



IQWiG-Berichte – Nr. 895

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

Addendum zum Auftrag A19-90

Addendum

Auftrag: A20-17
Version: 1.0
Stand: 13.03.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Larotrectinib (solide Tumore mit einer Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase[NTRK]-Genfusion) – Addendum zum Auftrag A19-90

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.02.2020

Interne Auftragsnummer

A20-17

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Klaus Gossens
- Deborah Inghag-Reister
- Michaela Florina Kerekes
- Fabian Lotz
- Beate Wieseler

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der nachgereichten Daten zu Larotrectinib.....	2
2.1 Beschreibung des Datenschnitts und der Auswertungspopulation	2
2.1.1 Patientencharakteristika.....	3
2.1.2 Verzerrungspotenzial.....	5
2.2 Ergebnisse	5
2.3 Zusammenfassung.....	10
3 Literatur	12
Anhang A – Charakterisierung der Auswertungspopulation ePAS4 sowie der Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor	13
Anhang B – Kaplan-Meier Kurve zum Datenschnitt 15.07.2019	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht zu den in den Larotrectinib-Studien enthaltenen Patientenpopulationen (ePAS4-Auswertungspopulation)	4
Tabelle 2: Ergebnisse (Gesamtüberleben) – Larotrectinib, ePAS4 Population	6
Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – Larotrectinib, Sicherheitspopulation mit NTRK-Genfusion	8
Tabelle 4: Larotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Auswertungspopulation ePAS4, sowie der Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor – Larotrectinib	13

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor zum Datenschnitt vom 15.07.2019.....	15
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30
ePAS	Extended Primary Analysis Set
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Reviewkomitee)
NTRK	neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 25.02.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-90 (Larotrectinib– Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Bewertung von Larotrectinib 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, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] primär die gepoolten Ergebnisse der Studien LOXO-TRK-14001, NAVIGATE und SCOUT zum Extended Primary Analysis Set 2 (ePAS2) zum Datenschnitt 30.07.2018 herangezogen.

In seiner Stellungnahme vom 05.02.2020 präsentiert der pU eine aktuellere zusammenfassende Auswertung der Studien zum Datenschnitt vom 15.07.2019 [3,4].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Ergebnisse zu einzelnen Tumorentitäten aus den vorgelegten Daten zum Datenschnitt vom 15.07.2019 beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der nachgereichten Daten zu Larotrectinib

- Abschnitt 2.1 beschreibt den Datenschnitt und die Auswertungspopulation zu den nachgereichten Daten
- Abschnitt 2.2 fasst die relevanten Ergebnisse der nachgereichten Daten zusammen
- Abschnitt 2.3 fasst die Aussage zum Zusatznutzen unter Berücksichtigung der nachgereichten Daten zusammen

Analog zu seinem Vorgehen im Dossier präsentiert der pU auch zum neuen Datenschnitt vom 15.07.2019 keine nach Tumorentitäten getrennte Darstellung der Ergebnisse für alle Endpunkte. Effektschätzungen zum Vergleich von Larotrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care (BSC) liegen weder für eine nach Tumorentität getrennte Betrachtung, noch für die über die Tumorentitäten gepoolte Population oder für Patientinnen und Patienten mit primären Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) vor. Die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht möglich.

In seiner Stellungnahme adressiert der pU wie in seinem Dossier primär eine gepoolte Analyse aller Tumorentitäten (ohne Patientinnen und Patienten mit Primärtumor im ZNS). Entgegen dem Vorgehen des pU werden aus den in Abschnitt 2.3.1.2 der Dossierbewertung genannten Gründen auch im vorliegenden Addendum die Ergebnisse getrennt nach Tumorentität betrachtet [1]. Eine solche für alle Tumorentitäten getrennte Darstellung der Ergebnisse liegt in den nachgereichten Daten jedoch nur für einen Endpunkt (Gesamtüberleben) vor. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UEs) steht nur eine teilweise nach Tumorentität getrennte Darstellung zur Verfügung.

2.1 Beschreibung des Datenschnitts und der Auswertungspopulation

Der pU präsentiert in seiner Stellungnahme zusammenfassende Auswertungen der Studien LOXO-TRK-14001, NAVIGATE und SCOUT zum Datenschnitt 15.07.2019. Wie bereits im Dossier basiert der pU seine Auswertungen und Aussagen primär auf der ePAS-Population, die er zum aktuellen Datenschnitt als ePAS4 bezeichnet. Aus den Angaben der Stellungnahme geht nicht hervor, wie der pU die ePAS4-Population operationalisiert. Für das vorliegende Addendum wird davon ausgegangen, dass die Operationalisierung der im Dossier entspricht. Demnach umfasst die ePAS4 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, auf die die nachfolgenden Kriterien zutreffen:

- Erhalt von ≥ 1 Dosis Larotrectinib
- ≥ 1 messbare Läsion (entsprechend Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors[RECIST]-Kriterien Version 1.1) zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt

- Unabhängiges-Reviewkomitee(IRC)-Bewertung vorhanden

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug für die ePAS4 gemäß Angabe in der Stellungnahme 15,8 Monate. Die mediane Behandlungszeit mit Larotrectinib beträgt für die ePAS4-Population 11,2 Monate.

Zusätzlich zur ePAS4 legt der pU auch Ergebnisse zu 24 Patientinnen und Patienten mit primärem Tumor im ZNS vor. Für diese Population beträgt die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben 6 Monate. Die mediane Behandlungszeit mit Larotrectinib beträgt für die Population mit primärem ZNS-Tumor 5,5 Monate.

Für die UE zieht der pU eine andere Population heran. Diese als Sicherheitspopulation benannte Auswertungspopulation umfasst alle Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion, die mindestens 1 Dosis Larotrectinib erhalten haben (einschließlich der Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor). In dieser Population werden 208 Patientinnen und Patienten ausgewertet.

2.1.1 Patientencharakteristika

Tabelle 1 zeigt die Anteile der in die ePAS4 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität.

Tabelle 1: Übersicht zu den in den Larotrectinib-Studien enthaltenen Patientenpopulationen (ePAS4-Auswertungspopulation)

Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, NAVIGATE und SCOUT (ePAS4) (Datenschnitt 15.07.2019) n (%)	
Gesamt	N = 164 ^a
Weichteilsarkom	36 (22)
infantiles Fibrosarkom	32 (20)
Schilddrüsenkarzinom	27 (16)
Speicheldrüsenkarzinom	21 (13)
Lungenkarzinom	13 (8)
NSCLC	k. A.
SCLC	k. A.
Kolorektalkarzinom	8 (5)
Melanom	7 (4)
Mammakarzinom	5 (3)
gastrointestinaler Stromatumor	4 (2)
Knochensarkom	2 (1)
Gallengangskarzinom	2 (1)
Pankreaskarzinom	2 (1)
Appendixkarzinom	1 (< 1)
kongenitales mesoblastisches Nephrom	1 (< 1)
Leberkarzinom	1 (< 1)
Prostatakarzinom	1 (< 1)
Krebs unbekannter primärer Ätiologie	1 (< 1)
Primärer ZNS-Tumor	0 ^b
<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.</p> <p>b. In die Studien wurden insgesamt 24 Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor mit NTRK-Genfusion eingeschlossen, auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von ≥ 1 Dosis Larotrectinib, ≥ 1 messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt. Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor sind nicht in der ePAS4-Auswertungspopulation enthalten.</p> <p>ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: unabhängiges Reviewkomitee; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der jeweiligen Tumorhistologie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; ZNS: zentrales Nervensystem</p>	

Zum Datenschnitt 15.07.2019 umfasst die ePAS4-Population 164 Patientinnen und Patienten und damit 71 mehr, als die ePAS2, welche Grundlage der Dossierbewertung war. Zudem umfasst der neue Datenschnitt 24 Patientinnen und Patienten mit primärem Tumor im ZNS, welche nicht Teil der ePAS4-Auswertungspopulation sind.

Es zeigen sich auch zum neuen Datenschnitt deutliche Unterschiede bezogen auf die Anteile der pro Tumorentität eingeschlossen Patientinnen und Patienten, ausgehend von 1 bis maximal 36 Patientinnen und Patienten. Wie bereits zum vorherigen Datenschnitt zeigen lediglich die Tumorentitäten infantiles Fibrosarkom (IFS), Schilddrüsenkarzinom, Speicheldrüsenkarzinom und Weichteilsarkom jeweils Anteile > 10 %.

Angaben zu demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten getrennt nach Tumorentität liegen nicht vor. Demografische und klinische Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor sowie zur gepoolten ePAS4-Auswertungspopulation sind in Tabelle 5 in Anhang A dargestellt.

2.1.2 Verzerrungspotenzial

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

2.2 Ergebnisse

Tabelle 2 und Tabelle 3 fassen die Ergebnisse der nachgereichten Daten zu Larotrectinib zusammen. Eine Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben separat nach Tumorentität steht nur für Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor zur Verfügung (siehe Anhang B). Eine Auflistung der häufigen UEs, schwerwiegenden UEs (SUEs) und schweren UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 3–4) liegt nicht getrennt nach Tumorentität vor. Der pU nimmt erneut keine vergleichenden Auswertungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Tabelle 2: Ergebnisse (Gesamtüberleben) – Larotrectinib, ePAS4-Population (mehreseitige Tabelle)

Tumorhistologie	N^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [Min, Max] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben		
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, NAVIGATE und SCOUT (Datenschnitt 15.07.2019)		
Gesamt	164	n. e. [0,46 ^b ; 51,58 ^b] 25 (15)
Weichteilsarkom	36	n. e. [0,46 ^b ; 51,58 ^b] 4 (11)
infantiles Fibrosarkom	32	n. e. [4,63 ^b ; 38,31 ^b] 0 (0)
Schilddrüsenkarzinom	27	27,79 [1,18 ^b ; 45,40 ^b] 6 (22)
Speicheldrüsenkarzinom	21	n. e. [4,07; 48,30 ^b] 2 (10)
Lungenkarzinom ^c	13	n. e. [4,76 ^b ; 39,59 ^b] 2 (15)
Kolorektalkarzinom	8	36,47 [2,17 ^b ; 36,47] 3 (38)
Melanom	7	n. e. [1,41 ^b ; 37,52 ^b] 2 (29)
Mammakarzinom	5	n. e. [0,95 ^b ; 11,99 ^b] 0 (0)
gastrointestinaler Stromatumor	4	44,35 [21,42 ^b ; 44,35] 1 (25)
Knochensarkom	2	n. e. [14,06 ^b ; 23,85 ^b] 0 (0)
Gallengangkarzinom	2	17,63 [1,84; 33,41] 2 (100)
Pankreaskarzinom	2	14,13 [7,85 ^b ; 14,13] 1 (50)
Appendixkarzinom	1	n. e. [7,66 ^b ; 7,66 ^b] 0 (0)
kongenitales mesoblastisches Nephrom	1	n. e. [23,69 ^b ; 23,69 ^b] 0 (0)
Leberkarzinom	1	1,12 [1,12; 1,12] 1 (100)
Prostatakarzinom	1	n. e. [6,44 ^b ; 6,44 ^b] 0 (0)
Krebs unbekannter primärer Ätiologie	1	11,96 [11,96; 11,96] 1 (100)
primärer ZNS-Tumor ^d	24	n. e. [1,9 ^b ; 21,4 ^b] 1 (4)

Tabelle 2: Ergebnisse (Gesamtüberleben) – Larotrectinib, ePAS4-Population (mehrseitige Tabelle)

Tumorhistologie	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [Min, Max] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<p>a. Angaben basieren auf der ePAS4-Population: 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.</p> <p>b. zensierte Beobachtung</p> <p>c. Beinhaltet Patientinnen und Patienten mit NSCLC und SCLC, getrennte Ergebnisse dazu liegen nicht vor.</p> <p>d. Population SAS3, ist nicht Teil der ePAS4.</p> <p>ePAS: Extended Primary Analysis Set; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: neurotrophe Rezeptor-Tyrosin-Kinase; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – Larotrectinib, Sicherheitspopulation mit NTRK-Genfusion

Tumorhistologie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)				
	N ^a	UEs	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	Abbruch wegen UEs
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, NAVIGATE und SCOUT (Datenschnitt 15.07.2019)					
Gesamt	208	205 (99)			
Weichteilsarkom	39	38 (97)			
infantiles Fibrosarkom	34	34 (100)			
Speicheldrüsenkarzinom	23	23 (100)			
Lungenkarzinom ^b	15	15 (100)			
Kolorektalkarzinom	8	8 (100)			
Schilddrüsenkarzinom					
Melanom					
Mammakarzinom					
gastrointestinaler Stromatumor			64 (31) ^c	106 (51) ^c	10 (5) ^c
Knochensarkom					
Gallengangskarzinom					
Pankreaskarzinom					
Appendixkarzinom	89 ^c	87 (98) ^c			
kongenitales mesoblastisches Nephrom					
Leberkarzinom					
Prostatakarzinom					
Krebs unbekannter primärer Ätiologie					
primärer ZNS-Tumor					
<p>a. Angaben basieren auf der Sicherheitspopulation mit NTRK-Genfusion (Overall NTRK Fusion Cancers Safety Set). Diese umfasst alle Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion, die ≥ 1 Dosis Larotrectinib erhalten haben (einschließlich der Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor).</p> <p>b. Beinhaltet Patientinnen und Patienten mit NSCLC und SCLC, getrennte Ergebnisse dazu liegen nicht vor.</p> <p>c. Keine separaten Angaben für die einzelnen Tumorhistologien vorhanden, nur gepoolt über die betreffenden Tumorhistologien.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS: Extended Primary Analysis Set; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: neurotrophe Rezeptor-Tyrosin-Kinase; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem</p>					

Mortalität

Gesamtüberleben

Insgesamt sind zum Datenschnitt 15.07.2019 in der ePAS4-Auswertungspopulation 25 Patientinnen und Patienten verstorben. In etwa der Hälfte der vom pU dargestellten Tumorentitäten wurde das mediane Gesamtüberleben zum vorliegenden Datenschnitt erreicht (siehe Tabelle 2). Wie bereits in der Dossierbewertung sind jedoch die Anteile der bisher verstorbenen Patientinnen und Patienten wegen der geringen Patientenzahl und den fehlenden Angaben zur medianen Beobachtungszeit getrennt nach Tumorentität nicht interpretierbar.

Unabhängig davon, dass der pU in den nachgereichten Daten Ergebnisse zum Gesamtüberleben zur ePAS4 getrennt nach Tumorentität präsentiert, lassen die vom pU angeführten Ergebnisse keine Einordnung der Ergebnisse zu, da keine Vergleichsdaten vorliegen.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Analog zum Vorgehen im Dossier legt der pU zu patientenberichteten Endpunkten auch zur ePAS4 die präspezifizierte deskriptive Darstellung des jeweiligen Gesamtscores, sowie der mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten über alle Tumorentitäten gepoolt vor. Zusätzlich präsentiert der pU post hoc definierte Auswertungen zur besten Veränderung gegenüber Studienbeginn bzw. zu Responderanalysen. Die Darstellung der Post-hoc-Analysen ist jedoch selektiv und dadurch unvollständig.

So legt der pU beispielsweise nur für 2 Skalen (Fatigue und körperliche Funktion) des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) sowie für 1 Skala (Mobilität) des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D) nach Tumorentität getrennte Analysen vor. Die vorgelegten Analysen beheben die in der Dossierbewertung beschriebenen Probleme nicht.

Aufgrund fehlender Vergleichsdaten, der selektiven und dadurch unvollständigen sowie der nicht vollständig nach Tumorentität getrennten Darstellung ist aus den vorgelegten Analysen nicht ersichtlich, ob Larotrectinib einen Vor- oder Nachteil gegenüber BSC hat.

Nachhaltige Verzögerung von Resektionen, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führen

Der pU präsentiert in den nachgereichten Daten eine deskriptive Liste über 31 pädiatrische Patientinnen und Patienten, für die beim Einschluss in die SCOUT-Studie keine Heilungsmöglichkeit außer einer Amputation oder entstellenden bzw. funktionseinschränkenden Operation bestand. Wie im Dossier beschreibt der pU nicht, wie er den Endpunkt nachhaltige Verzögerung einer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, überhaupt operationalisiert. Des Weiteren sind nicht alle Angaben in der Liste nachvollziehbar und der pU liefert erneut keine unterstützenden Angaben, die bei der Interpretation oder

Einordnung dieser Daten helfen könnten. Daher werden im Folgenden die Daten lediglich kurz beschrieben.

Die Auflistung des pU zum vorliegenden Datenschnitt umfasst 21 pädiatrische Patientinnen und Patienten mit IFS und 10 mit Weichteilsarkom. Die mediane Behandlungszeit aller 31 Patientinnen und Patienten betrug zum vorliegenden Datenschnitt etwa 12 Monate. Beobachtungszeiten zu diesen Patientinnen und Patienten legt der pU nicht vor. 11 Patientinnen und Patienten hatten zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts die Behandlung mit Larotrectinib abgebrochen, 6 Patientinnen und Patienten hatten bis zum Datenschnitt eine Progression.

Aus den Angaben des pU geht zudem hervor, dass bei 11 der 31 pädiatrischen Patientinnen und Patienten nach einer Behandlung mit Larotrectinib ein chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde. In 1 Fall kam es durch die Resektion zu motorischen bzw. sensorischen Defiziten, wie schwer diese Morbidität war, berichtet der pU nicht. Bei 7 der 11 operierten Patientinnen und Patienten konnte eine R0-Resektion erreicht werden. 1 Patientin oder Patient wurde 2-mal operiert, wobei jeweils eine R1- bzw. R0-Resektion dokumentiert wurde. Bei 20 Patientinnen und Patienten wurde bis zum vorliegenden Datenschnitt kein chirurgischer Eingriff vorgenommen.

Nebenwirkungen

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

Der pU präsentiert in den nachgereichten Daten zu keinem der patientenrelevanten Endpunkte (SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4], Abbruch wegen UEs) der Kategorie Nebenwirkungen nach Tumorentität getrennte Ergebnisse (siehe Tabelle 3). Lediglich für die Gesamtrate der UEs liegen nach den Tumorentitäten Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, Lungenkarzinom, Kolonkarzinom sowie IFS getrennte Angaben vor. Diese Angaben beziehen sich jedoch nicht auf die Auswertungspopulation ePAS4, sondern auf alle Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion, die mindestens 1 Dosis Larotrectinib erhalten haben. Für Patientinnen und Patienten der anderen als die genannten Tumorentitäten sowie zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4), Abbruch wegen UEs liegen nur über die Tumorentitäten und Studien gepoolte Ergebnisse vor.

Aufgrund fehlender Vergleichsdaten, der selektiven und dadurch unvollständigen sowie der nicht vollständig nach Tumorentität getrennten Darstellung ist keine Einordnung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen von Larotrectinib möglich.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Larotrectinib aus der Dossierbewertung A19-90 nicht.

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 vollständig 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 ePAS4 zur Verfügung. Die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht möglich

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Larotrectinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-90 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Larotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion ^b , 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 ^c	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 15.07.2019 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, Leberkarzinom, Prostatakarzinom. Teilweise sind in den genannten Tumorentitäten nur einzelne Patientinnen und Patienten enthalten (siehe Tabelle 1).</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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Larotrectinib (solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-90 [online]. 13.01.2020 [Zugriff: 15.01.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 866). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-90_Larotrectinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Bayer Vital. Larotrectinib (Vitrakvi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 15.10.2019 [Zugriff: 27.02.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/502>.
3. Bayer. Gepoolte Studiendaten: study LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002, LOXO-TRK-15003; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2020.
4. Bayer Vital. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 866: Larotrectinib (solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-90. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/502/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

Anhang A – Charakterisierung der Auswertungspopulation ePAS4 sowie der Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor

Tabelle 5: Charakterisierung der Auswertungspopulation ePAS4, sowie der Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor – Larotrectinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Larotrectinib (15.07.2019)	
	ePAS4 N ^a = 164	Primärer ZNS-Tumor N ^b = 24
LOXO-TRK-14001	13 (8)	0 (0)
NAVIGATE	98 (60)	7 (29)
SCOUT	53 (32)	17 (71)
Alterskategorie, n (%)		
Kleinkinder und Säuglinge (28 Tage – < 24 Monate)	31 (19)	1 (4)
Kinder (2 – < 12 Jahre)	19 (12)	13 (54)
Jugendliche (12 – < 18 Jahre)	5 (3)	6 (25)
Erwachsene	109 (66)	4 (17)
Geschlecht [w / m], %	51 / 49	54 / 46
Abstammung, n (%)		
weiß	126 (77)	19 (79)
asiatisch	9 (5)	2 (8)
schwarz	5 (3)	2 (8)
andere ^c	24 (15)	1 (4)
ECOG-PS, n (%)		
0	80 (49)	15 (63)
1	62 (38)	7 (29)
2	19 (12)	1 (4)
3	3 (2)	1 (4)
Krankheitsstadium bei initialer Diagnose, n (%)		
I	22 (13)	0 (0)
II	29 (18)	0 (0)
III	38 (23)	1 (4)
IV	47 (29)	0 (0)
unbekannt / nicht berichtet	28 (17)	23 (96)
Zeit seit initialer Diagnose [Jahre]		
MW (SD)	3,8 (5,3)	2,2 (2,0)
Median [Min; Max]	1,7 [0,02; 31,5]	1,8 [0,32; 9,6]
Krankheitsstatus zu Studienbeginn, n (%)		
lokal fortgeschritten	42 (26)	0 (0)
metastasiert	122 (74)	0 (0)
andere	0 (0)	24 (100)

Tabelle 5: Charakterisierung der Auswertungspopulation ePAS4, sowie der Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor – Larotrectinib (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Larotrectinib (15.07.2019)	
	ePAS4 N ^a = 164	Primärer ZNS-Tumor N ^b = 24
vorhergehende Therapie, n (%)		
vorhergehende Krebsbehandlung	154 (94)	24 (100)
vorherige Operation	125 (76)	16 (67)
vorherige Radiotherapie	75 (46)	11 (46)
vorherige systemische Behandlung	127 (77)	21 (88)
0	36 (22)	3 (13)
1–2	84 (51) ^d	16 (67) ^d
≥ 3	44 (27)	5 (21)
Anzahl vorheriger systemischer Regime		
MW (SD)	1,8 (1,8)	1.8 (1.6)
Median [Min; Max]	1,0 [0; 10]	1.0 [0; 6]
Therapieabbruch, n (%)	74 (45)	15 (63)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
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.		
b. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor mit NTRK-Genfusion auf die nachfolgende Kriterien zutreffen: Erhalt von ≥ 1 Dosis Larotrectinib, ≥ 1 messbare Läsion zu Studienbeginn gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt.		
c. eigene Berechnung, umfasst die Kategorien: indigene Völker Amerikas und Alaskas, Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner, multiple Abstammung, andere und nicht berichtet		
d. eigene Berechnung		
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: unabhängiges Reviewkomitee; 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		

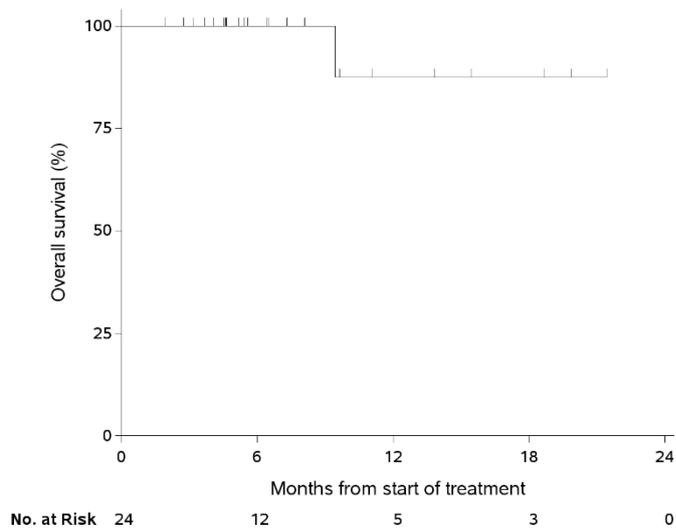
Anhang B – Kaplan-Meier-Kurve zum Datenschnitt 15.07.2019

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen und Patienten mit primärem ZNS-Tumor zum Datenschnitt vom 15.07.2019.