämmung des Risikos empfehlen:</u> Bei Patienten mit mäßig (Child-Pugh B) bis stark (Child-Pugh C) eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anfangsdosis von VITRAKVI um 50 % reduziert werden. Die Leberfunktion einschließlich der ALT- und AST-Werte ist vor Verabreichung der ersten Dosis, in den ersten 3 Behandlungsmonaten monatlich und danach regelmäßig während der Behandlung zu überprüfen, mit häufigerer Überprüfung der Patienten, die eine Transaminasenerhöhung entwickeln. Bei Patienten mit einem Grad-2-ALT- und/oder AST-Anstieg sind bis zum Abklingen alle ein bis zwei Wochen serielle Laborkontrollen durchzuführen, um festzustellen, ob eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich ist. Die Behandlung mit VITRAKVI ist je nach Schweregrad auszusetzen oder dauerhaft abzubrechen. Wenn VITRAKVI ausgesetzt wurde, sollte die Dosis bei der Wiederaufnahme der Behandlung angepasst werden (SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung außerhalb der Produktinformationen:</u> Vitrakvi ist ein verschreibungspflichtiges Medikament und wird von einem Facharzt verabreicht.</p>
Schwere Infektionen infolge von Neutropenie	<p><u>Routinemäßige Kommunikation der Risiken:</u> SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Eindämmung des Risikos empfehlen:</u> Keine.</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung außerhalb der Produktinformationen:</u> Vitrakvi ist ein verschreibungspflichtiges Medikament und wird von einem Facharzt verabreicht.</p>
Beeinträchtigung der Neuroentwicklung bei pädiatrischen Patienten	<p><u>Routinemäßige Kommunikation der Risiken:</u> SmPC Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Eindämmung des Risikos empfehlen:</u> Keine.</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung außerhalb der Produktinformationen:</u> Vitrakvi ist ein verschreibungspflichtiges Medikament und wird von einem Facharzt verabreicht.</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
<i>Fehlende Informationen</i>	
Anwendung während der Schwangerschaft und in der Stillzeit	<p><u>Routinemäßige Kommunikation der Risiken:</u> SmPC Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Eindämmung des Risikos empfehlen:</u></p> <p>Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von VITRAKVI während der Schwangerschaft vermieden werden. Das Risiko einer Schädigung des ungeborenen Kindes kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter soll vor Beginn der Behandlung mit VITRAKVI ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Zeugungsfähige Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung mit VITRAKVI und bis mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Zeugungsfähige Männer mit nicht schwangeren Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit VITRAKVI und bis mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (SmPC Abschnitt 4.6 .Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung außerhalb der Produktinformationen:</u></p> <p>Vitrakvi ist ein verschreibungspflichtiges Medikament und wird von einem Facharzt verabreicht.</p>
Langzeitsicherheit	<p><u>Routinemäßige Kommunikation der Risiken:</u> SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Eindämmung des Risikos empfehlen:</u></p> <p>Keine.</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung außerhalb der Produktinformationen:</u></p> <p>Vitrakvi ist ein verschreibungspflichtiges Medikament und wird von einem Facharzt verabreicht.</p>
ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fachinformation aufgeführten hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Alle Angaben an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, dem EPAR und dem RMP entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. BAYER. Fachinformation Vitrakvi®. Stand der Information: September. 2019.
2. BAYER. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Vitrakvi®. 2019.
3. BAYER. EU Risk Management Plan (RMP) - Vitrakvi®. 2019.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Vor Einleitung der Therapie mit Larotrectinib soll laut Fachinformation das Vorliegen einer *NTRK*-Genfusion anhand einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden (1). Derzeit hat sich noch keine der zur Auswahl stehenden Nachweismethoden als bevorzugtes Verfahren etabliert. Der Fachliteratur lassen sich lediglich Empfehlungen für die Testung in Abhängigkeit von Tumortyp, Frequenz der *NTRK*-Genfusionen und Stärke der *TRK*-Expression entnehmen (siehe auch Abschnitt 3.2.1). Der Nachweis von Genfusionen im Allgemeinen ist allerdings hinreichend im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet. Eine Anpassung des EBM wird somit als nicht erforderlich erachtet.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Larotrectinib (Vitrakvi®) hat den Stand September 2019.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus

Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. BAYER. Fachinformation Vitrakvi®. Stand der Information: September. 2019.