

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 ^a
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
<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/m², 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 ≥ 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 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 ^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 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.