



IQWiG-Berichte – Nr. 866

**Larotrectinib  
(solide Tumore mit einer  
neurotrophen Tyrosin-  
Rezeptor-Kinase [NTRK]-  
Genfusion) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A19-90  
Version: 1.0  
Stand: 13.01.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Larotrectinib (solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

15.10.2019

## **Interne Auftragsnummer**

A19-90

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Deborah Ingenhag-Reister
- Klaus Gossens
- Elke Hausner
- Tatjana Hermanns
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Fabian Lotz
- Min Ripoll
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Larotrectinib, Tumoren, Genfusion, Nutzenbewertung, NCT02122913, NCT02576431, NCT02637687

**Keywords:** Larotrectinib, Neoplasms, Gene Fusion, Benefit Assessment, NCT02122913, NCT02576431, NCT02637687

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Studien zu Larotrectinib .....	10
2.3.1.1 Studiencharakteristika.....	11
2.3.1.2 Verfügbare Daten aus den Studien zu Larotrectinib.....	25
2.3.2 Vorhandene Vergleichsdaten .....	31
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>32</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	32
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	34
2.4.3 Ergebnisse .....	35
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	43
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>43</b>
2.5.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	43
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>44</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>47</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1) .....	47
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A) .....	47
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A) .....	48
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung.....	48
2.7.3.2 Studienpool .....	50
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A) .....	51
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A) .....	51

2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A) .....	51
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	51
2.7.7.1	Studiendesign und Population .....	51
2.7.7.2	Verzerrungspotenzial .....	54
2.7.7.3	Ergebnisse .....	54
2.7.7.3.1	Berücksichtigte Endpunkte .....	54
2.7.7.3.2	Studienergebnisse.....	65
2.7.7.3.3	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	65
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	65
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	65
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	66
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A) .....	67
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	67
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	68
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	68
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	68
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>69</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>69</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	69
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	69
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	69
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	71
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>72</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	72
3.2.2	Verbrauch .....	72
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	73
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	73
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	73

3.2.6	Versorgungsanteile .....	73
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>73</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>75</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>75</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>75</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>76</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>77</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>77</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>80</b>
<b>Anhang A</b>	<b>– Charakterisierung der Auswertungspopulation ePAS2, sowie der Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor .....</b>	<b>84</b>
<b>Anhang B</b>	<b>– Angaben zum Verlauf der Larotrectinib-Studien.....</b>	<b>87</b>
<b>Anhang C</b>	<b>– Vorliegende Vergleichsdaten .....</b>	<b>88</b>
<b>Anhang D</b>	<b>– Kaplan-Meier-Kurven.....</b>	<b>92</b>
<b>Anhang E</b>	<b>– Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>	<b>93</b>
<b>Anhang F</b>	<b>– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>115</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Larotrectinib.....	3
Tabelle 3: Larotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Larotrectinib.....	9
Tabelle 5: Studienpool zu Larotrectinib.....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der Studien zu Larotrectinib .....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen in den Studien zu Larotrectinib.....	17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung in den Studien zu Larotrectinib.....	24
Tabelle 9: Übersicht zu den in den Larotrectinib-Studien enthaltenen Patientenpopulationen (ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93 <sup>a</sup> ).....	29
Tabelle 10: Anzahl der erhaltenen systemischen Vortherapien in den Studien mit Larotrectinib (ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93 <sup>a</sup> ).....	30
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – Studien zu Larotrectinib und Vergleichsdaten; Vorliegen von Ergebnissen getrennt nach Tumorentität (ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93 <sup>a</sup> ).....	34
Tabelle 12: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Nebenwirkungen) – Larotrectinib, (ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93 <sup>a</sup> ).....	36
Tabelle 13: Larotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	44
Tabelle 14: In der ePAS2-Auswertungspopulation nicht berücksichtigte Patientinnen und Patienten .....	53
Tabelle 15: Übersicht zu vom pU präsentierten post-hoc Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten.....	59
Tabelle 16: Larotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	75
Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	76
Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	77
Tabelle 19: Charakterisierung der Auswertungspopulation ePAS2, sowie der Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor – Larotrectinib.....	84
Tabelle 20: Angaben zum Verlauf der Larotrectinib-Studien.....	87
Tabelle 21: Vorhandene Vergleichsdaten, dem EPAR entnommen .....	88
Tabelle 22: Vorhandene Vergleichsdaten aus der Informationsbeschaffung des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben.....	88
Tabelle 23: Vorhandene Vergleichsdaten aus der Informationsbeschaffung des pU zu SUEs .....	90
Tabelle 24: Häufige UEs ( $\geq 10\%$ ) – Larotrectinib, Weichteilsarkom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT) .....	94
Tabelle 25: SUEs – Larotrectinib, Weichteilsarkom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93 <sup>a</sup> ).....	96

Tabelle 26: UEs mit CTCAE Grad 3–4 – Larotrectinib, Weichteilsarkom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93 <sup>a</sup> ) .....	97
Tabelle 27: Häufige UEs ( $\geq 10\%$ ) – Larotrectinib, Speicheldrüsenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT) .....	98
Tabelle 28: SUEs – Larotrectinib, Speicheldrüsenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93 <sup>a</sup> ).....	100
Tabelle 29: UEs mit CTCAE Grad 3–4 – Larotrectinib, Speicheldrüsenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93 <sup>a</sup> ) .....	101
Tabelle 30: Häufige UEs ( $\geq 2$ Patientinnen oder Patienten) – Larotrectinib, Lungenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT) .....	102
Tabelle 31: SUEs – Larotrectinib, Lungenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93 <sup>a</sup> ).....	103
Tabelle 32: UEs mit CTCAE Grad 3–4 – Larotrectinib, Lungenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93 <sup>a</sup> ) .....	104
Tabelle 33: Häufige UEs ( $\geq 2$ Patientinnen oder Patienten) – Larotrectinib, Kolorektalkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT) .....	105
Tabelle 34: SUEs – Larotrectinib, Schilddrüsenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93 <sup>a</sup> ).....	106
Tabelle 35: UEs mit CTCAE Grad 3–4 – Larotrectinib, Schilddrüsenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93 <sup>a</sup> ) .....	107
Tabelle 36: Häufige UEs ( $\geq 10\%$ Patientinnen oder Patienten) – Larotrectinib, infantiles Fibrosarkom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT) .....	108
Tabelle 37: SUEs – Larotrectinib, infantiles Fibrosarkom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93 <sup>a</sup> ).....	110
Tabelle 38: UEs mit CTCAE Grad 3–4 – Larotrectinib, infantiles Fibrosarkom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93 <sup>a</sup> ) .....	111
Tabelle 39: Häufige UEs ( $\geq 10\%$ ) – Larotrectinib, primärer ZNS-Tumor (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT) .....	112
Tabelle 40: SUEs – Larotrectinib, primärer ZNS-Tumor (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT).....	114
Tabelle 41: UEs mit CTCAE Grad 3–4 – Larotrectinib, primärer ZNS-Tumor (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT) .....	114

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor zum Datenschnitt vom 30.7.2018.....	92

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CR	Vollständiges Ansprechen
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GMI	Growth Modulation Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	unabhängiges Review Komitee
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference
NGS	Next-Generation-Sequencing
NSCLC	Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
NTRK	neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
ORR	Gesamtansprechrage
PR	partiellles Ansprechen
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RT-PCR	reverse Transkriptase-Polymerasekettenreaktion
SAP	statistischer Analyseplan
sCR	Vollständiges Ansprechen durch Resektion
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala
ZNS	zentrales Nervensystem

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Larotrectinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.10.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Larotrectinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.10.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Larotrectinib als Monotherapie im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (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.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Larotrectinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion <sup>b</sup> , 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	BSC <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die betrachteten Studien zu Larotrectinib sind noch laufend, sodass Patientinnen und Patienten weiterhin eingeschlossen werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018, der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet wurde, lagen nur Angaben zu Patientinnen und Patienten mit folgenden Tumorentitäten vor: Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, infantiles Fibrosarkom, Schilddrüsenkarzinom, primärer ZNS-Tumor, Lungenkarzinom, Melanom, Kolorektalkarzinom, gastrointestinaler Stromatumor, Knochensarkom, Gallengangskarzinom, kongenitales mesoblastisches Nephrom, Appendixkarzinom, Mammakarzinom, Pankreaskarzinom. Teilweise sind in den genannten Tumorentitäten nur einzelne Patientinnen und Patienten enthalten (siehe Tabelle 9).</p> <p>c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ZNS: zentrales Nervensystem</p>	

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und wählt anstelle von BSC eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf den Studienpool, den der pU zur Bewertung des Zusatznutzens von

Larotrectinib heranzieht, da er ausschließlich die 3 Zulassungsstudien zu Larotrectinib berücksichtigt, die alle keinen Vergleichsarm beinhalten.

In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt die Bewertung anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Abweichend vom Vorgehen des pU werden die von ihm in Modul 5 vorgelegten Vergleichsdaten, sowie Vergleichsdaten aus dem European Public Assessment Report (EPAR) für die Nutzenbewertung betrachtet, um die Interpretation der unter Larotrectinib erzielten Ergebnisse zu unterstützen.

## **Ergebnisse**

### ***Studienpool zu Larotrectinib***

Für die Nutzenbewertung werden die 3 Zulassungsstudien zu Larotrectinib betrachtet. Hierbei handelt es sich um die beiden Phase I / II-Studien LOXO-TRK-14001 und SCOUT, sowie die Phase II-Studie NAVIGATE. Je nach Studie wurden erwachsene und / oder pädiatrische Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion mit metastasierten oder lokal fortgeschrittenen soliden Tumoren eingeschlossen und mit Larotrectinib behandelt.

#### *Studie LOXO-TRK-14001*

Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine noch laufende, nicht kontrollierte, offene, multizentrische Dosisescalationsstudie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem soliden Tumor eingeschlossen, bei denen entweder ein Progress oder Nichtansprechen auf verfügbare Therapien vorlag oder für die eine Standard-Chemotherapie nicht infrage kam oder für die keine Standardtherapie oder kurative Therapie verfügbar war.

Die Patientinnen und Patienten wurden verschiedenen Dosisescalationskohorten zugeordnet und erhielten je nach Zuordnung eine unterschiedliche Dosis an Larotrectinib ausgehend von 50 mg 1-mal täglich bis hin zu 200 mg 2-mal täglich (Dosisescalationsphase der Studie). Der Studieneinschluss in die Dosisescalationsphase erfolgte unabhängig vom Vorliegen einer NTRK-Genfusion, archiviertes Tumormaterial oder Gewebe für eine neue Biopsie sollte jedoch zur späteren Analyse vorliegen. Nach Festlegung der empfohlenen Dosis von 100 mg 2-mal täglich für die weitere klinische Anwendung, was der zugelassenen Dosierung für Erwachsene entspricht, wurden erneut Patientinnen und Patienten in die Studie in sogenannte Expansionskohorten eingeschlossen (Expansionsphase der Studie). Für diese Patientinnen und Patienten musste zu Studienbeginn eine nachgewiesene Alteration in einem der NTRK-Gene vorliegen (Genfusion, Punktmutation, Translokation, Insertion oder Deletion). Mit Protokoll Amendment Version 4.0 (25.01.2017) wurde eingeführt, dass alle nachfolgend, sowie bereits eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion 100 mg Larotrectinib 2-mal täglich erhalten, unabhängig davon welcher Dosisescalationsstufe sie ursprünglich zugeordnet worden waren.

Primärer Endpunkt der Studie war die Erfassung unerwünschter Ereignisse (UEs), die Ermittlung der maximal verträglichen Dosis, sowie die Ermittlung einer empfohlenen Dosis für die weitere klinische Anwendung. Sekundäre Endpunkte betrafen das Tumoransprechen.

### *NAVIGATE*

Die Studie NAVIGATE ist eine noch laufende, nicht kontrollierte, offene, multizentrische Basket-Studie. Im Rahmen des Basket-Designs wurden die Patientinnen und Patienten entsprechend der Tumorhistologie verschiedenen Kohorten zugeordnet (Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom [NSCLC], Schilddrüsenkarzinom, Weichteilsarkom, Kolorektalkarzinom, Speicheldrüsenkrebs, Gallengangskarzinom, primärer Tumor des zentralen Nervensystems [ZNS], andere solide Tumore). In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem soliden Tumor und Nachweis einer NTRK-Genfusion eingeschlossen. Voraussetzung für den Studieneinschluss war, dass die Patientinnen und Patienten eine entsprechend der jeweiligen Tumorhistologie sowie Krankheitschwere adäquate Standardtherapie erhalten hatten, oder eine solche für sie nicht infrage kam.

Primärer Endpunkt der Studie war das Tumoransprechen, sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben, sowie Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen.

### *SCOUT*

Die Studie SCOUT ist eine noch laufende, nicht kontrollierte, offene, multizentrische Studie, die sich in eine Dosisescalations- und Expansionsphase gliedert. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis 21 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem soliden Tumor eingeschlossen. Voraussetzung für den Studieneinschluss war, dass die Patientinnen und Patienten ein Rezidiv, Progress oder Nichtansprechen auf verfügbare Therapien aufwiesen, oder dass keine Standardtherapien oder kurative systemische Therapien zur Verfügung standen. Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr wurden nur dann in die Studie eingeschlossen, wenn ein dokumentierter Nachweis einer NTRK-Genfusion vorlag. Ältere Patientinnen und Patienten wurden sowohl mit als auch ohne dokumentierte NTRK-Genfusion eingeschlossen, abhängig von der Studienphase. Für Patientinnen und Patienten mit infantilem Fibrosarkom musste zum Studieneinschluss aufgrund der bekannten hohen Prävalenz einer NTRK-Genfusion in dieser Tumorentität kein dokumentierter Nachweis vorliegen. Weiterhin konnten Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem infantilem Fibrosarkom auch dann eingeschlossen werden, wenn die Möglichkeit einer potenziell kurativen Resektion bestand, hierzu jedoch eine entstellende Operation oder Amputation von Gliedmaßen notwendig gewesen wäre (neoadjuvante Anwendung). Zur Dosierung von Larotrectinib wurde ein physiologisch basierter Pharmakokinetik-Ansatz gewählt mit dem Ziel, dass die Dosierung abhängig von der Kohorte einer Erwachsenenendosis von 100 mg 2-mal täglich (Kohorte 1) bzw. 150 mg 2-mal täglich (Kohorte 2) entspricht. Für Kohorte 3 wurde ein körperoberflächenbasierter Ansatz von 100 mg/m<sup>2</sup>, 2-mal täglich (Maximaldosis 100 mg,

2-mal täglich) verwendet, welcher letztlich als empfohlene Dosis für die Expansionsphase festgelegt wurde und auch der zugelassenen Dosierung von Larotrectinib für pädiatrische Patientinnen und Patienten entspricht.

Primärer Endpunkt der Dosisescalationsphase war die Erfassung von Nebenwirkungen und die Ermittlung der dosis-limitierenden Toxizität, primärer Endpunkt der Expansionsphase war das Tumorsprechen. Sekundäre Endpunkte beider Phasen beinhalteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Sekundäre Endpunkte der Expansionsphase waren darüber hinaus das Gesamtüberleben und die Erfassung von Nebenwirkungen.

### ***Auswertungspopulation***

Der pU zieht im Dossier primär die beiden Auswertungspopulationen ePAS2 und SAS3 heran. In der ePAS2-Auswertungspopulation werden alle Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion unabhängig von der Tumorentität (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor) aus den Studien LOXO-TRK-14001, NAVIGATE und SCOUT gepoolt, auf die nachfolgende Kriterien zutreffen:

- Erhalt von  $\geq 1$  Dosis Larotrectinib
- $\geq 1$  messbare Läsion (entsprechend Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]-Kriterien Version 1.1) zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt
- unabhängiges Review Komitee (IRC)-Bewertung vorhanden

Die vom pU vorgelegte Auswertungspopulation enthält damit nicht alle in den gepoolten Studien eingeschlossenen und behandelten Patientinnen und Patienten. Zum vom pU im Dossier präsentierten Datenschnitt vom 30.07.2018 fehlen in der ePAS2-Auswertungspopulation (N = 93) 28 Patientinnen und Patienten, für die zu diesem Datenschnitt noch keine IRC-Bewertung verfügbar war, obwohl diese Bewertung für die patientenrelevanten Endpunkte nicht relevant ist.

Die vom pU als SAS3 bezeichnete Auswertungspopulation umfasst alle Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion und primärem ZNS-Tumor.

Da das vorliegende Anwendungsgebiet heterogen ist und verschiedene Tumorentitäten, sowie damit einhergehend Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Prognosen umfasst, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die einzelnen Tumorentitäten getrennt voneinander betrachtet. Dies war auch in der Basket-Studie NAVIGATE laut Studienprotokoll so vorgesehen.

Die vom pU vorgelegte ePAS2-Auswertungspopulation zum Datenschnitt vom 30.07.2018 umfasst insgesamt 93 Patientinnen und Patienten 14 verschiedener Tumorentitäten: Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, Infantiles Fibrosarkom, Schilddrüsenkarzinom, Lungenkarzinom, Melanom, Kolorektalkarzinom, Gastrointestinaler Stromatumor, Knochensarkom, Gallengangskarzinom, Appendixkarzinom, Mammakarzinom, Kongenitales mesoblastisches

Nephrom und Pankreaskarzinom. Hinzu kommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor. Je nach Tumorentität sind in den Patientenpopulationen 1 bis 21 Patientinnen und Patienten enthalten. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 liegen nur Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten vor, für bis dahin bereits eine IRC-Bewertung verfügbar war, da nur diese in der ePAS2-Auswertungspopulation berücksichtigt wurden (siehe oben).

Angaben zu demografischen / klinischen Charakteristika oder zur Behandlungs- / Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität liegen bis auf für Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor nicht vor.

### ***Vorhandene Vergleichsdaten und Ergebnisinterpretation***

Das Anwendungsgebiet von Larotrectinib ist heterogen und umfasst verschiedene Tumorentitäten und damit einhergehend Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Prognosen. In den vom pU präsentierten Unterlagen liegt jedoch keine vollständige nach Tumorentitäten getrennte Darstellung der Daten vor. Effektschätzungen zum Vergleich von Larotrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC stehen weder für eine nach Tumorentität getrennte Betrachtung, noch für die vom pU gepoolte Studienpopulation zur Verfügung. Die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht möglich.

Dennoch wurden zur Unterstützung der Interpretation der Daten zu Larotrectinib vorhandene Vergleichsdaten betrachtet. Bei den Vergleichsdaten handelt es sich um Studienergebnisse aus Studien mit anderen Wirkstoffen (nicht BSC), die der pU über seine Informationsbeschaffung identifiziert hat. Diese Vergleichsdaten zieht der pU selber nicht heran, fügt sie jedoch dem Dossier in Modul 5 an. Zusätzlich liegen Vergleichsdaten, ebenfalls zu anderen Wirkstoffen, im EPAR vor. Obwohl der pU angibt die oben beschriebene Informationsbeschaffung für das zentrale Zulassungsverfahren angefertigt zu haben, unterscheiden sich die Ergebnisse der Informationsbeschaffung zwischen dem Dokument in Modul 5 und dem EPAR. Daher werden beide Quellen betrachtet. Bei der Betrachtung der vorhandenen Vergleichsdaten konnte für keine der Tumorentitäten ein hinreichend großer Effekt bei einem der patientenrelevanten Endpunkte angenommen werden, der nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnte.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Larotrectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zusammenfassend ist für Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion der Zusatznutzen von Larotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC nicht belegt.

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Larotrectinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Larotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion <sup>b</sup> , 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	BSC <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die betrachteten Studien zu Larotrectinib sind noch laufend, sodass Patientinnen und Patienten weiterhin eingeschlossen werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018, der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet wurde, lagen nur Angaben zu Patientinnen und Patienten mit folgenden Tumorentitäten vor: Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, infantiles Fibrosarkom, Schilddrüsenkarzinom, primärer ZNS-Tumor, Lungenkarzinom, Melanom, Kolorektalkarzinom, gastrointestinaler Stromatumor, Knochensarkom, Gallengangskarzinom, kongenitales mesoblastisches Nephrom, Appendixkarzinom, Mammakarzinom, Pankreaskarzinom. Teilweise sind in den genannten Tumorentitäten nur einzelne Patientinnen und Patienten enthalten.</p> <p>c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Larotrectinib als Monotherapie im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (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.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Larotrectinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion <sup>b</sup> , 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	BSC <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die betrachteten Studien zu Larotrectinib sind noch laufend, sodass Patientinnen und Patienten weiterhin eingeschlossen werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018, der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet wurde, lagen nur Angaben zu Patientinnen und Patienten mit folgenden Tumorentitäten vor: Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, infantiles Fibrosarkom, Schilddrüsenkarzinom, primärer ZNS-Tumor, Lungenkarzinom, Melanom, Kolorektalkarzinom, gastrointestinaler Stromatumor, Knochensarkom, Gallengangskarzinom, kongenitales mesoblastisches Nephrom, Appendixkarzinom, Mammakarzinom, Pankreaskarzinom. Teilweise sind in den genannten Tumorentitäten nur einzelne Patientinnen und Patienten enthalten (siehe Tabelle 9).</p> <p>c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ZNS: zentrales Nervensystem</p>	

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und wählt anstelle von BSC eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf den Studienpool, den der pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Larotrectinib heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.3.2).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vorgenommen (siehe Abschnitt 2.7.1).

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Larotrectinib (Stand zum 01.08.2019)
- bibliografische Recherche zu Larotrectinib (letzte Suche am 01.08.2019)
- Suche in Studienregistern zu Larotrectinib (letzte Suche am 01.08.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Larotrectinib (letzte Suche am 21.10.2019)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) für einen direkten oder indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Larotrectinib identifiziert. Bei den identifizierten Studien zu Larotrectinib handelt es sich ausschließlich um nicht vergleichende Studien. Über die vom pU identifizierten Studien hinaus wurde keine weitere für die Fragestellung relevante Studie zu Larotrectinib identifiziert.

Auch der pU gibt an, dass es sich bei den zu Larotrectinib identifizierten Studien jeweils um 1-armige, nicht vergleichende Studien handelt, sodass ein direkter oder adjustierter indirekter Vergleich nicht durchgeführt werden konnte. Der pU gibt daher an, eine umfangreiche systematische Informationsbeschaffung zu historischen Vergleichsstudien durchgeführt zu haben, welche er letztlich aber nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Larotrectinib heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.3.2).

Abweichend vom Vorgehen des pU, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die vorhandenen Vergleichsdaten betrachtet, um die Interpretation der unter Larotrectinib erzielten Ergebnisse zu unterstützen. Eine nähere Beschreibung der vorliegenden Vergleichsdaten findet sich in Abschnitt 2.3.2.

### **2.3.1 Studien zu Larotrectinib**

In der Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Studien zu Larotrectinib betrachtet.

Tabelle 5: Studienpool zu Larotrectinib

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
LOXO-TRK-14001	ja	ja	nein
LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE <sup>b</sup> )	ja	ja	nein
LOXO-TRK-15003 (SCOUT <sup>b</sup> )	ja	ja	nein
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war			
b. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.			

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für diese Studien.

### 2.3.1.1 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zu Larotrectinib.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studien zu Larotrectinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
LOXO-TRK- 14001	nicht kontrolliert, offen, Dosis- eskalations- studie	Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit Progress oder Nichtansprechen auf verfügbare Therapien,</li> <li>▪ für die eine Standard-Chemotherapie ungeeignet ist, oder</li> <li>▪ für die keine Standard- oder kurativen Therapien existieren</li> <li>▪ ECOG PS ≤ 2<sup>c</sup></li> </ul>	<u>Datenschnitt 30.07.2018</u> Larotrectinib (N = 72) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit NTRK-Genfusion (n = 10)</li> <li>▪ ohne NTRK-Genfusion (n = 62)</li> </ul> vom pU ausgewertete Teilpopulationen derer mit NTRK-Genfusion: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ePAS2<sup>d</sup> (n = 8) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Speicheldrüsenkarzinom (n = 3)</li> <li>▫ Gastrointestinaler Stromatumor (n = 2)</li> <li>▫ Lungenkarzinom - NSCLC (n = 1)</li> <li>▫ Weichteilsarkom (n = 1)</li> <li>▫ Schilddrüsenkarzinom (n = 1)</li> </ul> </li> <li>▪ SAS3<sup>e</sup> (n = 0)</li> </ul> <u>Datenschnitt 19.02.2019:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ESMO 2019<sup>f</sup> (n = 12) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Aufteilung nach Tumorhistologie: k. A.</li> </ul> </li> <li>▪ SAS3<sup>e</sup> (n = 0)</li> </ul>	Screening: 4 Wochen  Behandlung: Bis zur Krankheitsprogression <sup>g</sup> , inakzeptabler Toxizität, Therapiewechselbedarf, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Tod  Beobachtung: k. A. für die maximale Dauer	8 Zentren in den USA  05/2014–laufend	primär: UEs, MTD, Findung der empfohlenen Dosis für die weitere klinische Anwendung sekundär: keine relevanten Endpunkte

Tabelle 6: Charakterisierung der Studien zu Larotrectinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
NAVIGATE	nicht kontrolliert, offen, Basket-Studie <sup>h</sup>	<p>Patientinnen und Patienten <math>\geq 12^i</math> Jahre mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor mit einer NTRK-Genfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nach Erhalt einer für die Tumorphistologie und Krankheitsschwere adäquaten Standardtherapie<sup>j</sup> oder</li> <li>▪ für die eine Standardtherapie ungeeignet ist</li> <li>▪ ECOG PS <math>\leq 3^c</math> oder</li> <li>▪ Karnofsky Performance Score <math>\geq 50</math> (primärer ZNS-Tumor)</li> </ul>	<p>Datenschnitt 30.07.2018: Larotrectinib (N = 82)</p> <p>vom pU ausgewertete Teilpopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ePAS2<sup>d</sup> (n = 58)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Speicheldrüsenkarzinom (n = 14)</li> <li>▫ Schilddrüsenkarzinom (n = 9)</li> <li>▫ Weichteilsarkom (n = 9)</li> <li>▫ Kolorektalkarzinom (n = 6)</li> <li>▫ Melanom (n = 6)</li> <li>▫ Lungenkarzinom                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- NSCLC (n = 5)</li> <li>- SCLC (n = 1)</li> </ul> </li> <li>▫ Gastrointestinaler Stromatumor (n = 2)</li> <li>▫ Gallengangskarzinom (n = 2)</li> <li>▫ Appendixkarzinom (n = 1)</li> <li>▫ Mammakarzinom (n = 1)</li> <li>▫ Knochensarkom (n = 1)</li> <li>▫ Pankreaskarzinom (n = 1)</li> </ul> </li> <li>▪ SAS3<sup>e</sup> (n = 4)</li> </ul> <p>Datenschnitt 19.02.2019:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ESMO 2019<sup>f</sup> (n = 97) Aufteilung nach Tumorphistologie: k. A.</li> <li>▪ SAS3<sup>e</sup> (n = 7)</li> </ul>	<p>Screening: 2 Wochen</p> <p>Behandlung: bis zur Krankheitsprogression<sup>g</sup>, inakzeptabler Toxizität, Therapiewechselbedarf, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Tod</p> <p>Beobachtung: k. A. für die maximale Dauer</p>	<p>36 Zentren<sup>k</sup> in Dänemark, Deutschland, Frankreich, Irland, Japan, Portugal, Singapur, Spanien, Südkorea, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>10/2015–laufend</p>	<p>primär: Tumoransprechen</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der Studien zu Larotrectinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
SCOUT	nicht kontrolliert, offen, Dosis-escalations- und Expansionsstudie	Patientinnen und Patienten im Alter von $\geq 1$ Monat bis 21 Jahre mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor oder ZNS-Tumor mit Rezidiv oder Progress oder Nichtansprechen auf verfügbare Therapien und für die es keine Standardtherapien oder verfügbare kurative systemische Therapien gibt <sup>l</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 1</math> Jahr und <math>\leq 21</math> Jahre mit oder ohne dokumentierter NTRK-Genfusion<sup>m</sup></li> <li>▪ <math>\geq 1</math> Monat und <math>&lt; 1</math> Jahr nur mit dokumentierter NTRK-Genfusion<sup>m</sup></li> <li>▪ Karnofsky (<math>\geq 16</math> Jahre) oder Lansky (<math>&lt; 16</math> Jahre) Performance Score <math>\geq 50</math></li> </ul>	Datenschnitt 30.07.2018: <ul style="list-style-type: none"> <li>Larotrectinib (N = 54) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit NTRK-Genfusion (n = 45)</li> <li>▪ ohne NTRK-Genfusion (n = 9)</li> </ul> </li> </ul> vom pU ausgewertete Teilpopulationen derer mit NTRK-Genfusion: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ePAS2<sup>b</sup> (n = 27) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ infantiles Fibrosarkom (n = 13)</li> <li>▫ Weichteilsarkom (n = 11)</li> <li>▫ Knochensarkom (n = 1)</li> <li>▫ Kongenitales mesoblastisches Nephrom (n = 1)</li> <li>▫ Melanom (n = 1)</li> </ul> </li> <li>▪ SAS3<sup>e</sup> (n = 5)</li> </ul> Datenschnitt 19.02.2019: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ESMO 2019<sup>d</sup> (n = 50) <ul style="list-style-type: none"> <li>Aufteilung nach Tumorhistologie: k. A.</li> </ul> </li> <li>▪ SAS3<sup>e</sup> (n = 11)</li> </ul>	Screening: 4 Wochen  Behandlung: bis zur Krankheitsprogression <sup>g</sup> , inakzeptabler Toxizität, Therapiewechselbedarf, Rückzug der Einwilligungserklärung, vollständige Resektion oder Tod  Beobachtung: k. A. für die maximale Dauer	32 Zentren <sup>k</sup> in Australien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, USA, Vereinigtes Königreich  12/2015–laufend	primär: Sicherheit, DLT (Dosis-escalationsphase), Tumoransprechen (Expansionsphase) sekundär: Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (beide Studienphasen), Gesamtüberleben und UEs (Expansionsphase)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studien zu Larotrectinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu potenziell relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b. Der Studieneinschluss in die Dosisesskalationskohorten erfolgte unabhängig vom Vorliegen einer NTRK-Genfusion. Archiviertes Tumormaterial oder Gewebe für eine neue Biopsie sollte jedoch zur späteren Analyse vorliegen. Nach Festlegung der empfohlenen Dosis für die weitere klinische Anwendung wurden erneut Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, für die jedoch alle eine nachgewiesene Alteration in einem der NTRK-Gene vorliegen musste (Genfusion, Punktmutation, Translokation, Insertion oder Deletion). Diese Patientinnen und Patienten sollten 2 verschiedenen Expansionskohorten (NTRK-Genfusion, Andere) zugeordnet werden.</p> <p>c. Zu Studienbeginn wurden in die Studie 14001 nur Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS <math>\leq 1</math> und in die Studie NAVIGATE nur Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS <math>\leq 2</math> eingeschlossen. Erst im weiteren Verlauf der Studien erfolgte eine Erweiterung auf Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS <math>\leq 2</math> bzw. <math>\leq 3</math>.</p> <p>d. In der ePAS2-Auswertungspopulation sind alle Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor) enthalten auf die nachfolgenden Kriterien zutreffen: Erhalt von <math>\geq 1</math> Dosis Larotrectinib, <math>\geq 1</math> messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, sowie für die eine IRC-Bewertung vorhanden war. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 lag eine IRC-Bewertung nur für Patientinnen und Patienten vor, die die Behandlung mit Larotrectinib vor oder am 19.02.2018 begonnen haben. Patientinnen und Patienten, die erst danach mit der Behandlung angefangen haben (N = 28 zum Datenschnitt vom 30.07.2018) sind in der ePAS2-Auswertungspopulation nicht berücksichtigt.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor, die <math>\geq 1</math> Dosis Larotrectinib erhalten haben und die <math>\geq 1</math> messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aufwiesen.</p> <p>f. Die ESMO 2019-Auswertungspopulation entspricht der ePAS2-Auswertungspopulation zum aktuelleren Datenschnitt vom 19.02.2019, enthält jedoch zusätzlich auch Patientinnen und Patienten für die keine IRC-Bewertung vorlag. Gemäß pU wurden die Ergebnisse hierzu auf dem ESMO 2019 Kongress präsentiert.</p> <p>g. Studie 14001: ab Protokoll Version 4 (01/2017), NAVIGATE: ab Protokoll Version 5 (06/2016), SCOUT: ab Protokollversion 5 (09/2016) war die Behandlung über Krankheitsprogression hinaus möglich, wenn nach Beurteilung des Prüfarztes, die Patientin oder der Patient weiter einen klinischen Nutzen davon hätte. In der SCOUT konnten die Patientinnen und Patienten mit Ansprechen ggf. die Therapie mit Larotrectinib nach mindestens 6 Zyklen vorzeitig abbrechen. Bei Progression konnte die Behandlung ggf. wiederaufgenommen werden.</p> <p>h. Patientinnen und Patienten wurden bei Studieneinschluss 8 vorab festgelegten Kohorten zugeordnet (NSCLC, Schilddrüsenkarzinom, Weichteilsarkom, Kolorektalkarzinom, Speicheldrüsenkrebs, Gallengangskarzinom, primärer ZNS-Tumor, andere solide Tumore). Mit Protokoll Amendment Version 7 (24.07.2017) wurde noch eine 9. Kohorte hinzugefügt, in die alle Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden sollten, für die zwar eine NTRK-Genfusion vorliegt, deren Nachweis jedoch in einem nicht zertifizierten Labor durchgeführt wurde.</p> <p>i. Zu Studienbeginn lag die Altersgrenze bei 18 Jahren, erst im weiteren Verlauf wurde die Altersgrenze auf 12 Jahre abgesenkt. In einigen Ländern waren auch jüngere Patientinnen und Patienten zugelassen (Dänemark: <math>\geq 8</math> Jahre, Korea: <math>\geq 5</math> Jahre). In Dänemark und Korea sollten Patientinnen und Patienten unter 12 Jahren einen Lansky Performance Status <math>\geq 50</math> haben.</p> <p>j. Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor mussten eine dem Tumortyp entsprechende Vortherapie in Form von Bestrahlung und / oder Chemotherapie erhalten haben, wobei die Bestrahlung <math>&gt; 12</math> Wochen vor Beginn der Behandlung mit Larotrectinib abgeschlossen sein sollte.</p> <p>k. Stand vom 08.08.2019</p> <p>l. Eine Ausnahme bestand für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem infantilen Fibrosarkom. Diese konnten trotz der Möglichkeit einer potenziell kurativen Resektion eingeschlossen werden, sofern hierzu eine entstellende Operation oder Amputation von Gliedmaßen notwendig gewesen wäre.</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der Studien zu Larotrectinib (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>Studien- design</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte<sup>a</sup></b>
m. Eine Ausnahme bestand für Patientinnen und Patienten mit infantilem Fibrosarkom. Für diese musste zum Studieneinschluss aufgrund der bekannten hohen Prävalenz einer NTRK-Genfusion in dieser Tumorphistologie kein dokumentierter Nachweis vorliegen.						
DLT: dosislimitierende Toxizität; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ePAS: Extended Primary Analysis Set; ESMO: European Society for Medical Oncology; IRC: unabhängiges Review Komitee; k. A.: keine Angabe; MTD: Maximal verträgliche Dosis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; n: Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAS 3: Supplementary Analysis Set 3; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen in den Studien zu Larotrectinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vor-und Begleitbehandlung
LOXO-TRK-14001	<p>Larotrectinib oral, als Kapseln oder Lösung, in Zyklen von 28 Tagen</p> <p>Dosiseskalationskohorten<sup>a</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 mg 1-mal täglich</li> <li>▪ 100 mg 1-mal täglich</li> <li>▪ 100 mg 2-mal täglich</li> <li>▪ 200 mg 1-mal täglich</li> <li>▪ 150 mg 2-mal täglich</li> <li>▪ 200 mg 2-mal täglich</li> </ul> <p>Expansionskohorten: 100 mg 2-mal täglich</p> <p>Dosisanpassungen: Unterbrechung bis zu 4 Wochen bei signifikanter Toxizität bis zur Verbesserung auf Grad 1; bei Unterbrechung <math>\geq</math> 4 Wochen sollte Larotrectinib permanent abgebrochen werden.</p>	<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prüfpräparat oder Krebstherapie <math>\leq</math> 2 Wochen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation</li> <li>▪ große Operation innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren für die Prophylaxe im Zyklus 1</li> <li>▪ monoklonale Antikörper, Strahlentherapie, Immunsuppressiva</li> <li>▪ starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4</li> <li>▪ andere Prüfpräparate</li> <li>▪ Vor einer dokumentierten Progression war keine alternative Krebsbehandlung erlaubt</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weiterbehandlung mit Standardmedikation, die mindestens über einen Zeitraum von 28 Tagen vor Studienbeginn verabreicht wurde (z. B. GnRH oder LHRH-Agonisten bei Prostatakrebs)</li> <li>▪ Supportive Medikation wie: hämatopoetische Wachstumsfaktoren für die Behandlung von Neutropenie oder Thrombozytopenie, Transfusionen, Antiemetika, Antidiarrhoika, Glukokortikoide (<math>\leq</math> 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent), inklusive kurzzeitige Anwendung zur Behandlung von Asthma, COPD</li> </ul>

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen in den Studien zu Larotrectinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vor-und Begleitbehandlung
NAVIGATE	<p>100 mg 2-mal täglich, oral, als Kapseln oder Lösung, in Zyklen von 28 Tagen</p> <p>Dosisanpassungen:            Unterbrechung bis zu 4 Wochen bei signifikanter Toxizität bis zur Verbesserung auf Grad 1; bei Unterbrechung <math>\geq 4</math> Wochen sollte Larotrectinib permanent abgebrochen werden.</p>	<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prüfpräparat oder Krebstherapie <math>\leq 2</math> Wochen oder 5 Halbwertszeiten vor der ersten Einnahme der Studienmedikation, je nachdem, was kürzer war und Erholung von klinisch signifikanten Toxizitäten dieser Therapie</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere zugelassene oder experimentelle Krebstherapien mit dem Therapieziel Tumorverkleinerung</li> <li>▪ starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4</li> <li>▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren für die Prophylaxe in Zyklus 1</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weiterbehandlung mit Standardmedikation, die mindestens über einen Zeitraum von 28 Tagen vor Studienbeginn verabreicht wurde (z. B. GnRH oder LHRH-Agonisten bei Prostatakrebs, Bisphosphonate, RANKL-Inhibitoren bei Knochenmetastasen)</li> <li>▪ supportive Medikation wie: hämatopoetische Wachstumsfaktoren für die Behandlung von Neutropenie oder Thrombozytopenie, Transfusionen, Antiemetika, Antidiarrhoika, Glukokortikoide (<math>\leq 8</math> mg/Tag Dexamethason oder <math>\leq 50</math> mg/Tag Prednison oder Äquivalent) inklusive kurze Anwendung zur Behandlung von Asthma, COPD</li> <li>▪ Krebsmedikamente, die für die Behandlung anderer Indikationen angewendet werden können (z. B. Rituximab bei Autoimmunerkrankungen oder Methotrexat für rheumatoide Arthritis) bei nachgewiesener Indikation und stabiler Dosierung <math>\geq 28</math> Tage</li> <li>▪ Glukokortikoide zur Reduktion von peritumoralen Ödemen oder Verbesserung neurologischer Defizite (bei ZNS-Primärtumoren)</li> <li>▪ palliative Strahlentherapie (nur bei gleichzeitiger Unterbrechung der Therapie mit Larotrectinib)</li> <li>▪ Antiepileptika nur unter bestimmten Voraussetzungen möglich</li> </ul>

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen in den Studien zu Larotrectinib (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vor-und Begleitbehandlung
SCOUT	<p>Kohorte 1<sup>b</sup>: 9,6–55,0 mg/m<sup>2</sup></p> <p>Kohorte 2<sup>b</sup>: 17,3–120,0 mg/m<sup>2</sup></p> <p>Kohorte 3: 100 mg/m<sup>2</sup>, 2-mal täglich<sup>c</sup> (Maximaldosis 100 mg, 2-mal täglich, körperoberflächenbasiert) oral, als Kapseln oder Lösung, in Zyklen von 28 Tagen</p> <p>Dosisanpassungen: Unterbrechung bis zu 3 Wochen bei signifikanter Toxizität bis zur Verbesserung zu Grad 1; bei Unterbrechung ≥ 3 Wochen sollte Larotrectinib permanent abgebrochen werden.</p>	<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ große Operation innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ weitere Chemotherapien, experimentelle Therapien</li> <li>▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren für die Prophylaxe in Zyklus 1</li> <li>▪ Immunsuppressiva (außer den erlaubten Kortikosteroiden)</li> <li>▪ starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weiterbehandlung mit Standardmedikation, die mindestens über einen Zeitraum von 28 Tagen vor Studienbeginn verabreicht wurde</li> <li>▪ supportive Medikation wie: hämatopoetische Wachstumsfaktoren für die Behandlung von Neutropenie oder Thrombozytopenie, Transfusionen, Antiemetika, Antidiarrhoika, Glukokortikoide (<math>\leq 10</math> mg/Tag Dexamethason oder <math>\leq 50</math> mg/Tag Prednison oder Äquivalent) inklusive kurze Anwendung zur Behandlung von Asthma, COPD</li> <li>▪ Glukokortikoide in höherer Dosierung zur Reduktion von peritumoralen Ödemen oder Verbesserung neurologischer Defizite bei Patienten mit primärem Hirntumor</li> <li>▪ Dexamethason bei ZNS Tumoren oder Metastasen bei stabiler Dosis</li> <li>▪ palliative Strahlentherapie (nur bei gleichzeitiger Unterbrechung der Therapie mit Larotrectinib)</li> <li>▪ Antiepileptika nur unter bestimmten Voraussetzungen möglich</li> <li>▪ Resektion zur lokalen Tumorkontrolle oder wenn möglich kurativ</li> </ul>
<p>a. Mit Protokoll Amendment Version 4.0 (25.01.2017) wurde eingeführt, dass alle Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion 100 mg Larotrectinib 2-mal täglich erhalten, unabhängig davon welcher Dosisesskalationsstufe sie ursprünglich zugeordnet worden waren.</p> <p>b. Es wurde ein Pharmakokinetik-Modell verwendet (SimCyp), welches das Alter der Patientin bzw. des Patienten, die Körperoberfläche und die Entwicklung der Ausscheidungswege für Larotrectinib berücksichtigt, und so zu entsprechenden Expositionen führen sollte, wie zuvor bei Erwachsenen charakterisiert. Die Dosierung in Kohorte 1 sollte einer Dosis von 100 mg 2-mal täglich und die Dosierung in Kohorte 2 einer Dosis von 150 mg 2-mal täglich bei Erwachsenen entsprechen.</p> <p>c. Diese Dosis wurde als empfohlene Dosierung für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Rahmen der Studie festgelegt und sollte für die Expansionsphase verwendet werden.</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; LHRH: luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon; RANKL: Receptor Activator of nuclear Factor kappa-B Ligand; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>		

**Studie LOXO-TRK-14001**

Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine noch laufende, nicht kontrollierte, offene, multizentrische Dosisescalationsstudie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem soliden Tumor eingeschlossen, bei denen entweder ein Progress oder Nichtansprechen auf verfügbare Therapien vorlag oder für die eine Standard-Chemotherapie nicht infrage kam oder für die keine Standardtherapie oder kurative Therapie verfügbar war. Zu Studienbeginn wurden nur Patientinnen und Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)  $\leq 1$  eingeschlossen, mit Protokoll-Amendment Version 3.1 (01.05.2015) erfolgte eine Erweiterung auf ECOG-PS  $\leq 2$ .

Die Patientinnen und Patienten wurden verschiedenen Dosisescalationskohorten zugeordnet und erhielten je nach Zuordnung eine unterschiedliche Dosis an Larotrectinib ausgehend von 50 mg 1-mal täglich bis hin zu 200 mg 2-mal täglich (siehe Tabelle 7, Dosisescalationsphase der Studie). Der Studieneinschluss in die Dosisescalationskohorten erfolgte unabhängig vom Vorliegen einer NTRK-Genfusion, archiviertes Tumormaterial oder Gewebe für eine neue Biopsie sollte jedoch zur späteren Analyse vorliegen. Nach Festlegung der empfohlenen Dosis von 100 mg 2-mal täglich für die weitere klinische Anwendung wurden erneut Patientinnen und Patienten in die Studie in sogenannte Expansionskohorten eingeschlossen (Expansionsphase der Studie). Für diese Patientinnen und Patienten musste zu Studienbeginn eine nachgewiesene Alteration in einem der NTRK-Gene vorliegen. Je nach Alteration (Genfusion, Punktmutation, Translokation, Insertion oder Deletion) sollten die Patientinnen und Patienten 2 verschiedenen Expansionskohorten zugeordnet werden (NTRK-Genfusion, Andere). Patientinnen und Patienten, die in die Expansionskohorten eingeschlossen wurden, erhielten ausschließlich die empfohlene Dosis von 100 mg 2-mal täglich, was der zugelassenen Dosierung von Larotrectinib für Erwachsene entspricht [3]. Mit Protokoll Amendment Version 4.0 (25.01.2017) wurde eingeführt, dass alle nachfolgend, sowie bereits eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion 100 mg Larotrectinib 2-mal täglich erhalten, unabhängig davon welcher Dosisescalationsstufe sie ursprünglich zugeordnet worden waren. Begleitende supportive Therapien waren erlaubt (siehe Tabelle 7). Alle Patientinnen und Patienten sollten bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, dem Bedarf eines Therapiewechsels, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Tod behandelt werden. Eine Behandlung mit Larotrectinib über den Progress hinaus war möglich, falls die Patientin bzw. der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin weiterhin von der Behandlung profitierte. Folgetherapien sollten während des Follow-ups erfasst werden.

Primärer Endpunkt der Studie war die Erfassung unerwünschter Ereignisse (UEs), die Ermittlung der maximal verträglichen Dosis, sowie die Ermittlung einer empfohlenen Dosis für die weitere klinische Anwendung. Sekundäre Endpunkte betrafen das Tumoransprechen.

**NAVIGATE**

Die Studie NAVIGATE ist eine noch laufende, nicht kontrollierte, offene, multizentrische Basket-Studie. Im Rahmen des Basket-Designs wurden die Patientinnen und Patienten

entsprechend der Tumorhistologie verschiedenen Kohorten zugeordnet (Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom [NSCLC], Schilddrüsenkarzinom, Weichteilsarkom, Kolorektalkarzinom, Speicheldrüsenkrebs, Gallengangskarzinom, primärer Tumor des zentralen Nervensystems [ZNS], andere solide Tumore). In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem soliden Tumor und Nachweis einer NTRK-Genfusion eingeschlossen. Voraussetzung für den Studieneinschluss war, dass die Patientinnen und Patienten eine entsprechend der jeweiligen Tumorhistologie sowie Krankheitsschwere adäquate Standardtherapie erhalten hatten, oder eine solche für sie nicht infrage kam. Zu Studienbeginn wurden nur Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS  $\leq 2$  eingeschlossen, mit Protokoll-Amendment Version 5 (17.06.2016) erfolgte eine Erweiterung auf ECOG-PS  $\leq 3$ . Für Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor musste ein Karnofsky Performance Score  $\geq 50$  vorliegen.

Alle Patientinnen und Patienten haben Larotrectinib in einer Dosierung von 100 mg 2-mal täglich erhalten (siehe Tabelle 7). Eine körperoberflächenbasierte Dosierung, wie sie in der Fachinformation für pädiatrische Patientinnen und Patienten vorgesehen ist [3], wurde nicht angewandt. Begleitende supportive Therapien waren erlaubt (siehe Tabelle 7). Die Dauer der Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, dem Bedarf eines Therapiewechsels, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Tod erfolgen. Ebenso wie in der Studie LOXO-TRK-14001 war eine Behandlung mit Larotrectinib über den Progress hinaus möglich, falls die Patientin bzw. der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin weiterhin von der Behandlung profitierte. Folgetherapien sollten während des Follow-ups erfasst werden.

Primärer Endpunkt der Studie war das Tumoransprechen, sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben, sowie Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

## SCOUT

Die Studie SCOUT ist eine noch laufende, nicht kontrollierte, offene, multizentrische Studie, die sich in eine Dosisescalationsphase und eine Expansionsphase gliedert. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis 21 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem soliden Tumor eingeschlossen. Voraussetzung für den Studieneinschluss war, dass die Patientinnen und Patienten ein Rezidiv, Progress oder Nichtansprechen auf verfügbare Therapien aufwiesen, oder dass keine Standardtherapien oder kurative systemische Therapien zur Verfügung standen. Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr wurden nur dann in die Studie eingeschlossen, wenn ein dokumentierter Nachweis einer NTRK-Genfusion vorlag. Ältere Patientinnen und Patienten wurden sowohl mit als auch ohne dokumentierte NTRK-Genfusion eingeschlossen, abhängig von der Studienphase. Für Patientinnen und Patienten mit infantilem Fibrosarkom musste zum Studieneinschluss aufgrund der bekannten hohen Prävalenz einer NTRK-Genfusion in dieser Tumorentität kein dokumentierter Nachweis vorliegen. Weiterhin konnten Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem infantilem Fibrosarkom auch dann eingeschlossen werden, wenn die Möglichkeit einer potenziell

kurativen Resektion bestand, hierzu jedoch eine entstellende Operation oder Amputation von Gliedmaßen notwendig gewesen wäre (neoadjuvante Anwendung). Alle Patientinnen und Patienten mussten einen Karnofsky ( $\geq 16$  Jahre) oder Lansky ( $< 16$  Jahre) Performance Score  $\geq 50$  aufweisen.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema. Im Rahmen der Dosisescalationsphase wurde eine Dosis von  $100 \text{ mg/m}^2$ , 2-mal täglich (Maximaldosis  $100 \text{ mg}$ , 2-mal täglich), wie sie für Kohorte 3 definiert war, als empfohlene Dosis für die Expansionsphase festgelegt. Diese Dosis entspricht der zugelassenen Dosierung für pädiatrische Patientinnen und Patienten [3]. Eine Resektion zur lokalen Tumorkontrolle oder wenn möglich kurativ war erlaubt. Die Dauer der Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, dem Bedarf eines Therapiewechsels, Rückzug der Einwilligungserklärung, vollständigen Resektion oder Tod erfolgen. Ebenso wie in den anderen beiden Studien war eine Behandlung mit Larotrectinib über den Progress hinaus möglich, falls die Patientin bzw. der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin weiterhin von der Behandlung profitierte. Folgetherapien sollten während des Follow-ups erfasst werden.

Primärer Endpunkt der Dosisescalationsphase der Studie war die Erfassung von Nebenwirkungen und die Ermittlung der dosis-limitierenden Toxizität, primärer Endpunkt der Expansionsphase der Studie war das Tumoransprechen. Sekundäre Endpunkte beider Studienphasen umfassen Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Sekundäre Endpunkte in der Expansionsphase waren darüber hinaus das Gesamtüberleben und die Erfassung von Nebenwirkungen.

### **Nachweis der NTRK-Genfusion**

Für Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion, die in die Studien zu Larotrectinib eingeschlossen wurden, war Voraussetzung, dass der entsprechende Nachweis von einem zertifizierten Labor gemäß Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) oder einem äquivalent zertifizierten Labor erbracht worden war. Zudem sollte zu Studienbeginn archiviertes Tumormaterial gesammelt werden, oder – falls nicht verfügbar und sofern möglich – eine erneute Biopsie durchgeführt werden, um den NTRK-Status in einem zentralen Labor zu untersuchen und zu bestätigen.

Im SAP zu der gepoolten Analyse ist definiert, dass zum Nachweis der NTRK-Genfusion folgende Nachweismethoden akzeptiert werden: Next-Generation-Sequencing (NGS), Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) oder Reverse Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR). Die angewandten Nachweismethoden decken die von der European Society for Medical Oncology (ESMO) zum Nachweis von NTRK-Genfusionen empfohlenen Methoden ab [4]. Bei einem Nachweis mittels NGS musste aus dem Pathologiebericht hervorgehen, dass eine Fusion zwischen einem der NTRK-Gene (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*) und einem spezifischen Partner-Gen festgestellt worden war. Bei einem Nachweis mittels FISH musste aus dem Pathologiebericht hervorgehen, dass eine NTRK-spezifische Sonde und eine

für das Partner-Gen spezifische Sonde mikroskopisch ersichtlich co-lokalisiert waren. Eine Ausnahme bestand für Patientinnen und Patienten mit infantilem Fibrosarkom, bei denen aufgrund der hohen Prävalenz einer NTRK-Genfusion und dem zur Diagnostik standardmäßig verwendetem ETV6-Break-Apart-Assay, eine nicht-vorhandene Co-Lokalisation der beiden ETV6-Sonden zum Nachweis ausreichend war. Bei einem Nachweis mittels RT-PCR musste aus dem Pathologiebericht hervorgehen, dass durch das verwendete Primerpaar, welches zum einen an eines der NTRK-Gene und zum anderen an das spezifische Partnergen bindet, ein detektierbares Zielmolekül amplifiziert worden war. Angaben dazu, welche Verfahren bei wie vielen Patientinnen und Patienten in den einzelnen Studien Anwendung fanden, liegen nicht vor.

### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung in den Studien zu Larotrectinib

<b>Studie</b> <b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b>	<b>Geplante Nachbeobachtung</b>
<b>LOXO-TRK-14001</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	k. A.
Morbidität	nicht erhoben
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben
Nebenwirkungen	
UEs	keine Nachbeobachtung nach Abbruch der Studienmedikation
SUEs	bis 28 Tage nach Abbruch der Studienmedikation
<b>NAVIGATE</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	k. A.
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine Nachbeobachtung nach Abbruch der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine Nachbeobachtung nach Abbruch der Studienmedikation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, PedsQL Generic Core Scale)	keine Nachbeobachtung nach Abbruch der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle UEs	bis 28 Tage nach Abbruch der Studienmedikation
<b>SCOUT</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	k. A.
Morbidität	
Schmerz (Wong-Bakers FACES Pain Rating Scale)	keine Nachbeobachtung nach Abbruch der Studienmedikation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL Infant Scale und Generic Core Scale)	keine Nachbeobachtung nach Abbruch der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle UEs	bis 28 Tage nach Abbruch der Studienmedikation
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

In den einzelnen Studien zu Larotrectinib sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (sofern erhoben) und Nebenwirkungen systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (bzw. UEs/SUEs teilweise zuzüglich 28 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum machen zu können, wäre es

hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte über den gesamten Zeitraum erhoben werden. Angaben zur geplanten Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben liegen nicht vor.

### **2.3.1.2 Verfügbare Daten aus den Studien zu Larotrectinib**

#### **Datenschnitte**

Der pU legt im Dossier Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor:

- Datenschnitt 30.07.2018; Auswertungspopulation: ePAS2
- Datenschnitt 19.02.2019; Auswertungspopulation ESMO 2019

Der pU gibt an, den Datenschnitt zum 30.07.2018 als primär relevanten Datenschnitt heranzuziehen und Ergebnisse zum Datenschnitt vom 19.02.2019 ergänzend darzustellen.

Ursprünglich war für keine der 3 Studien eine Interimsanalyse geplant. Der Datenschnitt zum 30.07.2018 wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens für die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency [EMA]) erstellt. Nach Angaben des pU wurden die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 19.02.2019 für eine Präsentation beim 2019er Kongress der ESMO verwendet. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden abweichend vom pU die Tumorentitäten getrennt voneinander betrachtet (zur Erläuterung siehe den nachfolgenden Abschnitt). Ergebnisse hierzu liegen nur für den Datenschnitt zum 30.07.2018 vor.

Aus den Modul 5-Unterlagen geht hervor, dass noch weitere ungeplante Interimsanalysen zu früheren Zeitpunkten stattgefunden haben (Datenschnitte: 17.07.2017 und 19.02.2018).

#### **Auswertungspopulation**

Der pU zieht im Dossier primär die beiden Auswertungspopulationen ePAS2 und SAS3 heran. In der ePAS2-Auswertungspopulation werden alle Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion unabhängig von der Tumorentität (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor) aus den Studien LOXO-TRK-14001, NAVIGATE und SCOUT gepoolt, auf die nachfolgende Kriterien zutreffen:

- Erhalt von  $\geq 1$  Dosis Larotrectinib
- $\geq 1$  messbare Läsion (entsprechend Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]-Kriterien Version 1.1) zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt
- unabhängiges Review Komitee (IRC)-Bewertung vorhanden

Die vom pU als SAS3 bezeichnete Auswertungspopulation umfasst alle Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion und primärem ZNS-Tumor. Ergänzend legt der pU zu einem Ergebnis getrennt nach Tumorentität vor und zum anderen getrennt nach erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten, jedoch Tumorphistologie-unabhängig gepoolt.

Die ePAS2-Auswertungspopulation umfasst nur solche Patientinnen und Patienten, für die zum Datenschnitt bereits eine IRC-Bewertung vorlag, da nur diese in der ePAS2-Auswertungspopulation berücksichtigt wurden (siehe oben). Eine Einschränkung der Auswertungspopulation auf solche mit vorhandener IRC-Bewertung war in den Studienprotokollen nicht vorgesehen (siehe Abschnitt 2.7.7.1). In der ePAS2-Auswertungspopulation (N = 93) sind zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zu diesem Zeitpunkt zwar mit der Behandlung begonnen hatten, aber für die noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe Tabelle 14). Angaben zur Anzahl der darin enthaltenen Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität liegen nicht vor. Aus dem European Public Assessment Report (EPAR) geht hervor, dass 27 von diesen 28 Patientinnen und Patienten zum Datenschnitt vom 30.07.2018 noch mit Larotrectinib behandelt wurden, bei einer bisher erfolgten Behandlungsdauer von 0 bis 4,7 Monaten. 1 Patientin bzw. Patient hatte die Behandlung mit Larotrectinib aufgrund von Resektion nach 4,3 Monaten abgebrochen. Während die Beschränkung einer Auswertungspopulation auf Patientinnen und Patienten mit IRC-Bewertung für Endpunkte, die sich auf eine Bildgebung des Tumors beziehen, gegebenenfalls sinnvoll ist, ist es nicht sachgerecht die Population für die Auswertung der Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu UEs in dieser Art und Weise einzuschränken. In der Auswertung dieser Endpunkte sollten alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden. Eine solche Auswertung legt der pU (entgegen der Studienplanung) nicht vor (siehe Abschnitt 2.7.7.1). Für die Endpunkte zu den UEs präsentiert der pU zwar Ergebnisse zu allen Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion, die mindestens 1 Dosis Larotrectinib erhalten haben, jedoch nicht getrennt nach Tumorentität.

In der ESMO 2019-Auswertungspopulation (siehe oben, N = 159) zum Datenschnitt vom 19.02.2019 sind abweichend von der ePAS2-Auswertungspopulation zwar auch Patientinnen und Patienten ohne IRC-Bewertung berücksichtigt. Zu der ESMO 2019-Auswertungspopulation liegen jedoch keine Ergebnisse getrennt nach Tumorentität vor.

### **Berücksichtigung der Tumorentität**

Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse getrennt nach Tumorentität und nicht unabhängig von der Tumorhistologie betrachtet (innerhalb der Tumorentitäten werden die über die Studien gepoolten Daten analysiert). Dies hat folgende Gründe:

- Basierend auf den sehr unterschiedlichen natürlichen Verläufen der eingeschlossenen Tumorentitäten und -stadien ist eine Heterogenität bezüglich der Prognosen zu erwarten. So sind in der ePAS2-Auswertungspopulation beispielsweise auch Patientinnen und Patienten mit infantilem Fibrosarkom enthalten, für die – im Gegensatz zu den meisten anderen Tumorentitäten – bei Studieneinschluss potenziell noch eine kurative Resektion infrage kam und für die teilweise von hohen Überlebensraten ausgegangen werden kann [5,6].

- Ziel der Nutzenbewertung ist der Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier BSC), auch der Verlauf unter BSC ist potenziell abhängig von den Tumorentitäten.
- Vergleichsdaten liegen entsprechend (sinnvollerweise) nur getrennt nach Tumorhistologie vor (siehe Abschnitt 2.3.2).
- Es gibt derzeit keinen wissenschaftlichen Konsens darüber, ob NTRK-Genfusionen universelle onkogene Treiber sind (d. h., dass sie unabhängig vom jeweiligen Gewebe oder weiteren Krankheitscharakteristika die Tumorbildung verursachen bzw. fördern [7]).
- Die prognostische Relevanz einer NTRK-Genfusion ist, abgesehen von den Tumorentitäten bei denen die Fusion pathognomonisch (ein hinreichendes Kriterium für die Diagnosestellung) ist, unklar [7].

Der pU geht in seinem Dossier nicht darauf ein, ob er vor dem Zusammenlegen sowohl der Daten aus den unterschiedlichen Studien als auch der verschiedenen Tumorentitäten eventuell vorliegende Heterogenitäten untersucht hat. Im Studienprotokoll der Basket-Studie NAVIGATE war eine Ergebnisdarstellung getrennt nach den jeweiligen tumorspezifischen Kohorten vorgesehen.

Ergebnisse getrennt nach Tumorentität liegen in Form von Subgruppenanalysen zur ePAS2-Auswertungspopulation, sowie in der vom pU ergänzend angeführten Tumorart-spezifischen Darstellung zum Datenschnitt vom 30.07.2018 vor. Die vom pU zu den einzelnen Tumorentitäten vorgelegten Daten sind jedoch unvollständig (siehe Abschnitt 2.4).

### **Patientencharakteristika**

Abweichend vom pU erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung eine Betrachtung der Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität, während der pU bis auf Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor (vom pU als SAS3-Auswertungspopulation bezeichnet) alle Patientinnen und Patienten Tumorhistologie-unabhängig in der ePAS2-Auswertungspopulation poolt.

Tabelle 9 zeigt die Anzahl der in der ePAS2-Auswertungspopulation eingeschlossenen Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität und Studie sowie zusammengefasst über alle Studien hinweg. Angaben zu Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor wurden ergänzt, da diese nicht in der ePAS2-Auswertungspopulation enthalten sind. Es zeigen sich deutliche Unterschiede in der Anzahl der pro Tumorentität enthaltenen Patientinnen und Patienten, ausgehend von 1 bis hin zu maximal 21 Patientinnen und Patienten.

Angaben zu demografischen und klinischen Charakteristika (bis auf Anzahl erhaltener systemischer Vortherapien) der Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität liegen nicht vor. Nur zu den Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor gibt es separate Angaben. Demografische und klinische Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor und ergänzend zur ePAS2-Auswertungspopulation sind in Tabelle 19 in Anhang A dargestellt. Eine Beschreibung der in den einzelnen Tumorentitäten behandelten

Patientinnen und Patienten ist deshalb nicht möglich. Dadurch wird die Interpretation der Ergebnisse zusätzlich erschwert. Ebenfalls nicht möglich ist eine Überprüfung der Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten in den Studien zu Larotrectinib getrennt nach Tumorentität mit Patientenpopulationen aus Studien mit Vergleichstherapien.

Tabelle 10 zeigt die Anzahl erhaltener systemischer Vortherapien, die die Patientinnen und Patienten der einzelnen Tumorentitäten vor der Behandlung mit Larotrectinib erhalten haben. In den 4 am stärksten vertretenen Tumorentitäten haben 20 % bis 50 % der Patientinnen und Patienten keine systemische Vortherapie erhalten. Ohne Angaben zu entsprechenden klinischen Charakteristika für die Patientinnen und Patienten in den einzelnen Tumorentitäten kann nicht geprüft werden, ob die in den vorliegenden Studien zu Larotrectinib eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der in der Fachinformation beschriebenen Patientenpopulation entsprechen.

Tabelle 9: Übersicht zu den in den Larotrectinib-Studien enthaltenen Patientenpopulationen (ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93<sup>a</sup>)

Datenschnitt 30.07.2018	Studien			Gepoolt (ePAS2) n (%)
	LOXO-TRK- 14001	NAVIGATE	SCOUT	
Tumorhistologie	N = 8 <sup>b</sup>	N = 62 <sup>b</sup>	N = 32 <sup>b</sup>	N = 93 <sup>a</sup>
Weichteilsarkom	1	9	11	21 (23)
Speicheldrüsenkarzinom	3	14	0	17 (18)
Infantiles Fibrosarkom	0	0	13	13 (14)
Schilddrüsenkarzinom	1	9	0	10 (11)
Lungenkarzinom	1	6	0	7 (8)
NSCLC	1	5	0	6 (6 <sup>c</sup> )
SCLC <sup>d</sup>	0	1	0	1 (1)
Melanom	0	6	1	7 (8)
Kolorektalkarzinom	0	6	0	6 (6)
Gastrointestinaler Stromatumor	2	2	0	4 (4)
Knochensarkom	0	1	1	2 (2)
Gallengangskarzinom	0	2	0	2 (2)
Appendixkarzinom	0	1	0	1 (1)
Mammakarzinom	0	1	0	1 (1)
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	0	0	1	1 (1)
Pankreaskarzinom	0	1	0	1 (1)
Primärer ZNS-Tumor	0	4	5	0 <sup>e</sup>

a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor), auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von  $\geq 1$  Dosis Larotrectinib,  $\geq 1$  messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, für die eine IRC-Bewertung vorhanden war. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 lag eine IRC-Bewertung nur für Patientinnen und Patienten vor, die die Behandlung mit Larotrectinib vor oder am 19.02.2018 begonnen haben. Dadurch sind in der ePAS2-Auswertungspopulation 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 zwar mit der Behandlung begonnen hatten, für die aber noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitt 2.3.1.2 und 2.7.7.1).

b. Anzahl der anteilig in den einzelnen Studien enthaltenen Patientinnen und Patienten der ePAS2-Auswertungspopulation, zuzüglich der Patientinnen und Patienten mit primären ZNS-Tumoren. Diese sind in der ePAS2-Auswertungspopulation nicht enthalten.

c. eigene Berechnung

d. In der Studie NAVIGATE war die Lungenkarzinom-Kohorte ausgelegt auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC. Dennoch ist auch 1 Patientin bzw. Patient mit SCLC in der Studienpopulation enthalten.

e. In die Studien wurden insgesamt 9 Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor mit NTRK-Genfusion eingeschlossen, auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von  $\geq 1$  Dosis Larotrectinib,  $\geq 1$  messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt. Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor sind nicht in der ePAS2-Auswertungspopulation enthalten.

ePAS2: Extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der jeweiligen Tumorhistologie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; ZNS: Zentrales Nervensystem

Tabelle 10: Anzahl der erhaltenen systemischen Vortherapien in den Studien mit Larotrectinib (ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93<sup>a</sup>)

Datenschnitt 30.07.2018	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit systemischen Vortherapien n (%)		
		0	1–2	≥ 3
<b>Tumorhistologie</b>				
Weichteilsarkom	20 <sup>c</sup>	5 (25 <sup>d</sup> )	14 (70 <sup>d</sup> )	1 (5 <sup>d</sup> )
Speicheldrüsenkarzinom	17	9 (53 <sup>d</sup> )	6 (35 <sup>d</sup> )	2 (12 <sup>d</sup> )
Infantiles Fibrosarkom	13	3 (23 <sup>d</sup> )	7 (54 <sup>d</sup> )	3 (23 <sup>d</sup> )
Schilddrüsenkarzinom	10	2 (20 <sup>d</sup> )	3 (30 <sup>d</sup> )	5 (50 <sup>d</sup> )
Lungenkarzinom	7	0	3 (43 <sup>d</sup> )	4 (57 <sup>d</sup> )
NSCLC	6	k. A.	k. A.	k. A.
SCLC	1	k. A.	k. A.	k. A.
Melanom	7	0	4 (57 <sup>d</sup> )	3 (43 <sup>d</sup> )
Kolorektalkarzinom	6	0	6 (100 <sup>d</sup> )	0
Gastrointestinaler Stromatumor	5 <sup>c</sup>	0	1 (20 <sup>d</sup> )	4 (80 <sup>d</sup> )
Knochensarkom	2	1 (50 <sup>d</sup> )	0	1 (50 <sup>d</sup> )
Gallengangskarzinom	2	0	1 (50 <sup>d</sup> )	1 (50 <sup>d</sup> )
Appendixkarzinom	1	0	1 (100 <sup>d</sup> )	0
Mammakarzinom	1	0	0	1 (100 <sup>d</sup> )
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	1	1 (100 <sup>d</sup> )	0	0
Pankreaskarzinom	1	0	1 (100 <sup>d</sup> )	0
Primärer ZNS-Tumor	9	0	8 (89)	1 (11)
<p>a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor), auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von ≥ 1 Dosis Larotrectinib, ≥ 1 messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, für die eine IRC-Bewertung vorhanden war. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 lag eine IRC-Bewertung nur für Patientinnen und Patienten vor, die die Behandlung mit Larotrectinib vor oder am 19.02.2018 begonnen haben. Dadurch sind in der ePAS2-Auswertungspopulation 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 zwar mit der Behandlung begonnen hatten, für die aber noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitte 2.3.1.2 und 2.7.7.1).</p> <p>b. Angaben beziehen sich auf die Anzahl der pro Tumorentität enthaltenen Patientinnen und Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation (gilt nicht für Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor).</p> <p>c. Die Abweichung zur Anzahl der in der ePAS2-Auswertungspopulation enthaltenen Patientinnen und Patienten ergibt sich daher, dass für die ePAS2-Auswertungspopulation der Tumor einer Patientin bzw. eines Patienten, der ursprünglich als gastrointestinaler Stromatumor klassifiziert worden war, in Weichteilsarkom umklassifiziert wurde.</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>ePAS2: Extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der jeweiligen Tumorhistologie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der ePAS2; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>				

### Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Angaben zur Behandlungs-, sowie Beobachtungsdauer stehen für Patientinnen und Patienten der ePAS2-Auswertungspopulation getrennt nach Tumorentität nicht zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor liegen nur Angaben zur

Behandlungsdauer, sowie die mediane Beobachtungsdauer zum Endpunkt Gesamtüberleben vor (siehe Tabelle 20 in Anhang B). Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor wurden im Median 4,6 Monate für den Endpunkt Gesamtüberleben beobachtet. Angaben zur Beobachtungsdauer für andere Endpunkte sind auch hier nicht verfügbar. Vorhandene Angaben zur ePAS2-Auswertungspopulation sind ergänzend in Tabelle 20 in Anhang B dargestellt.

### **Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)**

Es liegen keine Effektschätzungen zum Vergleich von Larotrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials entfällt daher.

### **2.3.2 Vorhandene Vergleichsdaten**

Der pU zieht selber keine Vergleichsdaten heran (siehe Abschnitt 2.7.3.2). In Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.6 verweist er jedoch auf einen Bericht in Modul 5 des Dossiers, der eine Beschreibung der Informationsbeschaffung zu Vergleichsstudien und eine tabellarische Extraktion darüber identifizierter Studienergebnisse enthält.

In dem vom pU dem Dossier beigefügten Dokument ist eine Informationsbeschaffung zu folgenden Tumorentitäten enthalten: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, Kolorektalkarzinom, Melanom, Pankreaskarzinom, Schilddrüsenkrebs, Gliom, Gallengangskarzinom, Weichteilsarkom (u. a. infantiles Fibrosarkom), gastrointestinaler Stromatumor, Speicheldrüsenkarzinom, Knochensarkom, Appendixkarzinom, sekretorischer Brustkrebs, kongenitales mesoblastisches Nephrom.

Die Informationsbeschaffung des pU erfolgte unter anderem in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, sowie in den Cochrane-Datenbanken. Zusätzlich wurden zudem vereinzelt Studienregister, Konferenzbeiträge sowie Health Technology Assessment Webseiten gesichtet. Für jede Tumorentität wurden eigene Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien definiert und daran orientierend indikationsspezifische Suchen in bibliografischen Datenbanken durchgeführt. Bei Tumorentitäten, wie z. B. dem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom, wurde der Einschluss von Studien auf spätere Therapielinien, sowie bestimmte Interventionen beschränkt. Bei anderen Tumorentitäten, wie z. B. dem Speicheldrüsenkrebs wurde hingegen keine Beschränkung auf eine bestimmte Therapielinie oder Intervention vorgenommen. Die Daten zu verschiedenen Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs wurden getrennt nach Tumorentität dargestellt. Grundsätzlich ist in diesem Dokument jedoch aufgrund von Mängeln in der Informationsbeschaffung, sowie Studienselektion nicht von einer Vollständigkeit des Suchergebnisses auszugehen (siehe Abschnitt 2.7.3).

Der pU gibt an diese Informationsbeschaffung für das zentrale Zulassungsverfahren angefertigt zu haben. Im EPAR zu Larotrectinib findet sich in Abschnitt 2.5.2.1 eine Tabelle zu Vergleichsdaten mit verfügbaren Therapien getrennt nach Tumorentität [7]. Der Studienpool, der den Angaben zum Gesamtüberleben in dieser Tabelle zugrunde liegt, deckt sich jedoch nicht mit dem Studienpool der den Angaben zum Gesamtüberleben in dem vom pU in Modul 5

des Dossiers vorgelegten Bericht zugrunde liegt [8]. So bilden beispielsweise in der Tabelle aus dem EPAR 16 Studien zu Speicheldrüsenkrebs den Studienpool zu Ergebnissen zum Gesamtüberleben, während in der in Modul 5 des Dossiers beigefügten Informationsbeschaffung nur 5 Studien den Studienpool zu Ergebnissen zum Gesamtüberleben bilden. Von diesen 5 Studien ist wiederum nur 1 Studie auch in dem entsprechenden Studienpool auf die sich die Angaben im EPAR beziehen enthalten. Aus den vorliegenden Angaben ist nicht ersichtlich, warum sich diese Datenquellen derart unterscheiden.

Abweichend vom pU werden die von ihm generierten Vergleichsdaten in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Unterstützung der Interpretation der Daten zu Larotrectinib betrachtet. Hierfür werden zum einen die Vergleichsdaten aus dem EPAR, und zum anderen die Vergleichsdaten aus der dem Dossier beigefügten Informationsbeschaffung berücksichtigt. Die Vergleichsdaten sind in Tabelle 21, Tabelle 22 und Tabelle 23 in Anhang C dargestellt.

## **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.7.3.1):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, gemessen mit European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)
  - Schmerz gemessen mit Wong-Baker FACES Pain Rating Scale
  - Gesundheitszustand, gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus), Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scale und PedsQL Infant Scale
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-4)
  - Abbruch wegen UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.7.3.1). Zusätzlich führt der pU bei der Ableitung des Zusatznutzens Fallberichte zur Vermeidung von Amputationen, sowie zur Rückbildung entstellender oder funktionseinschränkender Tumormassen an.

Die vom pU angeführte Vermeidung von Amputationen bezieht sich darauf, dass vom Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten umfasst sind, bei denen eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führen würde. Ein Zusatznutzen von Larotrectinib könnte daher auch auf einer patientenrelevanten nachhaltigen Verzögerung oder gar Verhinderung derartiger Resektionen basieren.

Zusätzlich umfasst das Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten, bei denen der Tumor aufgrund seiner Größe und / oder Lage entstellend oder funktionseinschränkend wirkt. Ein Zusatznutzen von Larotrectinib könnte daher auch auf einer patientenrelevanten Verringerung der Tumorgöße auf ein Maß, dass dieser nicht mehr entstellend bzw. funktionseinschränkend ist, basieren.

In den Studien LOXO-TRK-14001 und NAVIGATE wurden keine derartigen Endpunkte definiert. In der Studie SCOUT sollte lediglich der postoperative Tumor-Status für solche Patientinnen und Patienten beschrieben werden, bei denen der Versuch einer vollständigen Resektion nach Behandlung mit Larotrectinib durchgeführt wurde. Ebenso sollte für alle Patientinnen und Patienten im Hinblick auf Funktionalität und Kosmetik der Resektionsplan vor und nach der Behandlung mit Larotrectinib erfasst werden. Eine Auswertung war nicht geplant. Der pU führt in seinem Dossier in den Abschnitten 4.2 und 4.3 zudem keine derartigen Endpunkte und Operationalisierungen auf. Schließlich lassen sich auf Basis der vorliegenden Studiendaten keine geeigneten Operationalisierungen bzw. relevanten Ergebnisse ableiten. Die vom pU zu diesen Endpunkten präsentierten Fallberichte werden ergänzend in Abschnitt 2.4.3 beschrieben.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den Studien zu Larotrectinib und den vorliegenden Vergleichsdaten Ergebnisse getrennt nach Tumorentität zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – Studien zu Larotrectinib und Vergleichsdaten; Vorliegen von Ergebnissen getrennt nach Tumorentität (ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93<sup>a</sup>)

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Wong-Baker FACES Pain Rating Scale)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, PedsQL Infant Scale und Generic Core Scale)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)
Studien zu Larotrectinib, gepoolt (LOXO-TRK-14001, NAVIGATE, SCOUT)	ja	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	teilweise <sup>c</sup>	teilweise <sup>c</sup>	teilweise <sup>c</sup>
Vergleichsdaten <sup>d</sup>	ja <sup>e</sup>	teilweise <sup>c</sup>	teilweise <sup>c</sup>	teilweise <sup>c</sup>	teilweise <sup>c</sup>	teilweise <sup>c</sup>	nein
<p>a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor), auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von <math>\geq 1</math> Dosis Larotrectinib, <math>\geq 1</math> messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, für die eine IRC-Bewertung vorhanden war. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 lag eine IRC-Bewertung nur für Patientinnen und Patienten vor, die die Behandlung mit Larotrectinib vor oder am 19.02.2018 begonnen haben. Dadurch sind in der ePAS2-Auswertungspopulation 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 zwar mit der Behandlung begonnen hatten, für die aber noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitte 2.3.1.2 und 2.7.7.1).</p> <p>b. Keine Angaben getrennt nach Tumorhistologie vorhanden</p> <p>c. Angaben liegen nicht zu allen Tumorentitäten vor (zu verfügbaren Ergebnissen zu Larotrectinib siehe Tabelle 12 und zu entsprechenden Vergleichsdaten siehe Tabelle 21, Tabelle 22 und Tabelle 23 in Anhang C).</p> <p>d. betrachtet werden die vorliegenden Vergleichsdaten aus dem EPAR und der Informationsbeschaffung des pU zu historischen Vergleichsstudien (siehe Abschnitt 2.3.2, sowie Anhang C)</p> <p>e. bis auf Angaben zu den beiden Tumorentitäten kongenitales mesoblastisches Nephrom oder Mammakarzinom</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EPAR: European Public Assessment Report; ePAS2: extended Primary Analysis Set 2; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; IRC: unabhängiges Review Komitee; NTRK: neurotrophe Rezeptor-Tyrosin-Kinase; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; ZNS: zentrales Nervensystem</p>							

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Es liegen keine Effektschätzungen zum Vergleich von Larotrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials entfällt daher.

### 2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zu Larotrectinib zusammen. Eine Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben liegt nur für Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor vor (siehe Anhang D). Eine Auflistung der häufigen UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad 3-4) befindet sich in Anhang E, sofern getrennte Angaben zu den einzelnen Tumorentitäten vorlagen. Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt keine Auflistung der einzelnen Ereignisse vor.

Ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ist auf Basis der vom pU eingereichten Unterlagen nicht möglich. Die im Dossier vorhandenen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten unter anderen Therapien werden lediglich betrachtet, um die Interpretation der Ergebnisse zu Larotrectinib zu unterstützen. Die Vergleichsdaten befinden sich in Anhang C.

Tabelle 12: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Nebenwirkungen) – Larotrectinib, (ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93<sup>a</sup>) (mehrseitige Tabelle)

Tumorhistologie	N <sup>b</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [Min, Max] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)				
		Gesamtüberleben	UEs	SUEs	Schwere UEs (CTCAE- Grad 3-4)	Abbruch wegen UEs
<b>Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, NAVIGATE und SCOUT (Datenschnitt 30.07.2018)</b>						
Weichteilsarkom	21	n. e. [1,2; 40,7 <sup>c</sup> 3 (14)	k. A. 20 (100) <sup>d</sup>	k. A. 4 (19)	k. A. 11 (52)	
Speicheldrüsenkarzinom	17	n. e. [4,1; 36,7 <sup>c</sup> 2 (12)	k. A. 17 (100)	k. A. 4 (24)	k. A. 9 (53)	
Infantiles Fibrosarkom	13	n. e. [5,5 <sup>c</sup> ; 26,7 <sup>c</sup> 0	k. A.	k. A. 5 (38)	k. A. 8 (62)	
Schilddrüsenkarzinom	10	n. e. [3,0; 33,4 <sup>c</sup> 2 (20)	k. A.	k. A. 3 (30)	k. A. 4 (40)	
Primärer ZNS-Tumor	9	n. e. [0,0 <sup>c</sup> ; 9,2 <sup>c</sup> 0	k. A. 8 (89)	k. A. 3 (33)	k. A. 2 (22)	
Lungenkarzinom <sup>f</sup>	7	n. e. [5,5 <sup>c</sup> ; 28,5 <sup>c</sup> 1 (14)	k. A.	k. A. 1 (14)	k. A. 3 (43)	
Melanom	7	8,4 [1,4 <sup>c</sup> ; 26,1 <sup>c</sup> 2 (29)	k. A.			
Kolorektalkarzinom	6	n. e. [2,2 <sup>c</sup> ; 28,8 <sup>c</sup> 2 (33)	k. A.			k. A. <sup>e</sup>
Gastrointestinaler Stromatumor	4	n. e. [12,9 <sup>c</sup> ; 37,2 <sup>c</sup> 0	k. A.			
Knochensarkom	2	n. e. [11,8 <sup>c</sup> ; 14,1 <sup>c</sup> 0	k. A.			
Gallengangkarzinom	2	n. e. [1,8; 28,6 <sup>c</sup> 1 (50)	k. A.	14 (56) <sup>g</sup>	16 (64) <sup>g</sup>	
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	1	n. e. [12,5 <sup>c</sup> ; 12,5 <sup>c</sup> 0	k. A.			
Appendixkarzinom	1	n. e. [7,7 <sup>c</sup> ; 7,7 <sup>c</sup> 0	k. A.			
Mammakarzinom	1	n. e. [1,0 <sup>c</sup> ; 1,0 <sup>c</sup> 0	k. A.			
Pankreaskarzinom	1	14,1 [14,1; 14,1 1 (100)	k. A.			

Tabelle 12: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Nebenwirkungen) – Larotrectinib, (ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93<sup>a</sup>) (mehreseitige Tabelle)

Tumorhistologie	N <sup>b</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [Min, Max] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)				
		Gesamtüberleben	UEs	SUEs	Schwere UEs (CTCAE- Grad 3-4)	Abbruch wegen UEs
<p>a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor), auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von <math>\geq 1</math> Dosis Larotrectinib, <math>\geq 1</math> messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, für die eine IRC-Bewertung vorhanden war. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 lag eine IRC-Bewertung nur für Patientinnen und Patienten vor, die die Behandlung mit Larotrectinib vor oder am 19.02.2018 begonnen haben. Dadurch sind in der ePAS2-Auswertungspopulation 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 zwar mit der Behandlung begonnen hatten, für die aber noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitt 2.3.1.2 und 2.7.7.1).</p> <p>b. Angaben beziehen sich auf die Anzahl der pro Tumorentität enthaltenen Patientinnen und Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation (gilt nicht für Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor).</p> <p>c. Zensierte Beobachtung</p> <p>d. Angaben beziehen sich auf N = 20 Patientinnen und Patienten. Eine Patientin oder ein Patient mit initial diagnostiziertem gastrointestinalen Stromatumor wurde umklassifiziert in Weichteilsarkom. Für diese Patientin oder diesen Patienten liegen keine Angaben zu UEs vor.</p> <p>e. Keine Angaben nach Tumorhistologie vorhanden, außer dass bei Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor kein Abbruch wegen UEs aufgetreten war.</p> <p>f. Beinhaltet Patientinnen und Patienten mit NSCLC und SCLC, getrennte Ergebnisse dazu liegen nicht vor.</p> <p>g. Keine separaten Angaben für die einzelnen Tumorentitäten vorhanden, nur gepoolt über die betreffenden Tumorhistologien.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS2: extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; k. A.: keine Angaben; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: neurotrophe Rezeptor-Tyrosin-Kinase; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>						

## Mortalität

### Gesamtüberleben

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität betrachtet (zur Begründung siehe den Abschnitt zur Berücksichtigung der Tumorentität in Kapitel 2.3.1.2). Zum Endpunkt Gesamtüberleben liegen Ergebnisse zu Larotrectinib für Patientinnen und Patienten folgender Tumorentitäten vor: Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, Infantiles Fibrosarkom, Schilddrüsenkarzinom, Primärer ZNS-Tumor, Lungenkarzinom, Melanom, Kolorektalkarzinom, Gastrointestinaler Stromatumor, Knochensarkom, Gallengangkarzinom, Kongenitales mesoblastisches Nephrom, Appendixkarzinom, Mammakarzinom und Pankreaskarzinom.

Betrachtet man die Ergebnisse zum Gesamtüberleben unter Larotrectinib getrennt nach Tumorentität, so war zum Datenschnitt vom 30.07.2018 die mediane Überlebensdauer in den meisten Tumorentitäten noch nicht erreicht. Die Anteile der bisher verstorbenen Patientinnen

und Patienten sind wegen der geringen Patientenzahl und den fehlenden Angaben zur medianen Beobachtungszeit getrennt nach Tumorentität nicht interpretierbar.

In einem Versuch, die unter der Behandlung mit Larotrectinib erzielten Ergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung einzuordnen, wurden die vorliegenden Vergleichsdaten betrachtet (siehe Abschnitt 2.3.2). Diese sind in Anhang C dargestellt und geben jeweils zusammenfassend die Spanne der Mediane zum Gesamtüberleben wieder, die in den zugrundeliegenden Studien ermittelt wurden. Die Angaben liegen zum Teil getrennt nach Therapielinie für die einzelnen Tumorentitäten vor. Da es sich bei den vorliegenden Vergleichsdaten nicht um Ergebnisse unter BSC, sondern unter anderen aktiven Therapien handelt, wurden als Annäherung die Ergebnisse unter Larotrectinib jeweils denen zur letzten verfügbaren Therapielinie gegenübergestellt. Falls in den Ergebnissen zu Larotrectinib der Median in einzelnen Tumorentitäten noch nicht erreicht war, so wurde geprüft, ob sich der Zeitraum zwischen bisher erreichter minimaler und maximaler Überlebensdauer mit den Vergleichsdaten überlagert. Dies wird nachfolgend beispielhaft anhand der Tumorentität, die die meisten Patientinnen und Patienten in den Larotrectinib-Studien enthält, erläutert.

Beim Weichteilsarkom liegen noch keine Angaben zum medianen Gesamtüberleben unter Larotrectinib vor. Bisher sind 3 von 21 Patientinnen und Patienten verstorben. Die minimal beobachtete Überlebensdauer liegt bei 1,2 Monaten und die bisher maximal beobachtete Überlebensdauer liegt bei 40,7 Monaten (siehe Tabelle 12). Aus den Vergleichsdaten, die im EPAR vorliegen, gehen für Patientinnen und Patienten mit Weichteilsarkom mediane Überlebensdauern von 8 bis 26,5 Monaten bei Erstlinientherapie und 11,5 bis 19,5 Monate bei Zweitlinientherapie hervor (siehe Tabelle 21). Der Übersichtstabelle aus der Informationsbeschaffung des pU sind mediane Überlebensdauern von 11 bis 46,9 Monaten ( $\geq$  Erstlinie) und 8,9 Monate ( $\geq$  Zweitlinie) zu entnehmen (siehe Tabelle 22). Da sich die Zeitspanne zwischen minimal und maximal beobachteter Überlebensdauer unter Larotrectinib jeweils unabhängig von der Therapielinie mit den oben genannten Angaben aus den Vergleichsdaten überlagert, ist für Patientinnen und Patienten mit Weichteilsarkom kein hinreichend großer Effekt anzunehmen, der nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnte.

Analog zu diesem Vorgehen, kann bei keiner Tumorentität für die Patientinnen und Patienten ein hinreichend großer Effekt für Larotrectinib beim Endpunkt Gesamtüberleben angenommen werden, der nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnte. Für Patientinnen und Patienten mit infantilem Fibrosarkom lagen keine Angaben zum medianen Gesamtüberleben in den Vergleichsdaten vor. Die zugrundeliegenden Studien der Informationsbeschaffung berichten jedoch Überlebensraten von 94 % nach 3 Jahren bis hin zu 89 % nach 10-Jahren [8]. Solche Langzeitdaten liegen zu den Patientinnen und Patienten mit infantilem Fibrosarkom in den Larotrectinib-Studien noch nicht vor. Von den 13 Patientinnen und Patienten mit infantilem Fibrosarkom ist zum Datenschnitt vom 30.07.2018 noch keine Patientin bzw. Patient verstorben. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer liegen nicht vor. Die minimal beobachtete Überlebensdauer liegt bei 5,5 Monaten und die bisher maximal beobachtete

Überlebensdauer liegt bei 26,7 Monaten. In Anbetracht der aus den Vergleichsdaten hervorgehenden hohen Überlebensraten kann auch für Patientinnen und Patienten mit infantilem Fibrosarkom kein hinreichend großer Effekt für Larotrectinib beim Endpunkt Gesamtüberleben angenommen werden, der nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnte.

Für Patientinnen und Patienten mit kongenitalem mesoblastischen Nephrom oder Mammakarzinom liegen keine Vergleichsdaten vor, da in der Informationsbeschaffung des pU weder zu kongenitalem mesoblastischen Nephrom noch zu sekretorischem Brustkrebs Studien, die Ergebnisse zum Gesamtüberleben berichten, aufgeführt sind.

Die getrennte Betrachtung der einzelnen Tumorentitäten weicht vom Vorgehen des pU ab, der bis auf Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor alle Tumorentitäten poolt. Für die gepoolte Population gibt der pU eine mediane Überlebensdauer von 44,4 Monaten zum Datenschnitt vom 19.02.2019 an und leitet anhand dessen für alle Patientinnen und Patienten einen dramatischen Effekt ab. Die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve legt der pU nicht vor. Zu Patientinnen und Patienten mit primären ZNS-Tumor führt der pU an, dass bei einer medianen Beobachtungsdauer von 4,6 Monaten alle Patientinnen und Patienten noch leben. Aus Sicht des pU seien die beschriebenen Überlebensraten außergewöhnlich und nicht zu erwarten gewesen. Vergleichsdaten berücksichtigt der pU dabei nicht.

Unabhängig davon, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung die Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität betrachtet werden, lassen die vom pU angeführten Ergebnisse zur Tumorphistologie-unabhängig gepoolten Studienpopulation keine Ableitung eines Zusatznutzens zu, da keine Vergleichsdaten vorliegen.

### **Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

Für Patientinnen und Patienten unter Larotrectinib liegen keine nach Tumorentität getrennten Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Auch für diese Endpunkte ist aus den in Abschnitt 2.3.1.2 genannten Gründen eine Betrachtung nach Tumorentität notwendig. So besteht z. B. auch für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine Heterogenität der Prognosen oder der Verlauf unter BSC kann sich abhängig von der Tumorentität unterscheiden. Des Weiteren liegen in den Vergleichsdaten nicht für alle Tumorentitäten Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Ein Vergleich oder eine Einordnung der Ergebnisse ist daher nicht möglich.

Der pU betrachtet die Tumorphistologie-unabhängig gepoolte Auswertungspopulation ePAS2 und gibt für diese an, dass sich in der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomlast insgesamt eine anhaltende und klinisch relevante Verbesserung über die Zeit gezeigt habe. Vergleichsdaten berücksichtigt der pU dabei nicht. Zudem basiert die Einschätzung des pUs auf post-hoc definierten Auswertungen und einer selektiven

Ergebnisdarstellung. Zu weiteren Details zu den vom pU vorgelegten Daten siehe Abschnitt 2.7.7.3.1.

***Nachhaltige Verzögerung von Resektionen, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führen (ergänzende Beschreibung)***

Wie bereits oben beschrieben, präsentiert der pU keine relevante Operationalisierung eines Endpunktes zur nachhaltigen Verzögerung von Resektionen, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führen. Der pU führt diesen auch selbst nicht in seiner Auswahl an patientenrelevanten Endpunkten an, sondern erst bei der Ableitung des Zusatznutzens.

Der pU beschreibt, dass für 22 pädiatrische Patientinnen und Patienten beim Einschluss in die Studie keine Heilungsmöglichkeit außer einer Amputation oder entstellenden Operation bestand. Er führt an, dass bei keinem dieser Patienten im Beobachtungszeitraum eine derartige Resektion durchgeführt worden sei. Auf diese Ergebnisse stützt der pU seine Ableitung eines Zusatznutzens. Der pU liefert im Dossier jedoch keine unterstützenden Daten, die eine Einordnung dieser Ergebnisse ermöglichen.

Aus Dokumenten, die der pU zur Zulassung vorgelegt hat [9], geht hervor, dass bei 5 der 22 pädiatrischen Patientinnen und Patienten eine Resektion mit kurativer Intention unter Larotrectinib-Behandlung durchgeführt wurde. Bei 3 dieser Patientinnen und Patienten hat dies zu einer vollständigen Remission und Beendigung der Therapie mit Larotrectinib geführt. Eine vollständige Remission war dann gegeben, wenn nach Resektion keine lebenden Tumorzellen mehr nachgewiesen werden konnten und die Schnittränder gemäß pathologischem Befund negativ waren. Bei den anderen beiden Patientinnen bzw. Patienten lagen nach Resektion keine negativen Ränder vor, sodass die Behandlung mit Larotrectinib fortgesetzt wurde. 3 von den 17 übrigen Patientinnen und Patienten hatten eine Progression und haben nachfolgend die Behandlung mit Larotrectinib abgebrochen. Bei 1 weiteren Patientin bzw. Patient wurde die Behandlung auf eigenen Wunsch hin beendet. Die übrigen 13 Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts (19.02.2018) weiterhin unter Larotrectinib-Behandlung (zwischen 1 und 25 Zyklen).

Es liegen keine Informationen zum Behandlungs- und Tumorstatus der oben beschriebenen Patientinnen und Patienten für den relevanten Datenschnitt (30.07.2018) vor. Somit liegen keine Informationen vor, ob für diese pädiatrischen Patientinnen und Patienten eine Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, nachhaltig verhindert bzw. verzögert werden konnte.

***Nachhaltige Rückbildung entstellender und funktionseinschränkender Tumormassen (ergänzende Beschreibung)***

Wie bereits oben beschrieben präsentiert der pU keine relevante Operationalisierung eines Endpunktes zur nachhaltigen Rückbildung entstellender und funktionseinschränkender Tumormassen. Der pU führt diesen auch selbst nicht in seiner Auswahl an patientenrelevanten Endpunkten an, sondern erst bei der Ableitung des Zusatznutzens.

Der pU präsentiert in Modul 4 A unter der ergänzend vorgelegten Tumorart-spezifischen Darstellung selektierte Fallstudien zu 35 erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Weichteilkarzinom, Speicheldrüsenkarzinom, infantilem Fibrosarkom, Schilddrüsenkarzinom, NSCLC, gastrointestinalem Stromatumor, sekretorischem Mammakarzinom, kongenitalem mesoblastischem Nephrom, Pankreaskarzinom sowie primärem ZNS-Tumor. Anhand welcher Kriterien er diese Fallstudien auswählt, beschreibt der pU nicht. Die Beschreibung der Fallberichte umfasst eine Fotodokumentation, sowie kurze Angaben zum Alter, Lokalisation des Tumors, der Vorbehandlung, der Behandlungsdauer mit Larotrectinib, dem Ansprechen auf die Behandlung, sowie dem aktuellen Behandlungsstatus. Der pU quantifiziert die von ihm in den Fallstudien beschriebenen Ergebnisse zur Rückbildung der Tumormassen nicht und leitet lediglich basierend auf den deskriptiven Ergebnissen einen dramatischen Zusatznutzen ab.

Wie die Ergebnisse anderer Endpunkte zeigen auch die Fallstudien eindrücklich, inwieweit sich die vom pU gepoolten Patientinnen und Patienten hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika, Vortherapie oder dem Krankheitsverlauf unterscheiden. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der Fallstudien daher eine nach Tumorentitäten getrennte Betrachtung der Ergebnisse. Darüber hinaus ist aufgrund der selektiven Darstellung unklar, inwieweit die Ergebnisse auf andere Patientinnen und Patienten übertragbar sind.

### **Nebenwirkungen**

#### ***SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4), Abbruch wegen UEs***

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität betrachtet (zur Begründung siehe den Abschnitt zur Berücksichtigung der Tumorentität in Kapitel 2.3.1.2). Zum Endpunkt SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4) liegen Ergebnisse zu Larotrectinib getrennt nach Tumorhistologie nur für Patientinnen und Patienten folgender Tumorentitäten vor: Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, infantiles Fibrosarkom, Schilddrüsenkarzinom, primärer ZNS-Tumor und Lungenkarzinom. Für die Patientinnen und Patienten der anderen Tumorentitäten liegen nur gepoolte Ergebnisse vor. Für SUEs zeigen sich Ereignisraten von 14 % bis 56 % und für schwere UEs zeigen sich Ereignisraten von 22 % bis 64 %, wobei sich die maximalen Ereignisraten auf die gepoolten Tumorentitäten beziehen, für die keine separaten Ergebnisse vorlagen (siehe Tabelle 12). Eine Aussage dazu, wie sich diese Ereignisse auf die einzelnen Tumorentitäten verteilen, kann anhand der vorliegenden Daten nicht getroffen werden.

Für Abbruch wegen UEs liegen mit Ausnahme der Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor keine nach Tumorentität getrennten Ergebnisse für mit Larotrectinib behandelten Patientinnen und Patienten vor. Von den Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor hat keine / keiner die Therapie mit Larotrectinib aufgrund von UEs abgebrochen. Von den Patientinnen und Patienten der gepoolten Tumorentitäten haben nur wenige die Therapie mit Larotrectinib aufgrund von UEs abgebrochen.

Angaben zu den in den jeweiligen Tumorentitäten am häufigsten aufgetretenen UEs, sowie Angaben zu allen SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad 3-4) sind, sofern Angaben für die jeweilige Tumorentität vorlagen, in Anhang E dargestellt.

Die Betrachtung der vorliegenden Vergleichsdaten zu Nebenwirkungen wird als nicht sinnvoll erachtet, da unter aktiver Therapie kein annäherungsweise vergleichbares Nebenwirkungsprofil zu BSC angenommen werden kann. BSC soll eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten, während bei einer aktiven Therapie die Behandlung der Krebserkrankung im Vordergrund steht.

Unabhängig von dieser Einschätzung zeigt sich bei Betrachtung der verfügbaren Daten für Patientinnen und Patienten mit Weichteilsarkom, sowie mit Speicheldrüsenkarzinom unter Larotrectinib ein geringerer Anteil an Patientinnen und Patienten mit SUEs als in den vorliegenden Vergleichsdaten (siehe Tabelle 23 in Anhang C). Für Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und Lungenkarzinom überlagern sich die Anteile an Patientinnen und Patienten mit SUEs unter Larotrectinib mit denen, die sich in den Vergleichsdaten finden. Für Patientinnen und Patienten mit infantilem Fibrosarkom oder primärem ZNS-Tumor liegen keine Vergleichsdaten zu SUEs vor.

In den Vergleichsdaten liegen keine Angaben zu schweren UEs vor, da dieser Endpunkt in den Vergleichsdaten nicht erhoben wurde. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in den Vergleichsdaten zwar erhoben, jedoch liegen für Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor, für die zu Larotrectinib als einzige Tumorentität getrennt Ergebnisse vorliegen, in den Vergleichsdaten keine Ergebnisse vor.

Der pU poolt die Ergebnisse aller Tumorentitäten mit Ausnahme der Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor. Der pU gibt an, dass die Studiendaten insgesamt eine gute Verträglichkeit von Larotrectinib zeigen würden, insbesondere unter Berücksichtigung der zum Teil mehrfach vorbehandelten Patientinnen und Patienten sowie der besonders vulnerablen Patientengruppe der Kinder. Der pU führt hierzu geringe Anteile an schweren UEs (CTCAE-Grad 3-4, 13 %) und SUEs (5 %) für die gepoolte Population an, wobei die geringen Anteile teilweise darauf beruhen, dass der pU nur die Teilmenge der als therapiebezogen-eingestuften UEs betrachtet. Bei Betrachtung der Gesamtraten zeigen sich deutlich höhere Anteile an schweren UEs (CTCAE-Grad 3-4, 55 %) und SUEs (33 %). Vorliegende Ergebnisse zu neurologischen UEs, die der pU als UEs von speziellem Interesse herangezogen hat, diskutiert der pU nicht. Vor diesem Hintergrund diskutiert der pU auch nicht die Möglichkeit von Langzeitfolgen für die neurologische Entwicklung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten. In Bezug darauf hat die EMA den pU zur Vorlage von Langzeitdaten der SCOUT-Studie aufgefordert, sobald diese verfügbar werden [7].

#### **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten in den einzelnen Tumorentitäten zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 werden Subgruppenanalyse bei Betrachtung dieses Zeitpunkts nicht als sinnvoll erachtet. Unabhängig davon legt der pU getrennt für die einzelnen Tumorentitäten keine Subgruppenanalysen vor.

#### **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [10].

##### **2.5.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen**

Der pU legt keine Unterlagen zum Vergleich der Ergebnisse unter Larotrectinib mit Ergebnissen unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vor. Ohne einen Vergleich vorzunehmen, gibt er dennoch an, dass für Larotrectinib ein Zusatznutzen wegen dramatischer positiver Effekte vorliege. Unabhängig davon, dass der pU diese Aussage nicht auf Basis einer vergleichenden Bewertung macht, stützen die im Dossier und im EPAR verfügbaren Daten zu Therapieeffekten unter anderen Therapieoptionen in den verschiedenen Tumorentitäten die Aussage des pU nicht.

Zusammenfassend ist für Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion der Zusatznutzen von Larotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC nicht belegt.

Tabelle 13 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Larotrectinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 13: Larotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion <sup>b</sup> , 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	BSC <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die betrachteten Studien zu Larotrectinib sind noch laufend, sodass Patientinnen und Patienten weiterhin eingeschlossen werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018, der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet wurde, lagen nur Angaben zu Patientinnen und Patienten mit folgenden Tumorentitäten vor: Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, infantiles Fibrosarkom, Schilddrüsenkarzinom, primärer ZNS-Tumor, Lungenkarzinom, Melanom, Kolorektalkarzinom, gastrointestinaler Stromatumor, Knochensarkom, Gallengangskarzinom, kongenitales mesoblastisches Nephrom, Appendixkarzinom, Mammakarzinom, Pankreaskarzinom. Teilweise sind in den genannten Tumorentitäten nur einzelne Patientinnen und Patienten enthalten (siehe Tabelle 9).</p> <p>c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Larotrectinib einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Hierzu führt der pU das Vorliegen dramatischer Effekte an (siehe Abschnitt 2.7.8.2). Diese leitet er allein anhand der gepoolten Studienergebnisse zu Larotrectinib ab, ohne auf einzelne Tumorentitäten einzugehen oder die Ergebnisse im Kontext vorhandener Vergleichsdaten zu diskutieren. Die vom pU abgeleiteten dramatischen Effekte werden je nach Endpunkt in Abschnitt 2.4.3 oder 2.7.7.3.1 adressiert.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

### LOXO-TRK-14001

Bayer. A study to test the safety of the investigational drug larotrectinib in adults that may treat cancer [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.10.2019 [Zugriff: 28.10.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122913>.

Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, Dowlati A, Brose MS, Farago AF et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. Ann Oncol 2019; 30(2): 325-331.

Loxo Oncology. A phase 1 study of the oral TRK inhibitor LOXO-101 in adult patients with solid tumors: study LOXO-TRK-14001; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2017.

Loxo Oncology. A phase 1 study of the oral TRK inhibitor LOXO-101 in adult patients with solid tumors: study LOXO-TRK-14001; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Loxo Oncology. A phase 1 study of the oral TRK inhibitor LOXO-101 in adult patients with solid tumors: study LOXO-TRK-14001; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2018.

Loxo Oncology. A phase 1 study of the oral TRK inhibitor LOXO-101 in adult patients with solid tumors: study LOXO-TRK-14001; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

### **NAVIGATE**

Bayer. A study to test the effect of the drug larotrectinib in adults and children with ntrk-fusion positive solid tumors (NAVIGATE) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.10.2019 [Zugriff: 28.10.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576431>.

Loxo Oncology. A phase 2 basket study of the oral TRK inhibitor larotrectinib in subjects with NTRK fusion-positive tumors: study LOXO-TRK-15002; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2018.

Loxo Oncology. A phase II basket study of the oral TRK inhibitor LOXO-101 in subjects with NTRK fusion-positive tumors [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.10.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003582-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003582-28).

Loxo Oncology. A phase II basket study of the oral TRK inhibitor LOXO-101 in subjects with NTRK fusion-positive tumors); study LOXO-TRK-15002; interim statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Loxo Oncology. A phase II basket study of the oral TRK inhibitor LOXO-101 in subjects with NTRK fusion-positive tumors: study LOXO-TRK-15002; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Loxo Oncology. A phase 2 basket study of the oral TRK inhibitor larotrectinib in subjects with NTRK fusion-positive tumors: study LOXO-TRK-15002; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

### **SCOUT**

Bayer. A study to test the safety and efficacy of the drug larotrectinib for the treatment of tumors with NTRK-fusion in children (SCOUT) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.10.2019 [Zugriff: 28.10.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637687>.

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): 4241-4247.

Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(5): 705-714.

Loxo Oncology. A phase 1/2 study of the oral TRK inhibitor LOXO-101 in pediatric patients with advanced solid or primary central nervous system tumors [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.10.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003498-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003498-16).

Loxo Oncology. A phase 1/2 study of the oral TRK inhibitor LOXO-101 in pediatric patients with advanced solid or primary central nervous system tumors: study LOXO-TRK-15003; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2017.

Loxo Oncology. A phase 1/2 study of the oral TRK inhibitor LOXO-101 in pediatric patients with advanced solid or primary central nervous system tumors: study LOXO-TRK-15003; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2018.

Loxo Oncology. A phase 1/2 study of the oral TRK inhibitor LOXO-101 in pediatric patients with advanced solid or primary CNS tumors: study LOXO-TRK-15003; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Loxo Oncology. A phase 1/2 study of the oral TRK inhibitor LOXO-101 in pediatric patients with advanced solid or primary central nervous system tumors: study LOXO-TRK-15003; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

### **Gepoolte Studiendaten (LOXO-TRK-14001, NAVIGATE, SCOUT)**

Bayer. Gepoolte Studiendaten: study LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002, LOXO-TRK-15003; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Bayer. Larotrectinib: study LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002, LOXO-TRK-15003; CTD: summary of clinical efficacy [unveröffentlicht]. 2018.

Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018; 378(8): 731-739.

Loxo Oncology. Larotrectinib (LOXO-101): study LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002, LOXO-TRK-15003; statistical analysis plan; integrated summary of efficacy [unveröffentlicht]. 2017.

Loxo Oncology. Larotrectinib (LOXO-101): study LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002, LOXO-TRK-15003; statistical analysis plan; integrated summary of safety [unveröffentlicht]. 2017.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie und weicht damit von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ab. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf den Studienpool des pU, da er zur Ableitung des Zusatznutzen ausschließlich die Studien zu Larotrectinib heranzieht, die alle keinen Vergleichsarm beinhalten.

In seiner Begründung stützt sich der pU unter anderem auf die im Anwendungsgebiet enthaltene Formulierung, gemäß derer für die Patientinnen und Patienten keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen sollen. Aus Sicht des pU resultieren hieraus 2 Situationen, wobei er auf Ausführungen im EPAR verweist [7]. Zum einen, dass alle Standardtherapien ausgeschöpft bzw. keine Standardtherapien verfügbar sind. Aus Sicht des pU sei in diesem Fall BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie. Zum anderen, dass alternative Therapieoptionen mit geringer Aussicht auf einen klinisch relevanten Nutzen zur Verfügung stehen, hier sei aus Sicht des pU eine systemische Therapie die zweckmäßige Vergleichstherapie.

In der Fachinformation wird in Bezug auf den Zusatz „für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen“ auf den Abschnitt 4.4 der Fachinformation verwiesen, in dem die Bedeutung dieser Formulierung erläutert wird [3]. Dieser Abschnitt definiert die Situation der nicht zufriedenstellenden Therapieoption als solche, in der keine Therapieoptionen zur Verfügung stehen, für die ein klinischer Nutzen festgestellt wurde, oder wenn diese Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Auch in dem Falle, dass zwar Therapieoptionen zur Verfügung stehen, für diese aber kein klinischer Nutzen festgestellt wurde, ist BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Unabhängig von den Ausführungen in Abschnitt 4.4 der Fachinformation ist davon auszugehen, dass in einer Situation, in der für die jeweilige Patientin bzw. den jeweiligen Patienten festgestellt wurde, dass keine zufriedenstellende Therapieoption mehr zur Verfügung steht, diese Patientin bzw. Patient BSC erhält. Die Nutzenbewertung wird daher gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC durchgeführt.

### **2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

### **Fragestellung**

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzen von Larotrectinib im zugelassenen Anwendungsgebiet, wobei er auf die Fachinformation verweist [3]. Abweichend von der Festlegung durch den G-BA erachtet der pU eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie. Zum Arzneimittel führt der pU an, dass es sich bei Larotrectinib um das erste Tumorhistologie-unabhängig zugelassene Arzneimittel in Deutschland handle. Trotz der Seltenheit von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion habe Larotrectinib aufgrund rechtlicher Kriterien keinen Orphan-Drug Status erhalten, wobei Larotrectinib vor der Tumorhistologie-unabhängigen Zulassung für die Tumorentitäten Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, Schilddrüsenkarzinom und Gliom einen Orphan-Drug Status erhalten hatte [11-14].

Die in der oben genannten Fragestellung des pU mit Verweis auf die Fachinformation beschriebene Patientenpopulation ist sachgerecht. Die Abweichung von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht angemessen (siehe Abschnitt 2.7.1).

### **Einschlusskriterien**

Die Einschlusskriterien des pU sind sachgerecht, wobei er bei der Vergleichsintervention keine Einschlusskriterien definiert und stattdessen angibt, keine Einschränkungen vorzunehmen.

### **Endpunkte**

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.7.3.1 zu finden.

## **2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

### **2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.2.5.6, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Geprüft wurde die Studienliste des pU, die bibliografische Recherche, die Suche in Studienregistern sowie die Studienselektion. Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine RCTs zur Bewertung des Zusatznutzens von Larotrectinib identifiziert. Bei den identifizierten Studien zu Larotrectinib handelt es sich ausschließlich um nicht vergleichende Studien.

## **Weitere Untersuchungen**

### ***Larotrectinib***

Der pU hat zu Larotrectinib gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und weiteren Untersuchungen, durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Über die vom pU identifizierten Studien hinaus wurde keine weitere für die Fragestellung relevante Studie zu Larotrectinib identifiziert.

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

Abweichend von der Festlegung des G-BA wählt der pU eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.7.1). Im Dossier selber legt der pU keine Informationsbeschaffung zu der von ihm gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Stattdessen verweist er auf ein Dokument im Modul 5 [8], welches er selber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.3.2 und Abschnitt 2.7.3.2). Zu den in diesem Dokument aufgeführten Recherchen lässt sich übergreifend anmerken, dass die Suchstrategien in den bibliografischen Datenbanken je nach Tumorentität stark variieren. Während beispielsweise die Suchstrategie zum infantilen Fibrosarkom nur den Suchblock zur Indikation umfasst, werden beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom Suchblöcke zur Indikation, Interventionen und ein RCT-Studienfilter miteinander verknüpft. Es gibt Hinweise darauf, dass die Informationsbeschaffung zu den einzelnen Tumorentitäten aufgrund der nachfolgend beschriebenen Mängel nicht geeignet ist, die Vollständigkeit des Suchergebnisses entsprechend der in diesem Dokument angewandten Kriterien sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

- Die Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt. So hat der pU durch die Nutzung nicht validierter Filter die Suchen stark eingeschränkt. Beispielsweise werden bei der Recherche in MEDLINE zum Speicheldrüsenkrebs mehrere vom pU berücksichtigte Studien gar nicht mit dem verwendeten Studienfilter identifiziert (z. B. Airoidi 2001 [15], Airoidi 2017 [16]).
- Die Suchstrategien in Studienregistern wurden ebenfalls nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt. Bei der Suche in Studienregistern bleibt unklar, ob das Suchergebnis überhaupt hinsichtlich Studienergebnissen gesichtet wurde. Für manche Tumorentitäten erfolgte eine Einschränkung auf Phase 3 und 4 Studien, sowie laufende Studien. Für manche Tumorentitäten erfolgte zudem keine indikationsspezifische Suche in Studienregistern (z. B. zum nicht kleinzelligen Lungenkarzinom), sondern nur eine Suche nach NTRK.

Hinzu kommt, dass auch auf Ebene der Selektion mittels der für diese Informationsbeschaffung festgelegten Einschlusskriterien potenziell relevante Studien ausgeschlossen wurden. Gemäß

diesen Kriterien hätte der pU beispielsweise zu Speicheldrüsenkrebs unter anderem die beiden Studien Gilbert 2006 [17] und Gedlicka 2002 [18] einschließen müssen, die im entsprechenden Studienpool zu im EPAR berichteten Vergleichsdaten enthalten sind.

Zudem erfüllt diese Informationsbeschaffung auch nicht die Dossieranforderung, dass das Datum der Recherche nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung maßgeblichen Zeitpunkt liegen soll. Weiterhin entspricht die Dokumentation der Informationsbeschaffung nicht den Vorgaben der Dossievorlage. So sind die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente nicht gelistet. Zudem fehlen die Volltexte sowie die RIS-Dateien aller durch die bibliografische Literaturrecherche sowie durch die Registerrecherche identifizierten Literaturstellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet.

### **2.7.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung zieht der pU selber nur die 3 Zulassungsstudien zu Larotrectinib heran. In Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.6 zu indirekten Vergleichen erläutert der pU, dass ein direkter oder adjustierter indirekter Vergleich nicht durchgeführt werden konnte, da es sich bei den Studien zu Larotrectinib jeweils um nicht vergleichende Studien handelt. Der pU gibt daher an, eine umfangreiche systematische Informationsbeschaffung zu historischen Vergleichsstudien durchgeführt zu haben, um Ergebnisse zu relevanten Endpunkten unter der Therapie mit Larotrectinib denen etablierter Behandlungsmethoden gegenüberzustellen. Hierzu führt der pU weiter aus, dass ein solcher Vergleich nur bei ausreichender Ähnlichkeit der Populationen sinnvoll sei, und er sich daher auf Tumorphistologien mit bekannt hoher NTRK-Genfusionsinzidenz beschränke, die zudem mit einer ausreichend hohen Patientenzahl ( $N \geq 10$ ) in den Larotrectinib-Studien vertreten seien. Diese beiden Kriterien würden nur auf das infantile Fibrosarkom, sowie das Speicheldrüsenkarzinom zutreffen. Der pU gibt weiter an, dass er auf eine Durchführung eines historischen Vergleichs jedoch letztendlich aus methodischen Gründen verzichtet, da beim infantilen Fibrosarkom eine ausreichende Vergleichbarkeit der Populationen nicht gegeben wäre und beim Speicheldrüsenkarzinom die Datenlage in den historischen Vergleichsstudien zu heterogen gewesen sei. Der pU legt keine Unterlagen vor, die seine Einschätzung zur fehlenden Vergleichbarkeit der Populationen oder zur heterogenen Datenlage dokumentieren und nachvollziehbar machen.

Der pU gibt an, die Beschreibung der Informationsbeschaffung zu historischen Vergleichsstudien und eine tabellarische Extraktion der einzelnen Studienergebnisse in einem zusammenfassenden Bericht als Referenz dem Dossier beigelegt zu haben [8]. Dieser Bericht enthalte eine Informationsbeschaffung zu historischen Vergleichsstudien für alle

Tumorentitäten, und zwar unabhängig von einer NTRK-Genfusionsinzidenz, da diese Informationsbeschaffung – zwecks besserer Einschätzung der Wirksamkeit von Larotrectinib – für das zentrale Zulassungsverfahren durchgeführt worden sei (zur Einschätzung der Informationsbeschaffung siehe Abschnitt 2.7.3.1).

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden abweichend vom pU die vorhandenen Vergleichsdaten (siehe Abschnitt 2.3.2) betrachtet, um die Interpretation der unter Larotrectinib erzielten Ergebnisse getrennt nach Tumorentität zu unterstützen. Unabhängig von der prognostischen Relevanz einer NTRK-Genfusion für die jeweilige Tumorentität wurden alle Tumorentitäten betrachtet, zu denen in den Larotrectinib-Studien verfügbare Ergebnisse zum relevanten Datenschnitt (siehe Abschnitt 2.3.1.2) vorlagen.

#### **2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine direkten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Larotrectinib herangezogen.

#### **2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Larotrectinib herangezogen.

#### **2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Larotrectinib herangezogen.

#### **2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)**

##### **2.7.7.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der betrachteten Studien zu Larotrectinib befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

##### **Studiendesign**

Der pU gibt an, dass das Design und die Methodik der von ihm für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien mithilfe des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14), sowie des CONSORT-Flow-Charts beschrieben und im Anhang 4 E dargestellt wird. Weiter gibt er an die Kriterien, die auf nicht randomisierte, nicht-vergleichende Studien nicht zutreffen, entsprechend gekennzeichnet zu haben. Diese Angabe ist korrekt.

## Population

Eine gepoolte Auswertung der 3 Studien zu Larotrectinib war in keinem der Studienprotokolle vorgesehen, sondern wurde erst nachträglich im statistischen Analyseplan (SAP) für die gepoolte Analyse festgelegt. Dieser SAP wurde zeitlich gesehen nach der 1. Interimsanalyse vom 17.07.2017 (siehe Abschnitt 2.3.1.2), jedoch vor Datenbankschluss erstellt. Je nach Studie waren entsprechend den Angaben in den Studienprotokollen ursprünglich andere Auswertungspopulationen vorgesehen.

In der NAVIGATE-Studie sollte die Full-Analysis-Set (FAS)-Population aus allen Patientinnen und Patienten bestehen, die mindestens 1 Dosis Larotrectinib erhalten hatten und bei denen mindestens 1 radiologische Krankheitsbeurteilung nach Studienbeginn durchgeführt worden war, wobei in diese Studie nur Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion eingeschlossen wurden. In den Studien 14001 und SCOUT sollte die FAS-Population aus allen Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion bestehen, die mindestens 1 Dosis Larotrectinib erhalten haben und zusätzlich eine messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß RECIST oder Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) aufwiesen. In der ePAS2-Auswertungspopulation, die der pU heranzieht, wurde die Auswertung weiter eingeschränkt auf Patientinnen und Patienten für die eine IRC-Bewertung vorlag. In den Studienprotokollen war eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit IRC-Bewertung nicht in der Auswertungspopulation an sich vorgesehen, sondern nur bei der Analyse von Endpunkten zum Tumoransprechen.

In der ePAS2-Auswertungspopulation sind zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zu diesem Zeitpunkt zwar mit der Behandlung begonnen hatten, aber für die noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe Tabelle 14). Angaben zur Anzahl der darin enthaltenen Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität liegen nicht vor. Gemäß SAP für die gepoolte Analyse sollte zudem ergänzend einer Ergebnisdarstellung für Patientinnen und Patienten ohne messbare Läsion zu Studienbeginn erfolgen, die in der ePAS2-Auswertungspopulation ebenfalls nicht enthalten sind. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 traf dieses Kriterium auf insgesamt 7 Patientinnen und Patienten zu (siehe Tabelle 14). Angaben getrennt nach Tumorentität liegen nicht vor.

Tabelle 14: In der ePAS2-Auswertungspopulation nicht berücksichtigte Patientinnen und Patienten

<b>Datenschnitt: 30.07.2018</b>	
Alle Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion, die mindestens 1 Dosis Larotrectinib erhalten haben	N = 137
<b>Zusammensetzung</b>	
▪ ePAS2	n = 93
▪ Patientinnen und Patienten ohne vorhandene IRC-Bewertung (vom pU SAS1-no IRC/SAS1C genannt)	n = 28
▪ Patientinnen und Patienten, deren Läsion zu Studienbeginn nicht messbar war (vom pU SAS2 genannt)	n = 7
▪ Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor (vom pU SAS3 genannt)	n = 9
ePAS 2: Extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; n: Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAS: Supplementary Analysis Set; ZNS: Zentrales Nervensystem	

Während die Beschränkung einer Auswertungspopulation auf Patientinnen und Patienten mit IRC-Bewertung für Endpunkte, die sich auf eine Bildgebung des Tumors beziehen, gegebenenfalls sinnvoll ist, ist es nicht sachgerecht die Population für die Auswertung der Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu UEs in dieser Art und Weise einzuschränken. In der Auswertung dieser Endpunkte sollten alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden. Eine solche Auswertung legt der pU (entgegen der Studienplanung) nicht vor, da er im Dossier lediglich Auswertungen der Populationen ePAS2 und SAS3 zum Datenschnitt vom 30.07.2018 präsentiert. Für die Endpunkte zu den UEs präsentiert der pU zwar Ergebnisse zu allen Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion, die mindestens 1 Dosis Larotrectinib erhalten haben, jedoch nicht getrennt nach Tumorentität.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Zur Übertragbarkeit führt der pU zu den Larotrectinib-Studien an, dass an den Studien NAVIGATE und SCOUT auch deutsche Zentren beteiligt waren. Weiterhin beschreibt er zusammenfassend die demografischen und klinischen Charakteristika, die von ihm zur Nutzenbewertung herangezogenen Tumorphistologie-unabhängig gepoolten ePAS2-Auswertungspopulation. Hierzu führt der pU aus, dass derzeit keine Daten zu Patientinnen und Patienten mit Tumoren mit NTRK-Genfusion in Deutschland vorlägen, die einen Vergleich zu der in den Larotrectinib-Studien eingeschlossenen Population erlauben würde. Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

Abweichend vom pU erfolgt die Betrachtung der in die Larotrectinib-Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Bezogen auf die einzelnen Tumorentitäten wäre es grundsätzlich möglich die Übertragbarkeit auf den

deutschen Versorgungskontext zu adressieren, beispielsweise auch vor dem Hintergrund der prognostischen Relevanz einer NTRK-Genfusion. Hierauf geht der pU jedoch nicht ein.

### **2.7.7.2 Verzerrungspotenzial**

In den Abschnitten 4.3.2.3.2.2 und 4.3.2.3.3.1 adressiert der pU einzelne Aspekte zum endpunktübergreifenden und endpunktspezifischem Verzerrungspotenzial wie Verblindung und ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da es sich bei den vorliegenden Studien jedoch nicht um vergleichende, randomisierte Studien handelt und keine Effektschätzungen zum Vergleich von Larotrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, nimmt der pU keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vor. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

### **2.7.7.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3.3) des Dossiers.

#### **2.7.7.3.1 Berücksichtigte Endpunkte**

##### **Mortalität**

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In den Studien zu Larotrectinib war das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeitraum zwischen der 1. Dosis Larotrectinib und Tod jedweder Ursache.

Gemäß SAP zu den gepoolten Analysen sollte ergänzend zu den Auswertungen zum Gesamtüberleben eine Übersicht zu Folgetherapien erstellt werden. Diese liegt jedoch weder für die ePAS2-Auswertungspopulation gesamt, noch getrennt nach Tumorentität vor.

##### **Morbidität**

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Gemäß dem SAP für die gepoolte Analyse ist der Endpunkt PFS operationalisiert als Zeitraum zwischen der 1. Dosis Larotrectinib bis zur dokumentierten Progression der Erkrankung oder Tod jedweder Ursache.

Die Feststellung der Krankheitsprogression in den Larotrectinib-Studien erfolgte mithilfe bildgebender Verfahren adaptiert nach den RECIST-Kriterien Version 1.1 [19] und für Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor adaptiert nach den RANO-Kriterien [20].

Der pU schätzt das PFS aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden Verschlechterung der Krankheitssymptomatik und psychosozialer Belastungen als patientenrelevant ein. Er beschreibt, dass eine gesteigerte Angst vor einer Progression sich

negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten auswirken könne, durch eine Verschlechterung des emotionalen und sozialen Wohlbefindens [21].

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die Beurteilung der Progression für den Endpunkt PFS beruht ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und nicht auf einer von den Patientinnen und Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts zielt primär auf Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ab. Sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch Symptomatik wurden in den Studien zu Larotrectinib als eigenständige Endpunkte erfasst.

Zusammenfassend wird das PFS in der vorliegenden Operationalisierung daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Intraindividuelle Vergleich des PFS anhand des Growth Modulation Index (GMI): nicht eingeschlossen

Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse zum intraindividuellen Vergleich anhand des PFS vor. Hierzu gibt der pU an, den GMI zu verwenden [22]. Hierbei wird die Zeit bis zur Krankheitsprogression unter der letzten vorherigen systemischen anti-Tumorthherapie (TTP-1) mit der Zeit bis zur Krankheitsprogression unter Larotrectinib (PFS<sub>Laro</sub>) verglichen:  $GMI_{Laro} = PFS_{Laro} / TTP-1$ . In der primären Analyse berücksichtigt der pU nur Patientinnen und Patienten, die  $\geq 1$  systemische Vortherapie zur Behandlung von Metastasen erhalten haben. In diese Auswertung gehen 53 (57 %) der 93 Patientinnen und Patienten der ePAS2-Auswertungspopulation ein. In einer Sensitivitätsanalyse schließt der pU alle Patientinnen und Patienten mit systemischer Vortherapie ein, unabhängig davon, ob diese zur Behandlung einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung oder von Metastasen angewandt wurde. In diese Auswertung gehen 72 (77 %) der 93 Patientinnen und Patienten der ePAS2-Auswertungspopulation ein. Patientinnen und Patienten ohne systemische Vortherapie (23 %) gehen in keine der Analysen ein.

Gemäß pU fungiert in der GMI-Analyse jeder Patient als seine eigene Kontrolle. Der pU erläutert, dass unter einem natürlichen Krankheitsverlauf erwartet wird, dass unter der n-ten Therapie die Zeit bis zur Progression kürzer als unter der vorhergehenden (n-1)-ten Therapie ist. D. h., wenn unter der nachfolgenden Therapie, hier Larotrectinib, die Zeit bis zur Progression länger ist als unter der vorangehenden Therapie, so könne man gemäß pU davon ausgehen, dass Larotrectinib einen Effekt auf den natürlichen Krankheitsverlauf des Tumors hat. Für die Analyse des GMI gibt der pU an, eine deskriptive Auswertung anhand der Schwellenwert 1,0 und 1,33 [22], sowie eine zusätzliche Analyse anhand der Schwellenwerte 2,0 und 5,0 durchzuführen. Für alle Patientinnen und Patienten sollte aufgrund der nachfolgend erhaltenen Behandlung mit Larotrectinib angenommen werden, dass sie einen Progress unter der Vortherapie hatten. Die Ergebnisse zum Schwellenwert von 5,0 führt der pU in den dramatischen Effekten an, die er anhand der gepoolten ePAS2-Auswertungspopulation ableitet. Demzufolge wurde unter Larotrectinib in der primären Auswertung das PFS bei 30,2 % der Patientinnen und Patienten um einen Faktor  $\geq 5$  im Vergleich zur letzten systemischen

Vortherapie verlängert. In dieser Auswertung wurden nur solche Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die bereits eine systemische Vortherapie zur Behandlung im metastasierten Stadium erhalten hatten. Werden die 19 Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenem Stadium auch in die Analyse eingeschlossen, so zeigen 26 % der Patientinnen und Patienten mit systemischer Vortherapie ein um den Faktor  $\geq 5$  verlängertes PFS unter Larotrectinib. Die nach Tumorentitäten getrennte Darstellung des GMI zeigt, dass lediglich 3 (Weichteilsarkom [n = 11], gastrointestinaler Stromatumor [n = 5], Pankreaskarzinom [n = 1]) der insgesamt 13 in die Analyse eingeschlossenen Tumorentitäten einen medianen GMI von  $\geq 5$  zeigen. Zu der 1 Patientin bzw. Patient mit kongenitalem mesoblastischen Nephrom liegen keine Ergebnisse zum GMI vor. Bei Patientinnen und Patienten mit Knochensarkom (n = 1), Appendixkarzinom (n = 1) und Mammakarzinom (n = 1) lag der GMI im Median unter 1, sodass die Zeit bis zum Progress unter Larotrectinib kürzer war, als unter der letzten systemischen Vortherapie.

Im Hinblick auf die Patientenrelevanz des intraindividuellen Vergleichs anhand des PFS wird auf die Einschätzung zum PFS verwiesen. Unabhängig davon war ein intraindividueller Vergleich anhand des Endpunkts PFS im SAP zu den gepoolten Analysen nicht vorgesehen. Lediglich in der Studie NAVIGATE war ein Vergleich der Dauer bis zur Progression unter Larotrectinib mit der Dauer bis zur Progression unter der letzten systemischen Therapie als sekundärer Endpunkt vorgesehen. Ein Schwellenwert war jedoch nicht definiert.

Unabhängig von der Patientenrelevanz sind folgende Punkte zum GMI anzumerken. Die grundlegende Annahme zum GMI ist, dass die Dauer bis zu nächsten Progression mit zunehmender Therapielinie kürzer wird. Der pU legt keine Daten vor, die eine Einschätzung dieser Annahme ermöglichen. Weiterhin wurden in den Auswertungen zum intraindividuellen Vergleich für alle Patientinnen und Patienten angenommen, dass sie einen Progress unter der Vortherapie hatten. Der pU basiert seine Analysen auf dieser Annahme, obwohl Daten zum tatsächlichen Abbruchgrund (Progress, Toxizität etc.) der letzten systemischen Vortherapie vorliegen müssten. Zu Studienbeginn sollte im Fallberichtsbogen für jede Patientin bzw. Patienten notiert werden warum die vorangegangene Therapie abgebrochen worden war. Aus dem Interimsstudienbericht zur Studie NAVIGATE zum Datenschnitt vom 17.07.2017 geht hervor, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine Progression bezogen auf die letzte systemische Vortherapie aufwiesen, je nach Kohorte/Tumorentität zwischen 33 % und 100 % variierte. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit dokumentiertem Progress auf die letzte systemische Vortherapie zum Datenschnitt vom 30.07.2018 anhand der gepoolten ePAS2-Auswertungspopulation oder getrennt nach Tumorentität liegen nicht vor. Es ist somit davon auszugehen, dass der pU den Anteil an Patientinnen und Patienten mit Progression unter der letzten systemischen Vortherapie überschätzt. Des Weiteren sollten für die GMI-Analyse die Art und Frequenz der PFS-Erhebungen sowohl zwischen den Therapielinien (PFS<sub>Laro</sub> und TTP<sub>-1</sub>) als auch den Patientinnen und Patienten vergleichbar sein [23]. Während dies für die Erhebung des PFS<sub>Laro</sub> innerhalb der 3 vorliegenden Studien gewährleistet ist, ist unklar inwieweit dies auch für das retrospektiv erfasste TTP<sub>-1</sub> gilt.

- Gesamtansprechrates (ORR): nicht eingeschlossen

Im SAP für die gepoolte Analyse war das Gesamtansprechen definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder einem bestätigten vollständigen Ansprechen (CR) als bestem Ansprechen auf die Therapie entsprechend der oben genannten RECIST- bzw. RANO-Kriterien. Ein bestätigtes Ansprechen lag vor, wenn das Ergebnis nach  $\geq 28$  Tagen erneut bestätigt wurde. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Resektion durchgeführt wurde, und bei denen danach keine lebenden Tumorzellen mehr nachgewiesen wurden, sowie gemäß pathologischem Bericht negative Resektionsränder vorlagen, wurden als Patientinnen und Patienten mit vollständigem Ansprechen durch Resektion (sCR) gewertet. Die primäre Analyse sollte auf Grundlage der IRC-Bewertung basieren, die sekundäre Analyse auf Grundlage der Einschätzung durch die jeweilige Prüferin bzw. den jeweiligen Prüfer.

Der pU gibt an, dass das Ansprechen auf die Therapie ein gängiger Endpunkt in onkologischen Studien, insbesondere bei Basket-Studien sei [24] und dass die EMA den Endpunkt ORR als primären Endpunkt für 1-armige Phase I / II-Studien vorschlägt [25]. Der Endpunkt ORR bietet in Basket-Studien den Vorteil, dass er unsensibler gegenüber Effektmodifikationen sei, die durch die Heterogenität der Studienpopulation verursacht werden [26]. Weitere Argumente zur Patientenrelevanz dieses Endpunkts führt der pU nicht an.

Der Endpunkt Gesamtansprechen wird in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen. Zur fehlenden Patientenrelevanz dieses Endpunktes gelten grundsätzlich die zum PFS aufgeführten Argumente. Der vom pU angeführte Vorteil des Endpunkts ORR bei heterogenen Studienpopulationen in Basket-Studien, ist bei einer Betrachtung der Patientenpopulation getrennt nach Tumorhistologie, sowie sie in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Bewertung des Zusatznutzens als sinnvoll erachtet wurde (siehe Abschnitt 2.3.1.2), wenig aussagekräftig. In der Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [25] der EMA wird ausgeführt, dass ORR als primärer Endpunkt in Phase II-Studien verwendet werden kann, wobei auf Defizite des Endpunkts im Hinblick auf Patientenselektion verwiesen wird. Durch den Endpunkt seien Studien ohne Kontrollarm vor einem explorativen Hintergrund interpretierbar, wobei generell der Einschluss eines Kontrollarms zu bevorzugen ist [25]. In konfirmativen Studien hingegen empfiehlt die Leitlinie PFS und Gesamtüberleben als primäre Endpunkte.

In den dramatischen Effekten, die der pU zugunsten von Larotrectinib ableitet führt der pU Ergebnisse zur CR separat an: 16 Patientinnen und Patienten, d. h. jeder sechste, habe eine Vollremission erzielt, darunter 6 Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 systemischen Vortherapien. Der pU äußert sich nicht dazu, inwiefern das Vorliegen einer Vollremission / CR gegebenenfalls mit einem verlängerten Gesamtüberleben oder Verbesserungen in anderen patientenrelevanten Endpunkten einhergeht.

- Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Gesamtansprechens, bestes Gesamtansprechen, Zeit bis zum besten Ansprechen und Krankheitskontrollrate: nicht eingeschlossen

Im SAP für die gepoolte Analyse war die Zeit bis zum Ansprechen definiert als der Zeitraum zwischen dem Erhalt der 1. Dosis Larotrectinib und dem 1. dokumentierten Ansprechen (CR oder PR), welches nachfolgend bestätigt wurde.

Die Dauer des Gesamtansprechens war definiert als Zeitraum zwischen Beginn einer bestätigten CR oder PR bis zur Krankheitsprogression oder Tod jedweder Ursache.

Das beste Gesamtansprechen war nicht als eigener Endpunkt definiert, sondern sollte lediglich deskriptiv unter dem Endpunkt ORR beschrieben werden. Dabei sollte die Anzahl und der Anteil der Patientinnen und Patienten entsprechend der Kategorien für das beste Gesamtansprechen (CR, PR, stabile Erkrankung, Progress, keine Evaluation möglich) aufgeführt werden.

Die Zeit bis zum besten Ansprechen war definiert als Zeitraum zwischen dem Erhalt der 1. Dosis Larotrectinib und der 1. dokumentierten CR (falls das beste Ansprechen der Patientinnen und Patienten CR war) oder PR (falls das beste Ansprechen der Patientinnen und Patienten PR war), die nachfolgend bestätigt wurde.

Die Krankheitskontrollrate sollte anhand des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem besten Ansprechen in Form einer CR, PR oder stabilen Erkrankung  $\geq 16$  Wochen berechnet werden.

Die genannten Endpunkte zum Ansprechen auf die Therapie werden in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen. Zur fehlenden Patientenrelevanz dieser Endpunkte gelten wie beim ORR grundsätzlich die zum PFS aufgeführten Argumente.

### **Patientenberichtete Endpunkte zur Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Übergeordnete Beschreibung vorliegender Mängel in der Ergebnispräsentation des pU zu den patientenberichteten Endpunkten***

Auch für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist aus den in Abschnitt 2.3.1.2 genannten Gründen eine Betrachtung nach Tumorentität notwendig. So besteht z. B. auch für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine Heterogenität der Prognosen oder der Verlauf unter BSC kann sich abhängig von der Tumorentität unterscheiden. Der pU legt im Dossier keine Auswertungen nach Tumorentität vor (weder für die präspezifizierten Analysen zum Verlauf der mittleren Veränderung noch für die vom pU post-hoc durchgeführten Auswertungen, siehe unten).

In den Studien war als Auswertung zu den patientenberichteten Endpunkten die deskriptive Darstellung des jeweiligen Gesamtscores, sowie der mittleren Veränderung gegenüber

Studienbeginn zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten präspezifiziert. Diese Auswertung legt der pU vor, zieht sie mit einer Ausnahme aber selbst nicht für die Beschreibung des Zusatznutzens heran. Wie oben beschrieben, kann diese Analyse wegen der fehlenden Auswertung nach Tumorentität nicht herangezogen werden.

Statt der präspezifizierten Analysen zieht der pU post-hoc definierte Auswertungen zur besten Veränderung gegenüber Studienbeginn bzw. zu Responderanalysen heran. Die Darstellung der post-hoc Analysen ist selektiv und dadurch unvollständig. So legt der pU Ergebnisse nur zu einzelnen Instrumenten, innerhalb der Instrumente teilweise nur zu einzelnen Skalen, sowie zu einzelnen Teilpopulationen vor (siehe Tabelle 15).

Zusammenfassend sind die Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte nicht geeignet.

Tabelle 15: Übersicht zu vom pU präsentierten post-hoc Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten

<b>Datenschnitt 30.07.2018</b>	<b>Vom pU vorgelegte Auswertungen anhand der ePAS2-Population</b>	
<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	Beste Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Responderanalysen <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>		
Erwachsene		
Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	ja	nein
Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)	ja	ja
Kinder und Jugendliche		
≥ 3 Jahre		
Schmerz, erhoben über Wong-Baker FACES Pain Rating Scale	nein	nein
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Erwachsene		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	ja	nein
EORTC QLQ-C30 Skala globaler Gesundheitsstatus	ja	ja
Kinder und Jugendliche		
< 2 Jahre		
PedsQL Infant Scale	ja	nein
≥ 2 Jahre		
PedsQL Generic Core Scale	ja	ja
a. für das jeweils angewandte Responsekriterium siehe die Ausführungen in den entsprechenden Textstellen zu den einzelnen Endpunkten		
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; ePAS2: Extended Primary Analysis Set 2; EQ-5D VAS: European Quality of Life-5 Dimensions; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; VAS: visuelle Analogskala		

### ***Beschreibung der patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität***

- Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) und Wong-Baker FACES Pain Rating Scale: eingeschlossen, getrennt nach Tumorhistologie liegen jedoch keine Auswertungen vor

In der Studie NAVIGATE wurde die Symptomatik bei erwachsenen Patientinnen und Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 Version 3.0 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 erhebt mittels 30 Fragen sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten [27]. Das Instrument besteht aus Funktionsskalen, Symptomskalen, einer Skala globaler Gesundheitsstatus sowie einer Skala finanzielle Schwierigkeiten. Die Symptomskalen beinhalten: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö. Die beschriebenen Symptome werden jeweils auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) hinsichtlich ihrer Ausprägung bewertet. Zur Auswertung werden die Ergebnisse in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer transformierten Skala bedeuten bei den Symptomskalen eine schlechtere Symptomatik [28]. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet.

In der Studie SCOUT sollte Schmerz mittels der Wong-Baker FACES Pain Rating Scale bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten  $\geq 3$  Jahre erhoben werden. Die Wong-Bakers FACES Pain Rating Scale ist eine Schmerzskala, die den Schmerz anhand von Gesichtern klassifiziert [29]. Die Skala reicht von einem fröhlichen Gesicht (0 = kein Schmerz) bis zu einem weinenden Gesicht (10 = schlimmster Schmerz). Der pU legt keine Daten zur Validität des Instruments Wong-Baker FACES Pain Rating Scale vor.

Der pU zieht für die Beschreibung des Zusatznutzens zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 die post-hoc definierte Auswertung über die Zeit bis zur besten Veränderung gegenüber Studienbeginn heran. Zu der Wong-Baker FACES Pain Rating Scale präsentiert der pU deskriptive Auswertungen zu allen Zyklen für pädiatrische Patientinnen und Patienten  $\geq 3$  Jahre. Ergebnisse legt der pU jeweils anhand der Tumorhistologie-unabhängig gepoolten ePAS2-Population vor.

In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom pU eine Betrachtung der Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität. Der pU legt jedoch weder zur Symptomatik erhoben über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 noch zu dem Instrument Wong-Baker FACES Pain Rating Scale Auswertungen getrennt nach Tumorentität vor. Darüber hinaus weisen die vom pU zu patientenberichteten Endpunkten präsentierten Auswertungen verschiedene Mängel auf (siehe Beginn des Abschnitts zu patientenberichteten Endpunkten). Auf Basis der Ergebnisse sind keine Aussagen zu einem Zusatznutzen möglich.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen, getrennt nach Tumorhistologie liegen jedoch keine Auswertungen vor

In der Studie NAVIGATE wurde der Gesundheitszustand bei erwachsenen Patientinnen und Patienten ( $\geq 18$  Jahre) über den EQ-5D anhand einer VAS von 0 bis 100 erhoben, auf welcher die Patientin bzw. der Patient die Frage hinsichtlich ihres bzw. seines Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [30].

Der pU zieht für die Beschreibung des Zusatznutzens zur VAS des EQ-5D die post-hoc definierten Auswertungen über die Zeit bis zur besten Veränderung gegenüber Studienbeginn, über die Zeit bis zur Verbesserung / Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, sowie zur Dauer der Verbesserung heran. Für die Relevanz der Veränderung um 10 Punkte verweist der pU auf die Publikationen Cocks 2012 [31] und Osoba 1998 [32]. Ergebnisse legt der pU jeweils anhand der Tumorhistologie-unabhängig gepoolten ePAS2-Population vor.

In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom pU eine Betrachtung der Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität. Der pU legt jedoch keine Auswertungen getrennt nach Tumorentität vor. Darüber hinaus weisen die vom pU zu patientenberichteten Endpunkten präsentierten Auswertungen verschiedene Mängel auf (siehe Beginn des Abschnitts zu patientenberichteten Endpunkten). Auf Basis der Ergebnisse sind keine Aussagen zu einem Zusatznutzen möglich.

### ***Beschreibung der patientenberichteten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus):  
eingeschlossen, getrennt nach Tumorhistologie liegen jedoch keine Auswertungen vor

In der Studie NAVIGATE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei erwachsenen Patientinnen und Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mittels des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 erhoben [27]. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beinhaltet der EORTC QLQ-C30 die Skalen zum globalen Gesundheitsstatus, zur körperlichen Funktion, Rollenfunktion, emotionalen Funktion, kognitiven Funktion und sozialen Funktion. Die einzelnen Items der Funktionsskalen werden jeweils auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) hinsichtlich ihrer Ausprägung bewertet, die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus von 1 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“). Zur Auswertung werden die Ergebnisse in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer transformierten Skala bedeuten eine bessere Funktion bzw. höhere Lebensqualität [28]. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet.

Der pU zieht für die Beschreibung des Zusatznutzens zu der Skala globaler Gesundheitsstatus, sowie für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 die post-hoc definierte Auswertung über die Zeit bis zur besten Veränderung gegenüber Studienbeginn heran. Für die Skala globaler Gesundheitsstatus zieht der pU zusätzlich post-hoc definierte Auswertungen über die Zeit bis zur Verbesserung / Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, sowie zur Dauer der Verbesserung heran. Für die Relevanz der Veränderung um 10 Punkte verweist der pU auf die Publikationen

Cocks 2012 [31] und Osoba 1998 [32]. Ergebnisse legt der pU jeweils anhand der Tumorhistologie-unabhängig gepoolten ePAS2-Population vor.

In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom pU eine Betrachtung der Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität. Der pU legt jedoch keine Auswertungen getrennt nach Tumorentität vor. Darüber hinaus weisen die vom pU zu patientenberichteten Endpunkten präsentierten Auswertungen verschiedene Mängel auf (siehe Beginn des Abschnitts zu patientenberichteten Endpunkten). Auf Basis der Ergebnisse sind keine Aussagen zu einem Zusatznutzen möglich.

- PedsQL 4.0 Generic Core Scale und PedsQL Infant Scale: eingeschlossen, getrennt nach Tumorhistologie liegen jedoch keine Auswertungen vor

In der Studie SCOUT wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten anhand des PedsQL 4.0 Generic Core Scale für Patientinnen und Patienten in einem Alter von  $\geq 25$  Monate bis  $\leq 17$  Jahre, und anhand des PedsQL Infant Scale für Patientinnen und Patienten in einem Alter von  $\leq 24$  Monaten erhoben. In der Studie NAVIGATE wurde für pädiatrische Patientinnen und Patienten nur der PedsQL 4.0 Generic Core Scale verwendet, da in diese Studie pädiatrische Patientinnen und Patienten erst ab einem Alter von 12 Jahren eingeschlossen wurden.

Der PedsQL 4.0 Generic Core Scale ist ein generischer, validierter Fragebogen zur Selbstbestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen [33,34]. Der PedsQL 4.0 liegt in für 4 Altersgruppen adaptierten Versionen vor. Zusätzlich gibt es für jede Altersgruppe einen zugehörigen Elternfragebogen. Der PedsQL 4.0 umfasst 23 Items und bildet die gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die Dimensionen körperliche Funktion (8 Items), emotionale Funktion (5 Items), soziale Funktion (5 Items) sowie schulische Funktion (5 Items) ab. Die Items werden anhand einer Likkertskala mit 5 Optionen beantwortet. Die Werte werden in eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen. Neben dem Gesamtscore können alternativ aus den emotionalen, sozialen und schulischen Funktionsdomänen ein psychosozialer Gesundheits-score und aus der körperlichen Funktionsdimension ein physischer Gesundheitsscore berechnet werden.

Der PedsQL Infant Scale liegt in für 2 Altersgruppen adaptierten Versionen vor (1-12 Monate und 13-24 Monate) und erhebt die Einschätzung der Eltern zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ihres Säuglings [35]. Der PedsQL Infant Scale in der Version für Säuglinge im Alter von 1-12 Monaten umfasst 36 Items und bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Dimensionen körperliche Funktion (6 Items), körperliche Symptome (10 Items), emotionale Funktion (12 Items), soziale Funktion (4 Items) sowie kognitive Funktion (4 Items) ab. Der PedsQL Infant Scale in der Version für Säuglinge im Alter von 13-24 Monaten umfasst 45 Items und bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Dimensionen körperliche Funktion (9 Items), körperliche Symptome (10 Items), emotionale Funktion (12 Items), soziale Funktion (5 Items) sowie kognitive Funktion (9 Items) ab. Die Auswertung wird analog zum

PedsQL 4.0 Generic Core Scale durchgeführt, wobei der physische Gesundheitsscore neben der körperlichen Funktionsdomäne auch aus der körperlichen Symptomdomäne berechnet wird. Der pU legt keine Daten zur Validität des Instruments PedsQL Infant Scale vor.

Der pU zieht für die Beschreibung des Zusatznutzens zum PedsQL getrennt nach Alter (< 2 Jahre und  $\geq 2$  Jahre) die post-hoc definierte Auswertung zur besten Veränderung gegenüber Studienbeginn heran. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 2$  Jahre zieht der pU zusätzlich post-hoc definierte Auswertungen über die Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung um  $\geq 4,5$  Punkte, sowie zur Dauer der Verbesserung heran. Ergebnisse legt der pU jeweils anhand der Tumorhistologie-unabhängig gepoolten ePAS2-Population vor. Für die Relevanz der Veränderung um 4,5 Punkte verweist der pU auf die Publikation Varni 2007 [36]. Bei dem vom pU als Minimal important Difference (MID) herangezogenen Responsekriterium (Änderung um 4,5 Punkte) handelt es sich nicht um eine validierte MID. In Bezug auf die MID verweist die vom pU referenzierte Publikation Varni 2007 [36] auf die Publikation Varni 2003 [33]. Aus dieser geht hervor, dass das vom pU angewendete Responsekriterium auf einer einmaligen Erhebung in einer Querschnittsstudie basiert und daher nicht geeignet ist die patientenrelevante Veränderung des Scores über den Verlauf einer Studie zu bestimmen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom pU eine Betrachtung der Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Der pU legt jedoch keine Auswertungen getrennt nach Tumorentität vor. Darüber hinaus weisen die vom pU zu patientenberichteten Endpunkten präsentierten Auswertungen verschiedene Mängel auf (siehe Beginn des Abschnitts zu patientenberichteten Endpunkten).

Im Gegensatz zur Auswertungspopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, besteht die pädiatrische Auswertungspopulation zum Großteil aus Patientinnen und Patienten mit Weichteilsarkom sowie infantilem Fibrosarkom. Aufgrund dessen könnte die Heterogenität der Prognosen bedingt durch das Vorliegen unterschiedlicher Tumorentitäten in der pädiatrischen Auswertungspopulation geringer sein als bei den Erwachsenen. Unter dieser Annahme wurden die präspezifizierten Analysen der Verläufe der mittleren Veränderung seit Studienbeginn der PedsQL Infant Scale (< 2 Jahre) bzw. der PedsQL Generic Core Scale ( $\geq 2$  Jahre) betrachtet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.9.3, sowie Anhang 4-G in Modul 4A).

Im Vergleich zu den Ergebnissen bei den Erwachsenen zeigen sich bei den pädiatrischen Patientinnen und Patienten  $\geq 2$  Jahre in den einzelnen Skalen – mit Ausnahme der Skala schulische Funktion – über den Beobachtungszeitraum positive mittlere Veränderungen seit Studienbeginn. Bei den Patientinnen und Patienten < 2 Jahre sind die Änderungen geringer als bei denen  $\geq 2$  Jahre, bei negativen Ergebnissen für die Skala zur kognitiven Funktion. Dabei haben die Ergebnisse für beide Altersgruppen große Standardfehler. Insgesamt zeigen sich keine eindeutigen Verbesserungen oder Verschlechterungen im Vergleich zu Studienbeginn. Eine Aussage zum Zusatznutzen ist nicht möglich.

## **Nebenwirkungen**

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt, wo Angaben getrennt nach Tumorentität vorlagen

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt, wo Angaben getrennt nach Tumorentität vorlagen. Angaben zu häufig aufgetretenen UEs in den einzelnen Tumorentitäten finden sich in Anhang E.

- SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4), Abbruch wegen UEs: eingeschlossen, jedoch liegen getrennt nach Tumorentität nicht für alle Tumorentitäten Ergebnisse vor

Der pU legt Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis anhand Tumorhistologie-unabhängig gepoolter Auswertungspopulationen, sowie für Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor (vom pU SAS3-Population genannt) vor. Zusätzlich legt der pU Ergebnisse zu den oben genannten Endpunkten eingeschränkt auf Ereignisse, die von der Prüferin bzw. dem Prüfer als therapiebezogen gewertet wurden, vor. Auswertungen über die Zeit bis zum Ereignis legt der pU nicht vor.

Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität betrachtet. Ergebnisse zu SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad 3-4) und Abbruch wegen UEs liegen nicht für alle Tumorentitäten vor (siehe Tabelle 12). Eine Auflistung der aufgetretenen SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad 3-4) getrennt nach Tumorentität, sofern Ergebnisse verfügbar waren, findet sich in Anhang E. Zu den aufgetretenen UEs, die zu einem Therapieabbruch geführt haben liegen keine Angaben getrennt nach Tumorentität vor. Unabhängig von den vorliegenden Ergebnissen zu Larotrectinib liegen keine relevanten Vergleichsdaten zu Nebenwirkungen vor (siehe Abschnitt 2.4.3). Therapiebedingte UEs/SUEs/schwere UEs nach Einschätzung des Prüferztes werden in die Nutzenbewertung nicht eingeschlossen, da die Einstufung als therapiebedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird.

## **Spezifische UEs**

Der pU legt Auswertungen anhand Tumorhistologie-unabhängig gepoolter Auswertungspopulationen zu UEs von speziellem Interesse vor. Hierbei berücksichtigt er zum einen neurologische UEs, zusammengesetzt aus folgenden bevorzugten Begriffen (PT) des medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA, Version 18.1): Schwindelgefühl, Parästhesie, Angst, Gangstörung, periphere sensorische Neuropathie und periphere Neuropathie. Zusätzlich betrachtet der pU nachfolgend weitere PTs als UEs von besonderem Interesse: Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Neutropenie, Leukopenie, Alkalische Phosphatase erhöht.

Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität betrachtet. Ergebnisse zu spezifischen UEs getrennt nach Tumorentität liegen nicht vor.

### **2.7.7.3.2 Studienergebnisse**

Das Anwendungsgebiet von Larotrectinib ist heterogen und umfasst verschiedene Tumorentitäten und damit einhergehend Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Prognosen. In den vom pU präsentierten Unterlagen liegt jedoch keine vollständige nach Tumorentitäten getrennte Darstellung der Daten vor. Effektschätzungen zum Vergleich von Larotrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC stehen weder für eine nach Tumorentität getrennte Betrachtung, noch für die vom pU gepoolte Studienpopulation zur Verfügung. Die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht möglich.

Dennoch wurden zur Unterstützung der Interpretation der Daten zu Larotrectinib die vorhandenen Vergleichsdaten betrachtet (siehe die Abschnitte 2.3.2 und 2.4.3). Hierbei konnte für keine der Tumorentitäten ein hinreichend großer Effekt bei einem der patientenrelevanten Endpunkte angenommen werden, der nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnte.

### **2.7.7.3.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

#### **Methodik und Subgruppenmerkmale**

Abweichend vom pU werden die Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität betrachtet. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den einzelnen Tumorentitäten ist so gering, dass die Durchführung von Subgruppenanalysen als nicht sinnvoll erachtet wird. Dementsprechend wird die Auswahl des pU nicht kommentiert.

## **2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)**

### **2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass die Nutzenbewertung auf 1-armigen Studien basiert, für die aufgrund des fehlenden Kontrollarms auf Studienebene generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen ist. Der pU verweist jedoch darauf, dass im vorliegenden Fall bei der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise folgende Besonderheiten im Anwendungsgebiet zu berücksichtigen seien. So handele es sich bei Larotrectinib um das 1. Tumorhistologie-unabhängig zugelassene Arzneimittel in Deutschland, dessen Anwendungsgebiet eine Krankheitssituation umfasst, bei der keine zufriedenstellende Therapie verfügbar ist, sodass es sich um eine Patientenpopulation von besonders hohem Bedarf handle. Trotz der geringen

Inzidenz an NTRK-Genfusion habe Larotrectinib für die Tumorhistologie-unabhängige Indikation keinen Orphan-Drug-Status erhalten, obwohl Larotrectinib vor seiner Zulassung für einige der Tumorhistologien im Anwendungsgebiet einen Orphan-Drug-Status erhalten hatte [11-14]. Die Zulassung von Larotrectinib sei sowohl durch die Food and Drug Administration (FDA) als auch durch die EMA auf Grundlage der herangezogenen 1-armigen Phase I/ II-Studien erfolgt, ein Basket-Studiendesign sei adäquat in der vorliegenden Situation. Des Weiteren geht der pU auf die Validität der von ihm herangezogenen Endpunkte ein. Aus Sicht des pU sei daher aufgrund der vorliegenden Datenbasis ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abzuleiten.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden abweichend vom Vorgehen des pU die Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität betrachtet und unter Larotrectinib erzielte Ergebnisse, sofern möglich, unter Berücksichtigung vorliegender Vergleichsdaten (siehe die Abschnitte 2.3.2 und 2.4.3) interpretiert. Die vom pU vorgenommene Tumorhistologie-unabhängige Betrachtung ohne Berücksichtigung vorliegender Vergleichsdaten erscheint in der vorliegenden Situation nicht sachgerecht. In Bezug auf die Beurteilung der Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte wird auf das entsprechende Kapitel in dieser Nutzenbewertung verwiesen (siehe Abschnitt 2.7.7.3.1).

#### **2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU geht an dieser Stelle noch mal auf die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten ein und gibt an, sich primär auf die ePAS2-Auswertungspopulation zum Datenschnitt vom 30.07.2018 zu beziehen und Auswertungen anhand des Datenschnitts vom 19.02.2019 supportiv zu betrachten. Den Ergebnissen zur Gesamtpopulation fügt der pU jeweils Fallbeispiele an, die die Ergebnisse unterstreichen sollen. In der Gesamtschau sind aus Sicht des pU folgende Effekte als dramatisch einzuordnen:

- Das mediane Überleben in diesem schwerstkranken Kollektiv wurde erst im letzten Datenschnitt erreicht und beträgt 44,4 Monate.
- Im intraindividuellen Vergleich wurde das PFS bei 30,2% der Patienten um mindestens das 5-fache im Vergleich zur letzten systemischen Vortherapie verlängert ( $GMI \geq 5$ ).
- 16 Patienten, d. h. jeder sechste, erzielten eine Vollremission, darunter 6 Patienten mit mindestens 3 systemischen Vortherapien.

- Fallstudien belegen eindrucksvoll die Rückbildung entstellender oder funktionseinschränkender Tumormassen sowie die damit verbundene Verbesserung der Symptomatik.
- 22 pädiatrische Patientinnen und Patienten wurden identifiziert, für die beim Einschluss in die Studie keine Heilungsmöglichkeit außer einer Amputation oder entstellenden Operation bestand. Bei keinem dieser Patienten musste schließlich eine Amputation durchgeführt werden.

Weiterhin hätten sich in der Erhebung der Lebensqualität und der Symptomatik eine klinisch relevante Verbesserung über die Zeit gezeigt und Larotrectinib zeige hinsichtlich der Nebenwirkungen eine gute Verträglichkeit.

Der pU leitet insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Abweichend vom Vorgehen des pU werden die Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität betrachtet. Effektschätzungen zum Vergleich von Larotrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC stehen weder für eine nach Tumorentität getrennte Betrachtung, noch für die vom pU gepoolte Studienpopulation zur Verfügung. Die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht möglich. Dennoch wurden zur Unterstützung der Interpretation der Daten zu Larotrectinib die vorhandenen Vergleichsdaten betrachtet (siehe die Abschnitte 2.3.2 und 2.4.3). Hierbei konnte für keine der Tumorentitäten ein hinreichend großer Effekt bei einem der patientenrelevanten Endpunkte angenommen werden, der nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnte.

Die vom pU angeführten Vorteile zum intraindividuellen Vergleich basierend auf PFS und im Hinblick auf eine erzielte Vollremission sind bereits in Abschnitt 2.7.7.3.1 in den jeweiligen Abschnitten zum PFS bzw. ORR kommentiert.

Die weiteren Argumente, wie die Rückbildung entstellender oder funktionseinschränkender Tumormassen, sowie die Vermeidung / Verzögerung von Resektionen, die zu schwerer Morbidität führen würden, sind bereits in Abschnitt 2.4 adressiert.

## **2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)**

### **2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Larotrectinib eingesetzt.

### **2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Larotrectinib herangezogen.

Zu den unter weitere Untersuchungen herangezogenen Studien zu Larotrectinib gibt der pU an, dass es sich jeweils um nicht-vergleichende Studien handelt, sodass keine adjustierten-indirekten Vergleiche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden können. Aus Sicht des pU stellen die gepoolten Studienergebnisse zu Larotrectinib die beste verfügbare Evidenz dar.

Abweichend vom Vorgehen des pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität betrachtet und vorliegende Vergleichsdaten berücksichtigt, um die Interpretation der unter Larotrectinib erzielten Ergebnisse zu unterstützen.

### **2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

### **2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.7.3.1 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die NTRK-Genfusionen und solide Tumore mit NTRK-Genfusion nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Larotrectinib [3] als erwachsene und pädiatrische Patientinnen und 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.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der therapeutische Bedarf lässt sich laut pU insbesondere am zugelassenen Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 3.1.1) herleiten. Er gibt an, dass bislang keine Möglichkeiten zur zielgerichteten Behandlung von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion zugelassen bzw. etabliert sind.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Sein Vorgehen entspricht der folgenden kürzeren Darstellung:

###### **Patientinnen und Patienten mit einer NTRK-Genfusion in Deutschland**

Für die untere Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten zieht der pU eine Zusammenfassung von NTRK-Inzidenzen bei verschiedenen Tumortypen heran. Dieser Zusammenfassung entnimmt der pU für das Jahr 2018 eine geschätzte Inzidenz der NTRK-Genfusion von ca. 1,04 pro 100 000 Einwohner in Europa [37].

Für die obere Grenze gibt der pU eine 5-Jahres-Prävalenz der NTRK-Genfusion von ca. 1,3 pro 100 000 Einwohner an, die anhand einer Literaturrecherche errechnet werden könne (ohne Quellenangabe).

Die Multiplikation der Inzidenz bzw. der 5-Jahres-Prävalenz mit der geschätzten Einwohnerzahl Deutschlands am 31.12.2018 (83 019 200 Personen [38]) ergibt eine Anzahl von 860 bis 1075 Patientinnen und Patienten mit einer NTRK-Genfusion in Deutschland.

### **Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren und einer NTRK-Genfusion in Deutschland**

Der pU operationalisiert das Vorliegen von lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren näherungsweise über die Stadien III bzw. IV gemäß Union for International Cancer Control (UICC).

Für die untere Grenze ermittelt der pU einen Anteil von ca. 52 % im Stadium III oder IV zum Zeitpunkt der Diagnose. Für diesen Anteil ermittelt der pU zunächst separat je Tumortyp den jeweiligen prozentualen Anteil im Stadium III oder IV an allen inzidenten Fällen des gleichen Tumortyps. Anschließend bildet der pU das ungewichtete Mittel über die prozentualen Anteilswerte. Als Quelle für die Angaben je Tumortyp nennt der pU das Surveillance-Epidemiology-and-End-Results-Krebsstatistikreview über die Jahre 1975 bis 2015 [39].

Für die obere Grenze ermittelt der pU auf Basis der gleichen Quelle [39] einen Anteil von ca. 81 % im Stadium III oder IV, der sich auf die geschätzte Anzahl prävalenter Patientinnen und Patienten (siehe Schritt 1) bezieht. Auch dieser Anteil stellt das ungewichtete Mittel über verschiedene Tumortypen dar und bezieht sich laut pU auf die rezidivierende Erkrankung innerhalb der Stadien III bzw. IV.

Die Multiplikation der oben genannten Anteilswerte mit den Patientenzahlen aus Schritt 1 ergibt eine geschätzte Anzahl von 447 bis 873 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren und einer NTRK-Genfusion in Deutschland.

### **Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren und einer *nachgewiesenen* NTRK-Genfusion in Deutschland**

Der pU gibt an, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation hänge auch von den erwarteten Testraten ab. Er multipliziert daher die Anzahlen aus Schritt 2 mit einer Testrate von 5 % (für die untere Grenze) bzw. 30 % (für die obere Grenze). Diese Testraten basieren auf internen Analysen des pU (ohne weitere Quellenangaben).

Der pU schätzt somit eine Anzahl von 22 bis 262 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren und einer *nachgewiesenen* NTRK-Genfusion in Deutschland.

### **Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU nimmt an, dass alle Patientinnen und Patienten, die positiv auf eine NTRK-Genfusion getestet wurden, anhand bisheriger Therapieoptionen nur unzufriedenstellend behandelt werden können. Somit nimmt er keine weitere Eingrenzung der Zielpopulation vor.

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,7 % [38,40] schätzt der pU eine Anzahl von 20 bis 230 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Das genaue Vorgehen zur Ermittlung der 5-Jahres-Prävalenz sowie der Inzidenz der NTRK-Genfusion bleibt bei unsicherer Datenlage teilweise unklar. Unabhängig von diesen Aspekten besteht Unsicherheit zur vom pU angegebenen Anzahl der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren und einer NTRK-Genfusion in Deutschland. Maßgebliche Gründe hierfür sind

- eine unklare Übertragbarkeit der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der NTRK-Genfusion auf den deutschen Versorgungskontext, da beide insbesondere auf nicht deutschen Daten und Testverfahren unterschiedlicher Güte basieren, und
- die Annahme, dass für Tumortypen ohne Angaben keine NTRK-Genfusionen vorliegen, und
- eine unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten zu den Stadien III und IV auf den deutschen Versorgungskontext, da sich die Angaben auf Patientinnen und Patienten in den USA beziehen, und
- die Anwendung von Anteilswerten auf die geschätzte Anzahl aller prävalenten Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion, obwohl sich die Anteilswerte laut pU ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit rezidivierender Erkrankung beziehen, sowie
- die Berechnung ungewichteter Mittelwerte, wodurch die unterschiedliche Häufigkeit der Tumortypen unberücksichtigt bleibt.

Es ist zu beachten, dass der pU im vorletzten Schritt zusätzlich eine Testrate veranschlagt und die GKV-Zielpopulation erheblich einschränkt auf Patientinnen und Patienten mit *nachgewiesener* NTRK-Genfusion. Diese Einschränkung ist nicht vorzunehmen, da die GKV-Zielpopulation auch Patientinnen und Patienten umfasst, deren vorhandene NTRK-Genfusion *bisher* noch nicht nachgewiesen wurde.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht davon aus, dass hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz von soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion innerhalb der nächsten 5 Jahre wesentliche Änderungen nicht zu erwarten sind.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 16 in Verbindung mit Tabelle 17.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der pU liefert Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten für Larotrectinib, die in der vorliegenden Dossierbewertung dargestellt und kommentiert werden.

Zur vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC liefert der pU keine Angaben. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

Der pU liefert Angaben zu der von ihm als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes (siehe hierzu auch Abschnitt 2.7.1). Diese werden weder dargestellt noch kommentiert.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zum Behandlungsmodus von Larotrectinib entsprechen der Fachinformation [3].

Der pU geht von 365 Behandlungstagen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr aus. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [3] und in diesem Fall gemäß Dossievorlage die Behandlung grundsätzlich für 1 Jahr anzusetzen ist, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen für Erwachsene sowie für die obere Grenze bei Kindern und Jugendlichen der Fachinformation von Larotrectinib [3]. In beiden Fällen beträgt der Verbrauch pro Patientin bzw. Patient 100 mg 2-mal täglich.

Da sich bei Kindern und Jugendlichen – abgesehen von der maximalen Dosis von 100 mg 2-mal täglich für die obere Grenze (siehe oben) – der Verbrauch nach der Körperoberfläche (KOF) richtet [3], berechnet der pU eine untere Grenze der KOF. Hierzu zieht er Angaben des Robert Koch-Instituts aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [41] heran. Auf Basis der niedrigsten darin angegebenen Körperlänge (Perzentile 3 bei neugeborenen Mädchen: 47,2 cm) und dem niedrigsten darin angegebenen Körpergewicht (Perzentile 3 bei neugeborenen Mädchen: 2,6 kg) nimmt der pU für die untere Grenze eine KOF von 0,18 m<sup>2</sup> an. Auf Basis der Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF [3] berechnet der pU eine untere Grenze des Jahresverbrauchs von 13,14 g. Dies entspricht gerundet 7 Flaschen (zu je 2 g) pro Jahr. Dabei vernachlässigt der pU die maximale Haltbarkeit von 30 Tagen je Flasche

nach Anbruch [3]. Bei Berücksichtigung der Haltbarkeit liegt die untere Grenze des Verbrauchs bei mindestens 12 Flaschen pro Jahr. Somit unterschätzt der pU für Kinder und Jugendliche die untere Grenze des Verbrauchs pro Jahr.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Larotrectinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2019 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU veranschlagt keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Er begründet dies damit, dass sie sich nicht regelhaft zwischen Larotrectinib und weiteren zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren angewandten Therapien unterscheiden. Es ist zu beachten, dass laut Fachinformation die Leberfunktion regelmäßig während der Behandlung zu überprüfen ist.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Larotrectinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 43 727,53 € bis 231 131,23 € für Kinder und Jugendliche und 231 131,23 € für Erwachsene. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Für Kinder und Jugendliche ist die untere Grenze (43 727,53 €) wegen der Vernachlässigung des haltbarkeitsbedingten Verwurfs (siehe Abschnitt 3.2.2) unterschätzt. Die obere Grenze sowie die Angabe für Erwachsene (in beiden Fällen 231 131,23 €) basieren auf der Aufrundung auf ganze Anzahlen an Flaschen pro Jahr. Wird die Aufrundung nicht vorgenommen, so ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten.

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass unter den kontrollierten Bedingungen der klinischen Studien Abbruchraten von 5 % beobachtet wurden. Außerdem nimmt er – wie schon bei der Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.1.3) – hinsichtlich der NTRK-Genfusion eine Testrate von 5 % bis 30 % an. Er weist darauf hin, dass sich die Versorgungsanteile erhöhen können, wenn die Testraten zunehmen.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren und einer NTRK-Genfusion in Deutschland ist unsicher.

Der pU schränkt die GKV-Zielpopulation erheblich ein auf Patientinnen und Patienten, deren NTRK-Genfusion mit einer Testung nachgewiesen wurde. Diese Einschränkung ist nicht

vorzunehmen, da die GKV-Zielpopulation auch Patientinnen und Patienten umfasst, deren vorhandene NTRK-Genfusion *bisher* noch nicht nachgewiesen wurde.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Für Kinder und Jugendliche ist die untere Grenze unterschätzt. Für die obere Grenze sowie für Erwachsene ergeben sich niedrigere Jahrestherapiekosten, wenn nicht auf ganze Anzahlen an Flaschen pro Jahr aufgerundet wird.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Larotrectinib als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und 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.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 16 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 16: Larotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion <sup>b</sup> , 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	BSC <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die betrachteten Studien zu Larotrectinib sind noch laufend, sodass Patientinnen und Patienten weiterhin eingeschlossen werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018, der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet wurde, lagen nur Angaben zu Patientinnen und Patienten mit folgenden Tumorentitäten vor: Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, infantiles Fibrosarkom, Schilddrüsenkarzinom, primärer ZNS-Tumor, Lungenkarzinom, Melanom, Kolorektalkarzinom, gastrointestinaler Stromatumor, Knochensarkom, Gallengangskarzinom, kongenitales mesoblastisches Nephrom, Appendixkarzinom, Mammakarzinom, Pankreaskarzinom. Teilweise sind in den genannten Tumorentitäten nur einzelne Patientinnen und Patienten enthalten (siehe Tabelle 9).</p> <p>c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Larotrectinib	erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und</li> <li>▪ für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.</li> </ul>	20–230	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren und einer NTRK-Genfusion in Deutschland ist unsicher.  Der pU schränkt die GKV-Zielpopulation erheblich ein auf Patientinnen und Patienten, deren NTRK-Genfusion mit einer Testung nachgewiesen wurde. Diese Einschränkung ist nicht vorzunehmen, da die GKV-Zielpopulation auch Patientinnen und Patienten umfasst, deren vorhandene NTRK-Genfusion <i>bisher</i> noch nicht nachgewiesen wurde.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a)</sup> )	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Larotrectinib	erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und</li> <li>▪ für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.</li> </ul>	Teilpopulation <sup>b</sup> Kinder und Jugendliche: 43 727,53–231 131,23 Erwachsene: 231 131,23	Für Kinder und Jugendliche ist die untere Grenze mangels Berücksichtigung von haltbarkeitsbedingtem Verwurf unterschätzt. Für die obere Grenze sowie für Erwachsene ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten, wenn nicht auf ganze Anzahlen an Flaschen pro Jahr aufgerundet wird. Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Best supportive Care		keine Angaben	Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

a. Angaben des pU zu patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des Arztes werden weder dargestellt noch kommentiert, da sie nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.  
 b. Angaben des pU. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.  
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

##### „Dosierung und Art der Anwendung

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

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

### Dosierung

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

*Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen basiert auf der KOF. Die empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen beträgt 100 mg/m<sup>2</sup> Larotrectinib zweimal täglich (maximal 100 mg pro Dosis), bis zur Krankheitsprogression oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.*

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

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

### Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen:

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

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

Tabelle 1-19: Empfohlene Dosisanpassungen für Larotrectinib bei Nebenwirkungen

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

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

### ***Gegenanzeigen***

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

### ***Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***

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

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. BAYER. VITRAKVI 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 07.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Marchio 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; 30(9): 1417-1427.
5. Orbach D, Rey A, Cecchetto G, Oberlin O, Casanova M, Thebaud E et al. Infantile fibrosarcoma: management based on the European experience. *J Clin Oncol* 2010; 28(2): 318-323.
6. 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.
7. European Medicines Agency. Vitrakvi: European public assessment report [online]. 25.07.2019 [Zugriff: 06.12.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitrakvi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitrakvi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
8. Xcenda, AmerisourceBergen. Systematic literature review to support larotrectinib in solid tumors harboring neurotrophic tyrosine receptor kinases (NTRK) gene fusions: final report (2019 update) [unveröffentlicht]. 2019.
9. Bayer. Larotrectinib: study LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002, LOXO-TRK-15003; CTD: summary of clinical efficacy [unveröffentlicht]. 2018.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).

11. 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-hydroxypyrrrolidine-1-carboxamide hydrogen sulfate for the treatment of soft tissue sarcoma [online]. [Zugriff: 10.09.2019]. URL: [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](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).
12. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Larotrectinib for the treatment of salivary gland cancer [online]. [Zugriff: 10.09.2019]. URL: [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](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).
13. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Larotrectinib for the treatment of glioma [online]. [Zugriff: 10.09.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2097-public-summary-opinion-orphan-designation-larotrectinib-treatment-glioma\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2097-public-summary-opinion-orphan-designation-larotrectinib-treatment-glioma_en.pdf).
14. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Larotrectinib for treatment of papillary thyroid cancer [online]. [Zugriff: 10.09.2019]. URL: [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](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).
15. Airoidi M, Gabriele AM, Gabriele P, Pedani F, Marchionatti S, Succo G et al. Concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in parotid gland undifferentiated carcinoma. *Tumori* 2001; 87(1): 14-17.
16. Airoidi M, Garzaro M, Pedani F, Ostellino O, Succo G, Riva G et al. Cisplatin+vinorelbine treatment of recurrent or metastatic salivary gland malignancies (RMSGM): a final report on 60 cases. *Am J Clin Oncol* 2017; 40(1): 86-90.
17. Gilbert J, Li Y, Pinto HA, Jennings T, Kies MS, Silverman P et al. Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck* 2006; 28(3): 197-204.
18. Gedlicka C, Schüll B, Formanek M, Kornfehl J, Burian M, Knerer B et al. Mitoxantrone and cisplatin in recurrent and/or metastatic salivary gland malignancies. *Anticancer Drugs* 2002; 13: 491-495.
19. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-247.
20. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1963-1972.
21. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. *Recent Results Cancer Res* 2014; 197: 11-29.

22. Von Hoff DD. There are no bad anticancer agents, only bad clinical trial designs: twenty-first Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Clin Cancer Res* 1998; 4(5): 1079-1086.
23. Texier M, Rotolo F, Ducreux M, Bouche O, Pignon JP, Michiels S. Evaluation of treatment effect with paired failure times in a single-arm phase II trial in oncology. *Comput Math Methods Med* 2018; 2018: 1672176.
24. Redig AJ, Janne PA. Basket trials and the evolution of clinical trial design in an era of genomic medicine. *J Clin Oncol* 2015; 33(9): 975-977.
25. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. [Zugriff: 09.08.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf).
26. Hirakawa A, Asano J, Sato H, Teramukai S. Master protocol trials in oncology: review and new trial designs. *Contemp Clin Trials Commun* 2018; 12: 1-8.
27. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
28. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd edition). Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
29. Wong-Baker FACES Foundation. Wong-Baker FACES Pain Rating Scale: instructions for use [online]. [Zugriff: 06.12.2019]. URL: <https://wongbakerfaces.org/instructions-use>.
30. EuroQol Research Foundation. EQ-5D instruments [online]. 28.04.2017 [Zugriff: 19.11.2018]. URL: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments>.
31. Cocks K, King MT, Velikova G, De Castro G, Martyn St-James M, Fayers PM et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer* 2012; 48(11): 1713-1721.
32. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
33. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 2003; 3(6): 329-341.
34. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999; 37(2): 126-139.

35. Varni JW, Limbers CA, Neighbors K, Schulz K, Lieu JEC, Heffer RW et al. The PedsQL Infant Scales: feasibility, internal consistency reliability, and validity in healthy and ill infants. *Qual Life Res* 2011; 20: 45-55.
36. Varni JW, Limbers C, Burwinkle TM. Literature review: health-related quality of life measurement in pediatric oncology; hearing the voices of the children. *J Pediatr Psychol* 2007; 32(9): 1151-1163.
37. 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.
38. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Stand 31.12.2018 [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2018.html>.
39. Noone AM, Howlader 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/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/), based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
40. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2019 [Zugriff: 10.09.2019]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf).
41. 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) [online]. [Zugriff: 03.09.2019]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS\\_Referenzperzentile.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile).

## Anhang A – Charakterisierung der Auswertungspopulation ePAS2, sowie der Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor

Tabelle 19: Charakterisierung der Auswertungspopulation ePAS2, sowie der Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor – Larotrectinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Larotrectinib (30.07.2018)	
	ePAS2 N <sup>a</sup> = 93	primärer ZNS-Tumor N <sup>b</sup> = 9
LOXO-TRK-14001	8 (9)	0 (0)
NAVIGATE	58 (62)	4 (44)
SCOUT	27 (29)	5 (56)
Alterskategorie, n (%)		
Kleinkinder und Säuglinge (28 Tage – < 24 Monate)	12 (13)	0 (0)
Kinder (2 – < 12 Jahre)	13 (14)	4 (44)
Jugendliche (12 – < 18 Jahre)	3 (3)	2 (22)
Erwachsene	65 (70) <sup>c</sup>	3 (33) <sup>c</sup>
Geschlecht [w / m], %	47 / 53	44 / 56
Abstammung, n (%)		
weiß	65 (70)	8 (89)
asiatisch	4 (4)	0 (0)
schwarz	4 (4)	1 (11)
andere <sup>d</sup>	20 (22) <sup>c</sup>	0 (0)
ECOG-PS <sup>e</sup> , n (%)		
0	42 (45)	5 (56)
1	41 (44)	3 (33)
2	10 (11)	1 (11)
Primärdiagnose, n (%)		
Weichteilsarkom	21 (23)	–
Speicheldrüsenkarzinom	17 (18)	–
Infantiles Fibrosarkom	13 (14)	–
Schilddrüsenkarzinom	10 (11)	–
Lungenkarzinom	7 (8)	–
Melanom	7 (8)	–
Kolorektalkarzinom	6 (6)	–
Gastrointestinaler Stromatumor	4 (4)	–
Knochensarkom	2 (2)	–
Gallengangskarzinom	2 (2)	–
Appendixkarzinom	1 (1)	–
Mammakarzinom	1 (1)	–
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	1 (1)	–
Pankreaskarzinom	1 (1)	–

Tabelle 19: Charakterisierung der Auswertungspopulation ePAS2, sowie der Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor – Larotrectinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Larotrectinib (30.07.2018)	
	ePAS2 N <sup>a</sup> = 93	primärer ZNS-Tumor N <sup>b</sup> = 9
Krankheitsstadium bei initialer Diagnose, n (%)		
I	10 (11)	1 (11)
II	16 (17)	0 (0)
III	25 (27)	2 (22)
IV	25 (27)	2 (22)
unbekannt / nicht berichtet	17 (18)	4 (44)
Zeit seit initialer Diagnose [Jahre]		
MW (SD)	4,2 (5,7)	2,1 (1,5)
Median [Min; Max]	2,1 [0,02; 31,5]	1,8 [0,40; 5,5]
Krankheitsstatus zu Studienbeginn, n (%)		
lokal fortgeschritten	16 (17)	4 (44)
metastasiert	77 (83)	0 (0)
andere	0 (0)	5 (56)
vorhergehende Therapie, n (%)		
vorhergehende Krebsbehandlung	90 (97)	9 (100)
vorherige Operation	78 (84)	5 (56)
vorherige Radiotherapie	45 (48)	5 (56)
vorherige systemische Behandlung	72 (77)	9 (100)
0	21 (23)	0 (0)
1–2	46 (49)	8 (89)
≥ 3	26 (28)	1 (11)
Anzahl vorheriger systemischer Regime		
MW (SD)	1,8 (1,8)	1,7 (1,3)
Median [Min; Max]	1,0 [0; 10]	1,0 [1; 5]
Therapieabbruch, n (%)	40 (43)	3 (33)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

Tabelle 19: Charakterisierung der Auswertungspopulation ePAS2, sowie der Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor – Larotrectinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Larotrectinib (30.07.2018)	
	ePAS2 N <sup>a</sup> = 93	primärer ZNS-Tumor N <sup>b</sup> = 9
<p>a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor), auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von <math>\geq 1</math> Dosis Larotrectinib, <math>\geq 1</math> messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, für die eine IRC-Bewertung vorhanden war. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 lag eine IRC-Bewertung nur für Patientinnen und Patienten vor, die die Behandlung mit Larotrectinib vor oder am 19.02.2018 begonnen haben. Dadurch sind in der ePAS2-Auswertungspopulation 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 zwar mit der Behandlung begonnen hatten, für die aber noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitt 2.3.1.2 und 2.7.7.1).</p> <p>b. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor mit NTRK-Genfusion auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von <math>\geq 1</math> Dosis Larotrectinib, <math>\geq 1</math> messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. eigene Berechnung, umfasst die Kategorien: indigene Völker Amerikas und Alaskas, Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner, multiple Abstammung, andere und nicht berichtet</p> <p>e. In der Studie SCOUT erfolgte die Beurteilung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten beim Einschluss anhand des Karnofsky (<math>\geq 16</math> Jahre) oder des Lansky (<math>&lt; 16</math> Jahre) Performance Scores. Angaben hierzu liegen nicht vor.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ePAS 2: Extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>		

**Anhang B – Angaben zum Verlauf der Larotrectinib-Studien**

Tabelle 20: Angaben zum Verlauf der Larotrectinib-Studien

Dauer Studienphase Endpunktkategorie	ePAS2	Primärer ZNS-Tumor
<b>Datenschnitt 30.07.2018</b>	N <sup>a</sup> = 93	N <sup>b</sup> = 9
Behandlungsdauer [Monate]		
Mittelwert (SD)	13,5 (9,6)	4,9 (2,9)
Median [Min; Max]	12,1 [0,7; 40,7]	4,5 [0,0; 9,2]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Median [Q1; Q3]	16,7 [9,3; 23,0]	4,6 [3,7; 8,1]
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor), auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von <math>\geq 1</math> Dosis Larotrectinib, <math>\geq 1</math> messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, für die eine IRC-Bewertung vorhanden war. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 lag eine IRC-Bewertung nur für Patientinnen und Patienten vor, die die Behandlung mit Larotrectinib vor oder am 19.02.2018 begonnen haben. Dadurch sind in der ePAS2-Auswertungspopulation 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 zwar mit der Behandlung begonnen hatten, für die aber noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitt 2.3.1.2 und 2.7.7.1).</p> <p>b. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor mit NTRK-Genfusion auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von <math>\geq 1</math> Dosis Larotrectinib, <math>\geq 1</math> messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt.</p>		
<p>ePAS2: Extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; SD: Standardabweichung; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>		

## Anhang C – Vorliegende Vergleichsdaten

Tabelle 21: Vorhandene Vergleichsdaten, dem EPAR entnommen [7]

Tumour Site	Available Treatments (range of data across available publications)					Larotrectinib (ePAS2)		
	Treatment line	N	CR+PR (%)	PFS (months)	OS (months)	N	CR+PR (%)	PFS range (months)
Soft tissue sarcoma	First <sup>a</sup>	30-228	8 - 26	3.0-7.4	8-26.5	21	81	0.46 to 39.69+
	Second <sup>b</sup>	16-345	1.6 - 45.8	1.5-6.6	11.5-19.5			
Salivary gland carcinoma	First/ second <sup>c</sup>	8-45	0 - 60	2.1-64	4-35	17	88	0.72 to 35.58+
Infantile fibrosarcoma	Vincristine- dactinomycin <sup>d</sup>	56	71	NR	NR	13	92	3.22+ to 20.9+
Colorectal	First <sup>e</sup>	122-701	18 - 65.1	4.2 - 12.1	12 - 31.0	6	33	1.48+ to 11.2+
	Second <sup>f</sup>	109-650	3.3 - 35	2.6 - 14.2	10.0-21.5			
	Further <sup>g</sup>	111-534	0.4 - 22.9	1.5 - 4.1	5.0 - 10.4			
Thyroid cancer	Any <sup>h</sup>	2 - 231	0 - 64.8	1.6 - 61	3.0 - 35	10	70	0.92 to 31.38+
Gastrointestinal Stromal tumour	First (imatinib)	147-473	51.0 - 68.1	20.4 - 24.0	46.8 - 57	4	100	10.87+ to 21.75+
	Second (sunitib)	61- 207	7 - 13.0	5.5 - 7.8	24.6			
	Further (regorafenib)	34-133	4.5 - 11.8	4.8 - 10.0	NR			
Lung cancer (EGFR and ALK negative)	First <sup>i</sup>	88 - 290	9.9 - 22.7	3.1 - 5.5	6.4 - 14.3	7	71	1.81+ to 27.6+
	Second <sup>j</sup>	104 - 659	3 - 22.9	1.9 - 10.6	4.6 - 12.7			
Lung cancer (EGFR mutated)	Any <sup>k</sup>	75 - 723	23 - 72.5	2.2 - 16.0	6.9 - 24.5			
Lung cancer (ALK mutated)	Any <sup>l</sup>	83 - 189	20 - 82.9	1.6 - 25.7	16.7 - 26.0			
Malignant melanoma	First <sup>m</sup>	47 - 655	11 - 61	2.2 - 11.5	9.1 - 37.6	7	43	0.03+ to 24.84+
	Second <sup>n</sup>	133 - 272	10.6 - 31.7	2.86 - 4.7	10.1			
Malignant melanoma (BRAF mutated)	First <sup>o</sup>	63 - 338	5 - 69	1.5 - 12.3	10.3 - 25.1			
	Second <sup>p</sup>	23 - 132	10 - 57	3.0 - 6.8	10.0 - 15.9			

The different treatment options used for each histology type are shown in the following footnotes.

a Doxorubicin, Doxorubicin+Olaratumab, Doxorubicin+Ifosfamide, Gemcitabine+docetaxel, Gemcitabine, Paclitaxel. Paclitaxel both first and second line.

b Trabectedin, Dacarbazine, Pazopanib, Eribulin, Paclitaxel + bevacizumab, Paclitaxel.

c Paclitaxel, Gemcitabine, Epirubicin + Plat + 5FU, Cisplatin + vinorelbine first line, Cisplatin + vinorelbine second line, Mitoxantrone+Cisplatin, Plat + Gemcitabine, Cyclophosphamide, doxorubicin + cisplatin, Cisplatin + Imatinib, Cetuximab + Cis + 5FU

Pembrolizumab, Sorafenib, Dovitinib, Imatinib, Lapatinib, Sunitinib, Everolimus, Nelfinavir, Bortezomib, Gefitinib

d Limited data available from case series only

e IFL, fluorouracil, leucovorin, Irinotecan, FOLFOX, Oxiplatin + irinotecan, FOLFIRI, XELOX, FUOX, FOLFOXIRI, IFL + bevacizumab, FOLFIRI + bevacizumab, FOLFOXIRI + bevacizumab, FOLFOX/XELOX + bevacizumab, FOLFOX/XELOX, FOLFIRI + cetuximab, FOLFOX + panitumumab

f Capecitabine + irinotecan, FOLFIRI, FOLFOX, Fluoropyrimidines, Fluoropyrimidine+ irinotecan, Fluoropyrimidine + oxaliplatin, Oxaliplatin + bevacizumab, Bevacizumab, oxaliplatin + fluoropyrimidine

g Cetuximab, Cetuximab + irinotecan, Panitumumab, Regorafenib + best supportive care, Placebo + best supportive care, Trifluridine/tipiracil + best supportive care

h Doxorubicin, Doxorubicin + cisplatin, Sorafenib, Lenvatinib, Doxorubicin + cisplatin + bleomycin, Paclitaxel, Docetaxel, Axitinib, Lenvatinib, Dabrafenib + trametinib, Everolimus, Imatinib, Lenvatinib, Pazopanib, Sorafenib, Vandetanib, Vemurafenib, Fosbretabulin + paclitaxel + carboplatin, Paclitaxel + Efatutazone, Efatutazone

i Cisplatin +paclitaxel, Cisplatin + gemcitabine, Cisplatin + docetaxel, Carboplatin and paclitaxel, Vinorelbine, gemcitabine, Vinorelbine + gemcitabine, Docetaxel

j Pemetrexed, Docetaxel, Best supportive care, Nivolumab, Pembrolizumab, Ramucirumab + docetaxel, Nintedanib + docetaxel, Afatinib, Erlotinib

k Gefitinib, Carboplatin + paclitaxel, Docetaxel, Erlotinib, Cisplatin + docetaxel, Erlotinib and bevacizumab, Afatinib, Gefitinib, Cisplatin + Pemetrexed, Osimertinib mesylate

l Crizotinib, Pemetrexed, Docetaxel, Pemetrexed+ cisplatin, Pemetrexed + carboplatin, Alectinib, Ceritinib

m Pembrolizumab, Pembrolizumab + reduced dose ipilimumab, Nivolumab, Dacarbazine, Ipilimumab + dacarbazine, Ipilimumab, Novilumab + ipilimumab

n Nivolumab, Dacarbazine or paclitaxel + carboplatin, Ipilimumab

o Vemurafenib, Dacarbazine, Dabrafenib, Dacarbazine, Trametinib, Dacarbazine or paclitaxel, Vemurafenib, Vemurafenib + cobimetinib, Dabrafenib + trametinib

p Vemurafenib, Dabrafenib + trametinib

Abbreviations: 5-FU = fluorouracil; ALK = anaplastic lymphoma kinase; CR = complete response; EGFR = epidermal growth factor receptor; ePAS = extended primary analysis set; FOLFIRI = folinic acid (leucovorin calcium) + fluorouracil + irinotecan; FOLFOX = folinic acid (leucovorin calcium) + fluorouracil + oxaliplatin; FOLFOXIRI = folinic acid (leucovorin calcium) + fluorouracil + oxaliplatin + irinotecan; FUOX = fluorouracil and oxaliplatin; IFL = folinic acid (leucovorin calcium) + fluorouracil + irinotecan; NR = not reported; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; XELOX = capecitabine + oxaliplatin

Tabelle 22: Vorhandene Vergleichsdaten aus der Informationsbeschaffung des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben [8] (mehrseitige Tabelle)

Tumor Type	Treatment Line	N	ORR (%)	Median PFS (Months)	Median OS (Months)
Common tumor types					
NSCLC	Second	18-628	2.7-28.9	2.5-5.8	4.7-15.2
	Second or further	49-613	4.2-25.5	2.3-10.3	4.6-not reached
CRC	First or further	205	NR	NR	16.2-16.4
	Second	8-614	11-47.7	0.3-10.5	4-17

Tabelle 22: Vorhandene Vergleichsdaten aus der Informationsbeschaffung des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben [8] (mehrseitige Tabelle)

Tumor Type	Treatment Line	N	ORR (%)	Median PFS (Months)	Median OS (Months)
	Second or further	24–505	0–28	1.4–7.3	5–14.3
	Third	91–124	8–9	12.9–13.2	NR
	Third or further	57–534	0–13	1–4.8	5.3–11.4
	NR	33–534	43.6–67.5	3.8–8.6	5.2–9.9
Melanoma	First or further	47–555	4–39.9	2.7–6.6	11.5–not reached
	Second	NR	12–29	NR	NR
	Second or further	72–272	0–32	3.1–35 weeks	8.6–16.4
	NR	179–361	4–28	NR	11–14.7
Pancreatic cancer	Second	23–24	NR	3.9–4	2.3–9.1
	NR	10–11	NR	NR	5.2–7.2
<b>Less frequent tumor types</b>					
Thyroid cancer	First	12–75	21.4–61.1	1.6–11	6–56
	First or further	10–80	0–69	1.7–7.4	4.0–12
	Second or further	20–26	0	1.9	3.9–12.3
	NR	19–417	0.5–64.8	2.1–18.3	3.5–not reached
Gliomas	First or further	55–119	NR	NR	5.2–11.3
	Second	32–40	63	3.8–5.8	6.9
	Second or further	14–40	95.2	3–28	7–28.3
	Third or further	9–31	NR	2.9–12.4	12
	NR	20–61	25–53	NR	11–13.8
Biliary	First	41–206	50–81.4	3.7–8	7.7–11.7
STS <sup>b</sup>	First	12–48	17.2–44.4	NR	NR
	First or further	6–175	13.2–86	2.4–15.4	11–46.9
	Second or further	5	NR	6.5	8.9
	NR	7–103	0–66.7	1.92–not reached	9–not reached
GIST	First	19–22	NR	NR	49–not reached
	First or further	141–473	45	18–27.2	46.8–not reached
	Second	41–312	0–7	1.5–30	33 – 37
	Second or further	118–243	0–10	6–22.9 weeks	39–72.7 weeks
	Third or further	17–188	1.5–53	0.9–7.4	7.5–not reached
	NR	25–835	29.9–57.1	0.8–20	9.7–not reached
Bone sarcoma <sup>c</sup>	First	4–180	NR	4.7	5.8–18
	First or further	4–340	10–25.6	3.5–9.3 years	7–20
	Second	116	8	NR	NR
	NR	3–73	0–33	2–12.5	3–87
<b>Rare tumor types</b>					
Salivary gland	First	42	31	6	10
	First or further	57	70.2	8.9	39.7
	Second	18	5	3.5	4

Tabelle 22: Vorhandene Vergleichsdaten aus der Informationsbeschaffung des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben [8] (mehrseitige Tabelle)

Tumor Type	Treatment Line	N	ORR (%)	Median PFS (Months)	Median OS (Months)
	NR	5–42	0–100	5–7	8.5–18
Appendix	First	54–109	44–56	6.9	11.7–not reached
	First or further	11–54	NR	7.6	2.5 years
	Second	45	NR	2.8	NR
	NR	5–567	39–85	4–44.4	16–not reached
IFS/IM	First	6–20	71–83	NR	NR
	NR	8–9	88.9–93	NR	NR

<sup>a</sup> ORR, median PFS, or median OS efficacy data were not available for CMN and secretory breast carcinoma.

<sup>b</sup> STS includes inflammatory myofibroblastic tumor, myopericytoma, spindle cell sarcoma, and peripheral nerve sheath tumor.

<sup>c</sup> Bone sarcomas includes data for chondrosarcomas only.

Key: BSC – best supportive care; CMN – congenital mesoblastic nephroma; CRC – colorectal cancer; GIST – gastrointestinal stromal tumor; IFS – Infantile fibrosarcoma; IM – infantile myofibromatosis; N – number; NR – not reported; NSCLC – non-small cell lung cancer; *NTRK* – neurotrophic tyrosine receptor kinase; ORR – overall response rate; OS – overall survival; PFS – progression-free survival; STS – soft tissue sarcoma.

Tabelle 23: Vorhandene Vergleichsdaten aus der Informationsbeschaffung des pU zu SUEs [8] (mehrseitige Tabelle)

Tumor Type	Treatment Line	N	Patients With Any SAE (%)	Patients With Treatment-Related SAEs (%)
<b>Common tumor types</b>				
NSCLC	Second	17–628	23.5–52	4.7–24
	Second or further	107–613	<5–67	1–54
CRC	First or further	203	NR	79–94
	Second	43–614	7–83.5	62–79
	Second or further	90–505	36–79	14–54
	Third or further	57–534	9–69	15–54
	NR	33–83	32.5–42.4	NR
Melanoma	First or further	47–555	1	10.1–37
	Second or further	71–272	36.1–53.5	1–34
	NR	179–181	NR	13–26
<b>Less frequent tumor types</b>				
Thyroid	First	26–56	NR	7.7–28.6
	First or further	11–80	0–29	13–37.3
	Second or further	26	NR	4–35
	NR	18–417	22.9–100	6.1–30.3
Biliary	First	12–206	68.8–75	NR
STS <sup>b</sup>	First	14–34	NR	26.5–28.6
	First or further	14–29	71	5–57
	NR	11–12	8.3–9	NR
GIST	First	70	NR	70
	First or further	147–473	37–38	21–63
	Second	312	NR	5–20

Tabelle 23: Vorhandene Vergleichsdaten aus der Informationsbeschaffung des pU zu SUEs [8] (mehrsseitige Tabelle)

Tumor Type	Treatment Line	N	Patients With Any SAE (%)	Patients With Treatment-Related SAEs (%)
	Third or further	17–199	18–49	0–83
	NR	20–50	16–40	NR
<b>Bone sarcoma<sup>c</sup></b>	NR	3–73	11–100	NR
<b>Rare tumor types</b>				
<b>Salivary gland</b>	First	42	NR	4–24
	First and further	57	89.5	4–60
	Second	18	NR	11–33
	NR	16–42	NR	6–16
<b>Appendix</b>	NR	17–155	12–39	1.3–22

<sup>a</sup> SAE and treatment-related SAE safety data were not reported for the following tumor types: pancreatic, gliomas, IFS/IM, CMN, and secretory breast carcinoma.

<sup>b</sup> STS includes inflammatory myofibroblastic tumor, myopericytoma, spindle cell sarcoma, and peripheral nerve sheath tumor.

<sup>c</sup> Bone sarcomas include data for chondrosarcomas only.

Key: BSC – best supportive care; CMN – congenital mesoblastic nephroma; CRC – colorectal cancer; GIST – gastrointestinal stromal tumor; IFS – Infantile fibrosarcoma; IM – infantile myofibromatosis; N – number; NR – not reported; NSCLC – non-small cell lung cancer; *NTRK* – neurotrophic tyrosine receptor kinase; SAE – serious adverse event; STS – soft tissue sarcoma.

### Anhang D – Kaplan-Meier-Kurven

Kaplan-Meier-Kurven getrennt nach Tumorentität liegen nur für den Endpunkt Gesamtüberleben und hier nur für Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor vor.

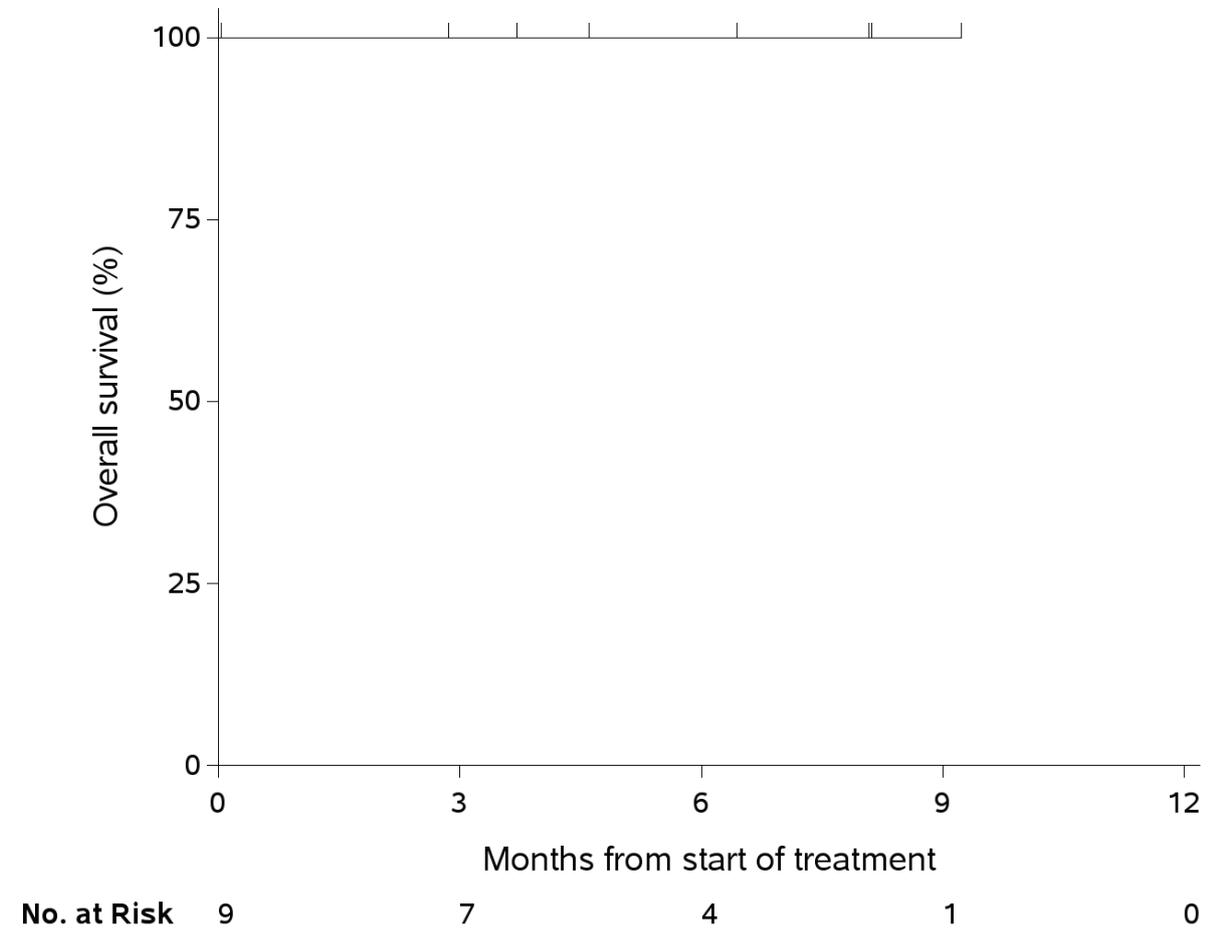


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor zum Datenschnitt vom 30.7.2018

## Anhang E – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4) Ereignisse für PTs gemäß MedDRA dargestellt. Angaben zu den übergeordneten System-Organen (SOCs) lagen nicht vor.

Generell soll dies auf Basis folgender Kriterien erfolgen:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Abweichend von den oben genannten Kriterien werden bei der Darstellung häufiger UEs für einzelne Tumorentitäten, bei denen aufgrund der geringen Anzahl enthaltener Patientinnen und Patienten in den Larotrectinib-Studien zum Datenschnitt vom 30.07.2018 eine Darstellung von einzelnen Ereignissen notwendig gewesen wäre, alle Ereignisse aufgeführt die bei  $\geq 2$  Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.

Für Patientinnen und Patienten mit Kolorektalkarzinom lagen nur Angaben nach PT gemäß MedDRA zu UEs, nicht aber zu SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad 3-4) vor. Für Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom lagen nur Angaben nach PT gemäß MedDRA zu SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad 3-4), nicht aber zu UEs vor. Für Patientinnen und Patienten folgender Tumorentitäten lagen Angaben nach PT gemäß MedDRA weder zu UEs, noch zu SUEs oder schweren UEs (CTCAE-Grad 3-4) vor: Melanom, gastrointestinaler Stromatumor, Knochensarkom, Gallengangskarzinom, Appendixkarzinom, Mammakarzinom, kongenitales mesoblastisches Nephrom und Pankreaskarzinom.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs sollte für jede Tumorentität eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben, erfolgen. Hierzu lagen jedoch getrennt nach Tumorentität keine Ergebnisse vor, bis auf die Information, dass bei den Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor keine Patientin bzw. Patienten die Therapie aufgrund von UEs zum Datenschnitt vom 30.07.2018 abgebrochen hatte.

Tabelle 24: Häufige UEs ( $\geq 10\%$ ) – Larotrectinib, Weichteilsarkom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT) (mehreseitige Tabelle)

PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N <sup>b</sup> = 27
<b>Gesamtrate UEs</b>	27 (100)
Obstipation	9 (33)
Schmerz in einer Extremität	9 (33)
Alaninaminotransferase erhöht	8 (30)
Aspartataminotransferase erhöht	8 (30)
Schwindelgefühl	8 (30)
Ermüdung	8 (30)
Kopfschmerz	8 (30)
Erbrechen	8 (30)
Anaemie	7 (26)
Abdominalschmerz	6 (22)
Diarrhoe	6 (22)
Gewicht erhöht	6 (22)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	5 (19)
Husten	5 (19)
Leukozytenzahl erniedrigt	5 (19)
Fieber	5 (19)
Infektion der oberen Atemwege	5 (19)
Bauch aufgetrieben	4 (15)
Angst	4 (15)
Rueckenschmerzen	4 (15)
Kreatinin im Blut erhöht	4 (15)
Uebelkeit	4 (15)
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (15)
Schmerzen Oberbauch	3 (11)
Agitiertheit	3 (11)
Arthralgia	3 (11)
Asthenie	3 (11)
Appetit vermindert	3 (11)
trockene Haut	3 (11)
Haematurie	3 (11)
Hypoalbuminaemie	3 (11)
Schlaflosigkeit	3 (11)
Reizbarkeit	3 (11)
Myalgie	3 (11)
Nasenverstopfung	3 (11)

Tabelle 24: Häufige UEs ( $\geq 10\%$ ) – Larotrectinib, Weichteilsarkom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT) (mehreseitige Tabelle)

PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N <sup>b</sup> = 27
Nasopharyngitis	3 (11)
Oedem peripher	3 (11)
Schmerzen im Oropharynx	3 (11)
Thrombozytenzahl vermindert	3 (11)
Schmerzen während eines Eingriffes	3 (11)
Husten mit Auswurf	3 (11)
Ausschlag	3 (11)
Harnwegsinfektion	3 (11)
Sehen verschwommen	3 (11)
<p>a. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>b. Angaben anhand der ePAS2-Auswertungspopulation lagen nicht vor. Angaben beziehen sich auf die Auswertungspopulation aller Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhalten haben, zum Datenschnitt vom 30.07.2018. In dieser Population sind im Vergleich zur ePAS2-Auswertungspopulation auch Patientinnen und Patienten enthalten, die keine messbare Läsion zu Studienbeginn aufwiesen, sowie für die keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitte 2.3.1.2 und 2.7.7.1).</p> <p>ePAS2: extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 25: SUEs – Larotrectinib, Weichteilsarkom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93<sup>a</sup>)

<b>PT<sup>b</sup></b>	<b>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</b>
	<b>Larotrectinib N = 21</b>
<b>Gesamtrate SUEs</b>	4 (19)
Progression einer Erkrankung	1 (5)
Gastroenteritis	1 (5)
virale Gastroenteritis	1 (5)
Haematurie	1 (5)
Grippe	1 (5)
grippeähnliche Erkrankung	1 (5)
Neurofibrom	1 (5)
Spindelzellsarkom	1 (5)
Virusinfektion	1 (5)
<p>a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor), auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von <math>\geq 1</math> Dosis Larotrectinib, <math>\geq 1</math> messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, für die eine IRC-Bewertung vorhanden war. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 lag eine IRC-Bewertung nur für Patientinnen und Patienten vor, die die Behandlung mit Larotrectinib vor oder am 19.02.2018 begonnen haben. Dadurch sind in der ePAS2-Auswertungspopulation 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 zwar mit der Behandlung begonnen hatten, für die aber noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitt 2.3.1.2 und 2.7.7.1).</p> <p>b. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>ePAS2: extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 26: UEs mit CTCAE Grad 3–4 – Larotrectinib, Weichteilsarkom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93<sup>a</sup>)

PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N = 21
<b>Gesamtrate UEs mit CTCAE Grad 3–4</b>	11 (52)
Gewicht erhöht	4 (19)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (10)
Anaemie	1 (5)
Elektrokardiogramm QT verlaengert	1 (5)
virale Gastroenteritis	1 (5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (5)
Myalgie	1 (5)
Neurofibrom	1 (5)
Schmerz in einer Extremitaet	1 (5)
Paraesthesie	1 (5)
periphere sensorische Neuropathie	1 (5)
Hautschaedigung durch Strahlen	1 (5)
Spindelzellsarkom	1 (5)
Synkope	1 (5)
Harnwegsinfektion	1 (5)

a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor), auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von  $\geq 1$  Dosis Larotrectinib,  $\geq 1$  messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, für die eine IRC-Bewertung vorhanden war. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 lag eine IRC-Bewertung nur für Patientinnen und Patienten vor, die die Behandlung mit Larotrectinib vor oder am 19.02.2018 begonnen haben. Dadurch sind in der ePAS2-Auswertungspopulation 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 zwar mit der Behandlung begonnen hatten, für die aber noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitt 2.3.1.2 und 2.7.7.1).

b. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS2: extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 27: Häufige UEs ( $\geq 10\%$ ) – Larotrectinib, Speicheldrüsenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT) (mehrseitige Tabelle)

PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N <sup>b</sup> = 20
<b>Gesamtrate UEs</b>	20 (100)
Schwindelgefuehl	11 (55)
Alaninaminotransferase erhoehrt	10 (50)
Obstipation	9 (45)
Aspartataminotransferase erhoehrt	9 (45)
Ermuedung	8 (40)
Dyspnoea	8 (40)
Husten	7 (35)
Kopfschmerz	6 (30)
Gewicht erhoehrt	5 (25)
Uebelkeit	5 (25)
Anaemie	4 (20)
Infektion der oberen Atemwege	4 (20)
Arthralgie	4 (20)
Myalgie	4 (20)
Oedem peripher	4 (20)
Hypertonie	4 (20)
periphere sensorische Neuropathie	4 (20)
Flatulenz	4 (20)
Hypertriglyzeridaemie	4 (20)
Tinnitus	4 (20)
Schmerz in einer Extremitaet	3 (15)
Abdominalschmerz	3 (15)
Geschmacksstoerung	3 (15)
Muskelspasmen	3 (15)
Sturz	3 (15)
grippeaehnliche Erkrankung	3 (15)
Cholesterin im Blut erhoehrt	3 (15)
Dyspepsie	3 (15)
Periphere Schwellung	3 (15)
Gewicht erniedrigt	3 (15)
Diarrhoe	2 (10)
Rueckenschmerzen	2 (10)
Kreatinin im Blut erhoehrt	2 (10)
Asthenie	2 (10)
Appetit vermindert	2 (10)

Tabelle 27: Häufige UEs ( $\geq 10\%$ ) – Larotrectinib, Speicheldrüsenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT) (mehrseitige Tabelle)

PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N <sup>b</sup> = 20
Belastungsdyspnoe	2 (10)
Hyperkalaemie	2 (10)
Appetitsteigerung	2 (10)
Grippe	2 (10)
Muskelschwäche	2 (10)
Paraesthesie	2 (10)
Depression	2 (10)
Dysphagie	2 (10)
Oherschmerzen	2 (10)
Zellulitis	2 (10)
Schüttelfrost	2 (10)
Dehydratation	2 (10)
Arzneimittelentzugssyndrom	2 (10)
Ohreninfektion	2 (10)
Hypoaesthesie oral	2 (10)
Gelenkschwellung	2 (10)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	2 (10)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	2 (10)
periphere Neuropathie	2 (10)
Pleuraerguss	2 (10)
Sinus Sekretstauung	2 (10)
Wunde	2 (10)
<p>a. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>b. Angaben anhand der ePAS2-Auswertungspopulation lagen nicht vor. Angaben beziehen sich auf die Auswertungspopulation aller Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhalten haben, zum Datenschnitt vom 30.07.2018. In dieser Population sind im Vergleich zur ePAS2-Auswertungspopulation auch Patientinnen und Patienten enthalten, die keine messbare Läsion zu Studienbeginn aufwiesen, sowie für die keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitt 2.3.1.2 und 2.7.7.1).</p> <p>ePAS2: extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 28: SUEs – Larotrectinib, Speicheldrüsenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93<sup>a</sup>)

PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N = 17
<b>Gesamtrate SUEs</b>	4 (24)
Alaninaminotransferase erhoecht	1 (6)
Aspartataminotransferase erhoecht	1 (6)
Zellulitis	1 (6)
Dehydratation	1 (6)
Sturz	1 (6)
Hyponatriaemie	1 (6)
Bandscheibendegeneration	1 (6)
Gelenksluxation	1 (6)
Fieber	1 (6)
respiratorische Insuffizienz	1 (6)

a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor), auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von  $\geq 1$  Dosis Larotrectinib,  $\geq 1$  messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, für die eine IRC-Bewertung vorhanden war. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 lag eine IRC-Bewertung nur für Patientinnen und Patienten vor, die die Behandlung mit Larotrectinib vor oder am 19.02.2018 begonnen haben. Dadurch sind in der ePAS2-Auswertungspopulation 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 zwar mit der Behandlung begonnen hatten, für die aber noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitt 2.3.1.2 und 2.7.7.1).

b. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

ePAS2: extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 29: UEs mit CTCAE Grad 3–4 – Larotrectinib, Speicheldrüsenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93<sup>a</sup>)

PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N = 17
<b>Gesamtrate UEs mit CTCAE Grad 3–4</b>	9 (53)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (18)
Zellulitis	2 (12)
Anaemie	1 (6)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (6)
tiefe Beinvenenthrombose	1 (6)
Schwindelgefühl	1 (6)
Sturz	1 (6)
Hyperkalaemie	1 (6)
Hypertonie	1 (6)
Hypertriglyzeridaemie	1 (6)
Hyponatraemie	1 (6)
Bandscheibendegeneration	1 (6)
Pleuraerguss	1 (6)
respiratorische Insuffizienz	1 (6)
Transaminasen erhöht	1 (6)

a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor), auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von  $\geq 1$  Dosis Larotrectinib,  $\geq 1$  messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, für die eine IRC-Bewertung vorhanden war. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 lag eine IRC-Bewertung nur für Patientinnen und Patienten vor, die die Behandlung mit Larotrectinib vor oder am 19.02.2018 begonnen haben. Dadurch sind in der ePAS2-Auswertungspopulation 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 zwar mit der Behandlung begonnen hatten, für die aber noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitt 2.3.1.2 und 2.7.7.1).

b. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS2: extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 30: Häufige UEs ( $\geq 2$  Patientinnen oder Patienten) – Larotrectinib, Lungenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT) (mehreseitige Tabelle)

PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N <sup>b</sup> = 12
<b>Gesamtrate UEs</b>	11 (92)
Schwindelgefuehl	6 (50)
Husten	6 (50)
Alaninaminotransferase erhoehrt	5 (42)
Aspartataminotransferase erhoehrt	5 (42)
Myalgie	5 (42)
Obstipation	4 (33)
Gewicht erhoehrt	4 (33)
Fieber	4 (33)
Uebelkeit	4 (33)
Muskelschwaechen	4 (33)
Ermuedung	3 (25)
Anaemie	3 (25)
Rueckenschmerzen	3 (25)
Arthralgie	3 (25)
Nasenverstopfung	3 (25)
Oedem peripher	3 (25)
Hypotonie	3 (25)
Paraesthesie	3 (25)
Schmerz in einer Extremitaet	2 (17)
Kopfschmerz	2 (17)
Erbrechen	2 (17)
Diarrhoe	2 (17)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (17)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (17)
Gastroenteritis	2 (17)
Schmerz	2 (17)
periphere sensorische Neuropathie	2 (17)
Dyspnoe	2 (17)
Sturz	2 (17)
Hypomagnesiaemie	2 (17)
Unwohlsein	2 (17)
Gewicht erniedrigt	2 (17)

Tabelle 30: Häufige UEs ( $\geq 2$  Patientinnen oder Patienten) – Larotrectinib, Lungenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT) (mehreseitige Tabelle)

PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N <sup>b</sup> = 12
<p>a. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>b. Angaben anhand der ePAS2-Auswertungspopulation lagen nicht vor. Angaben beziehen sich auf die Auswertungspopulation aller Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhalten haben, zum Datenschnitt vom 30.07.2018. In dieser Population sind im Vergleich zur ePAS2-Auswertungspopulation auch Patientinnen und Patienten enthalten, die keine messbare Läsion zu Studienbeginn aufwiesen, sowie für die keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitt 2.3.1.2 und 2.7.7.1).</p> <p>ePAS2: extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 31: SUEs – Larotrectinib, Lungenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93<sup>a</sup>)

PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N = 7
<b>Gesamtrate SUEs</b>	1 (14)
Husten	1 (14)
Schwindelgefuehl	1 (14)
Dyspnoe	1 (14)
Fieber	1 (14)
Hautinfektion	1 (14)
<p>a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor), auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von <math>\geq 1</math> Dosis Larotrectinib, <math>\geq 1</math> messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, für die eine IRC-Bewertung vorhanden war. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 lag eine IRC-Bewertung nur für Patientinnen und Patienten vor, die die Behandlung mit Larotrectinib vor oder am 19.02.2018 begonnen haben. Dadurch sind in der ePAS2-Auswertungspopulation 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 zwar mit der Behandlung begonnen hatten, für die aber noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitt 2.3.1.2 und 2.7.7.1).</p> <p>b. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>ePAS2: extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 32: UEs mit CTCAE Grad 3–4 – Larotrectinib, Lungenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93<sup>a</sup>)

PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N = 7
<b>Gesamtrate UEs mit CTCAE Grad 3–4</b>	3 (43)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (14)
Anaemia	1 (14)
Katarakt	1 (14)
Dyspnoe	1 (14)
Hautinfektion	1 (14)

a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor), auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von  $\geq 1$  Dosis Larotrectinib,  $\geq 1$  messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, für die eine IRC-Bewertung vorhanden war. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 lag eine IRC-Bewertung nur für Patientinnen und Patienten vor, die die Behandlung mit Larotrectinib vor oder am 19.02.2018 begonnen haben. Dadurch sind in der ePAS2-Auswertungspopulation 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 zwar mit der Behandlung begonnen hatten, für die aber noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitt 2.3.1.2 und 2.7.7.1).

b. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS2: extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 33: Häufige UEs ( $\geq 2$  Patientinnen oder Patienten) – Larotrectinib, Kolorektalkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT)

PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N <sup>b</sup> = 6
<b>Gesamtrate UEs</b>	6 (100)
Ermuedung	4 (67)
Erbrechen	4 (67)
Diarrhoea	4 (67)
Husten	3 (50)
Uebelkeit	3 (50)
Schwindelgefuehl	2 (33)
Gewicht erhoecht	2 (33)
Rueckenschmerzen	2 (33)
Hypoglycaemie	2 (33)
Gallengangobstruktion	2 (33)
Dehydratation	2 (33)
Sepsis	2 (33)
<p>a. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>b. Angaben anhand der ePAS2-Auswertungspopulation lagen nicht vor. Angaben beziehen sich auf die Auswertungspopulation aller Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhalten haben, zum Datenschnitt vom 30.07.2018. In dieser Population sind im Vergleich zur ePAS2-Auswertungspopulation auch Patientinnen und Patienten enthalten, die keine messbare Läsion zu Studienbeginn aufwiesen, sowie für die keine IRC-Bewertung vorlag.</p> <p>ePAS2: extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 34: SUEs – Larotrectinib, Schilddrüsenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93<sup>a</sup>)

PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N = 10
<b>Gesamtrate SUEs</b>	3 (30)
Abdominalschmerz	1 (10)
Anaemie	1 (10)
apoplektischer Insult	1 (10)
Husten	1 (10)
tiefe Beinvenenthrombose	1 (10)
Diarrhoe	1 (10)
Dysphagie	1 (10)
Dyspnoe	1 (10)

a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor), auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von  $\geq 1$  Dosis Larotrectinib,  $\geq 1$  messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, für die eine IRC-Bewertung vorhanden war. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 lag eine IRC-Bewertung nur für Patientinnen und Patienten vor, die die Behandlung mit Larotrectinib vor oder am 19.02.2018 begonnen haben. Dadurch sind in der ePAS2-Auswertungspopulation 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 zwar mit der Behandlung begonnen hatten, für die aber noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitt 2.3.1.2 und 2.7.7.1).

b. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

ePAS2: extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 35: UEs mit CTCAE Grad 3–4 – Larotrectinib, Schilddrüsenkarzinom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93<sup>a</sup>)

PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N = 10
<b>Gesamtrate UEs mit CTCAE Grad 3–4</b>	4 (40)
Anaemie	2 (20)
Hypokalaemie	2 (20)
Hypokaliaemie	2 (20)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (10)
Harnwegsinfektion	1 (10)
Abdominalschmerz	1 (10)
Vorhofflimmern	1 (10)
apoplektischer Insult	1 (10)
Husten	1 (10)
tiefe Beinvenenthrombose	1 (10)
Diarrhoe	1 (10)
Dysphagie	1 (10)
Dyspnoe	1 (10)
Hyponatriaemie	1 (10)
Hypophosphataemie	1 (10)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (10)
Gewicht erniedrigt	1 (10)
<p>a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor), auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von <math>\geq 1</math> Dosis Larotrectinib, <math>\geq 1</math> messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, für die eine IRC-Bewertung vorhanden war. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 lag eine IRC-Bewertung nur für Patientinnen und Patienten vor, die die Behandlung mit Larotrectinib vor oder am 19.02.2018 begonnen haben. Dadurch sind in der ePAS2-Auswertungspopulation 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 zwar mit der Behandlung begonnen hatten, für die aber noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitt 2.3.1.2 und 2.7.7.1).</p> <p>b. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS2: extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 36: Häufige UEs ( $\geq 10\%$  Patientinnen oder Patienten) – Larotrectinib, infantiles Fibrosarkom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT)

PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N <sup>b</sup> = 18
<b>Gesamtrate UEs</b>	17 (94)
Alaninaminotransferase erhöht	10 (56)
Erbrechen	10 (56)
Diarrhoe	9 (50)
Fieber	9 (50)
Aspartataminotransferase erhöht	8 (44)
Husten	8 (44)
Obstipation	7 (39)
Neutrophilenzahl erniedrigt	7 (39)
Infektion der oberen Atemwege	6 (33)
Uebelkeit	6 (33)
Anaemie	5 (28)
Nasenverstopfung	5 (28)
Windeldermatitis	5 (28)
Ermüdung	4 (22)
Flatulenz	4 (22)
Gewicht erhöht	3 (17)
Leukozytenzahl erniedrigt	3 (17)
trockene Haut	3 (17)
Hypalbuminaemie	3 (17)
Schlaflosigkeit	3 (17)
Thrombozytenzahl vermindert	3 (17)
Harnwegsinfektion	3 (17)
Gastroenteritis	3 (17)
Hyperkaliaemie	3 (17)
Hypertonie	3 (17)
Hypotonie	3 (17)
Ausschlag makulo-papuloes	3 (17)
Lymphozytenzahl erniedrigt	3 (17)
Lymphozytenzahl erhöht	3 (17)
Zahnen	3 (17)
Kopfschmerz	2 (11)
Abdominalschmerz	2 (11)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	2 (11)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (11)
Reizbarkeit	2 (11)
Nasopharyngitis	2 (11)

Tabelle 36: Häufige UEs ( $\geq 10$  % Patientinnen oder Patienten) – Larotrectinib, infantiles Fibrosarkom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT)

PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N <sup>b</sup> = 18
Ausschlag	2 (11)
Otitis media	2 (11)
Pruritus	2 (11)
allergische Rhinitis	2 (11)
Erythem	2 (11)
Sturz	2 (11)
Hyperglykaemie	2 (11)
Hyperhidrosis	2 (11)
Kontaktdermatitis	2 (11)
Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Geraet	2 (11)
durch Pilze verursachte Hautinfektion	2 (11)
Thrombozytenzahl erhoect	2 (11)
Gesamtprotein erniedrigt	2 (11)
Rhinorrhoe	2 (11)

a. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

b. Angaben anhand der ePAS2-Auswertungspopulation lagen nicht vor. Angaben beziehen sich auf die Auswertungspopulation aller Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhalten haben, zum Datenschnitt vom 30.07.2018. In dieser Population sind im Vergleich zur ePAS2-Auswertungspopulation auch Patientinnen und Patienten enthalten, die keine messbare Läsion zu Studienbeginn aufwiesen, sowie für die keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitt 2.3.1.2 und 2.7.7.1).

ePAS2: extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 37: SUEs – Larotrectinib, infantiles Fibrosarkom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93<sup>a</sup>)

PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N = 13
<b>Gesamtrate SUEs</b>	5 (38)
Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät	2 (15)
Fieber	2 (15)
Kontaktdermatitis	1 (8)
Auswurfraction verkleinert	1 (8)
febrile Neutropenie	1 (8)
Klebsielleninfektion	1 (8)
Aspirationspneumonie	1 (8)
Komplikation beim Legen eines Venenzugangs	1 (8)
Progression einer Erkrankung	1 (8)
virale Gastroenteritis	1 (8)
Grippe	1 (8)
Bronchiolitis	1 (8)
<p>a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor), auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von <math>\geq 1</math> Dosis Larotrectinib, <math>\geq 1</math> messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, für die eine IRC-Bewertung vorhanden war. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 lag eine IRC-Bewertung nur für Patientinnen und Patienten vor, die die Behandlung mit Larotrectinib vor oder am 19.02.2018 begonnen haben. Dadurch sind in der ePAS2-Auswertungspopulation 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 zwar mit der Behandlung begonnen hatten, für die aber noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitt 2.3.1.2 und 2.7.7.1).</p> <p>b. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>ePAS2: extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 38: UEs mit CTCAE Grad 3–4 – Larotrectinib, infantiles Fibrosarkom (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT: ePAS2-Auswertungspopulation, N = 93<sup>a</sup>)

PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N = 13
<b>Gesamtrate UEs mit CTCAE Grad 3–4</b>	8 (62)
Neutrophilenzahl erniedrigt	5 (38)
Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerat	2 (15)
Fieber	2 (15)
Gewicht erhoeht	1 (8)
virale Gastroenteritis	1 (8)
Progression einer Erkrankung	1 (8)
Auswurfraction verkleinert	1 (8)
febrile Neutropenie	1 (8)
Grippe	1 (8)
Klebsielleninfektion	1 (8)
Aspirationspneumonie	1 (8)
<p>a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor), auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von <math>\geq 1</math> Dosis Larotrectinib, <math>\geq 1</math> messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, für die eine IRC-Bewertung vorhanden war. Zum Datenschnitt vom 30.07.2018 lag eine IRC-Bewertung nur für Patientinnen und Patienten vor, die die Behandlung mit Larotrectinib vor oder am 19.02.2018 begonnen haben. Dadurch sind in der ePAS2-Auswertungspopulation 28 Patientinnen und Patienten nicht enthalten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.07.2018 zwar mit der Behandlung begonnen hatten, für die aber noch keine IRC-Bewertung vorlag (siehe die Abschnitt 2.3.1.2 und 2.7.7.1).</p> <p>b. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS2: extended Primary Analysis Set 2; IRC: unabhängiges Review Komitee; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 39: Häufige UEs ( $\geq 10\%$ ) – Larotrectinib, primärer ZNS-Tumor (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT) (mehreseitige Tabelle)

PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N <sup>b</sup> = 9
<b>Gesamtrate UEs</b>	8 (89)
Alaninaminotransferase erhoecht	3 (33)
Aspartataminotransferase erhoecht	3 (33)
Diarrhoe	2 (22)
Muskelschwaechе	2 (22)
Fieber	2 (22)
Erbrechen	2 (22)
akute Nierenschaedigung	1 (22)
Anaemie	1 (11)
Asthenie	1 (11)
Herzgeraesch	1 (11)
Konjunktivitis	1 (11)
Obstipation	1 (11)
Husten	1 (11)
Appetit vermindert	1 (11)
Aufmerksamkeitsstoerungen	1 (11)
trockene Haut	1 (11)
Dysarthrie	1 (11)
Dyskinesie	1 (11)
Dysphagie	1 (11)
Augenschmerzen	1 (11)
Erkrankung des Nervus facialis	1 (11)
Sturz	1 (11)
Ermuedung	1 (11)
generalisierte Oedeme	1 (11)
Kopfschmerz	1 (11)
Hemiparese	1 (11)
Hitzewallung	1 (11)
Hyperglykaemie	1 (11)
Hyperhidrosis	1 (11)
Hypermagnesiaemie	1 (11)
Hypernatraemie	1 (11)
Hypokaliaemie	1 (11)
Hypotonie	1 (11)
Infizierter Biss	1 (11)
Reizbarkeit	1 (11)
Traenensekretion verstaerkt	1 (11)

Tabelle 39: Häufige UEs ( $\geq 10\%$ ) – Larotrectinib, primärer ZNS-Tumor (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT) (mehreseitige Tabelle)

PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N <sup>b</sup> = 9
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (11)
Komplikation bedingt durch medizinisches Gerät	1 (11)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1 (11)
Nasenverstopfung	1 (11)
Nackenschmerzen	1 (11)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (11)
partielle Anfälle	1 (11)
Periorbitalödem	1 (11)
Pneumonie	1 (11)
Komplikation nach einem Eingriff	1 (11)
Pruritus	1 (11)
Ausschlag	1 (11)
Ausschlag makulo-papuloes	1 (11)
Atemwegsinfektion	1 (11)
virale Infektion der oberen Atemwege	1 (11)
Gesichtsfelddefekt	1 (11)
a. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen	
b. Alle Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion, die gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt eine messbare Läsion zu Studienbeginn aufwiesen und mindestens eine Dosis Larotrectinib erhalten haben.	
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem	

Tabelle 40: SUEs – Larotrectinib, primärer ZNS-Tumor (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT)

PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N <sup>b</sup> = 9
<b>Gesamtrate SUEs</b>	3 (33)
akute Nierenschaedigung	1 (11)
Diarrhoe	1 (11)
Hyperglykaemie	1 (11)
Hypernatraemie	1 (11)
Hypokaliaemie	1 (11)
partielle Anfaelle	1 (11)
Pneumonie	1 (11)
Komplikation nach einem Eingriff	1 (11)
Fieber	1 (11)
Erbrechen	1 (11)
<p>a. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>b. Alle Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion, die gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt eine messbare Läsion zu Studienbeginn aufwiesen und mindestens eine Dosis Larotrectinib erhalten haben.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem</p>	

Tabelle 41: UEs mit CTCAE Grad 3–4 – Larotrectinib, primärer ZNS-Tumor (Studien 14001, NAVIGATE, SCOUT)

PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Larotrectinib N <sup>b</sup> = 9
<b>Gesamtrate UEs mit CTCAE Grad 3–4</b>	2 (22)
akute Nierenschaedigung	1 (11)
Hyperglykaemie	1 (11)
Hypernatraemie	1 (11)
Hypokaliaemie	1 (11)
Pneumonie	1 (11)
<p>a. MedDRA-Version 18.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>b. Alle Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion, die gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt eine messbare Läsion zu Studienbeginn aufwiesen und mindestens eine Dosis Larotrectinib erhalten haben.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: bevorzugter Begriff; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem</p>	

## Anhang F – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Karin Annette Dick, Bundesverband der Kehlkopferoperierten e. V., Bonn	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?