

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Larotrectinib solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion

Berlin, den 5. Februar 2020

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Larotrectinib (solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 866,

Auftrag: A19-90, Version 1.0, Stand: 13.01.2020:

https://www.iqwig.de/download/A19-90_Larotrectinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2019-10-15-D-495:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/502/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie	5
Bewertung der AkdÄ	5
Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte	6
Bewertung der vorgelegten Evidenz durch die AkdÄ	8
Datenbasis	8
Weitere Kritikpunkte	9
Endpunkte	10
Ergebnisse: Nutzen	11
Mortalität	11
Morbidität	12
Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtansprechrate (ORR) und Dauer des Gesamtansprechens (DOR)	12
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	13
Bewertung der AkdÄ: Nutzen	13
Ergebnisse Schaden	14
Bewertung der AkdÄ: Schaden	15
Weitere Aspekte	16
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	16
Fazit	18
Literaturverzeichnis	18

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Larotrectinib (Vitrakvi®) ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen 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.

Larotrectinib ist ein Adenosintriphosphat(ATP)-kompetitiver und selektiver Tropomyosin-Rezeptor-Kinase(TRK)-Inhibitor. Zur TRK-Familie gehören die Proteine TRKA, TRKB und TRKC, die physiologischerweise an der Schmerz- und Thermoregulation beteiligt sind, aber auch Bewegung, Erinnerung, Appetit und Metabolismus steuern. Die drei Unterformen, werden von den neurotrophen TRK-Genen NTRK1, NTRK2 und NTRK3 codiert. In-frame-Genfusionen aufgrund chromosomaler Rearrangements dieser Gene führen zur Bildung von neuartigen chimären onkogenen TRK-Fusionsproteinen, die aberrant exprimiert werden. Daraus resultiert eine konstitutive Kinaseaktivität mit anschließender Aktivierung nachgeschalteter zellulärer Signalwege, die an der Zellproliferation und am Zellüberleben beteiligt sind und zu TRK-Genfusions-positiven Tumoren führen (1;2).

Nach Progression unter der Behandlung mit TRK-Inhibitoren wurden erworbene Resistenzmutationen beobachtet. Larotrectinib hatte minimale Aktivität in Zelllinien mit Punktmutationen in der TRKA-Kinasedomäne, einschließlich der klinisch nachgewiesenen, erworbenen Resistenzmutation G595R. Punktmutationen in der TRKC-Kinasedomäne, die eine klinisch nachgewiesene, erworbene Resistenz gegenüber Larotrectinib verleihen, sind G623R, G696A und F617L.

Larotrectinib ist der erste Tumortyp-agnostische Wirkstoff zur Tumorbehandlung, der unabhängig von Tumorentität und -histologie eingesetzt werden kann, wenn die Zulassungsvoraussetzungen erfüllt sind.

Larotrectinib wurde im Rahmen einer bedingten Zulassung (conditional marketing authorisation, CMA) zugelassen mit folgenden Auflagen:

- Um die histologieunabhängige Wirksamkeit von Larotrectinib zu bestätigen und die primären und sekundären Resistenzmechanismen zu untersuchen, sollte der pharmazeutische Unternehmer (pU) eine gepoolte Analyse für die erhöhte Fallzahl einschließlich des Abschlussberichts der Studie LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE) vorlegen.
- Um die Langzeittoxizität und die entwicklungsbezogenen Auswirkungen von Larotrectinib bei pädiatrischen Patienten zu untersuchen, insbesondere auf die

neurologische Entwicklung einschließlich der kognitiven Funktion, sollte der pU den Abschlussbericht der Studie LOXO-TRK-15003 (SCOUT) einschließlich 5-Jahres-Follow-up-Daten vorlegen.

- Um die bei pädiatrischen Patienten empfohlene, angemessene Dosis zu bestätigen, sollte der pU ein aktualisiertes Populationspharmakokinetik(Pop-PK)-Modell vorlegen, das auf zusätzlichen Stichproben bei Patienten im Alter von 1 Monat bis 6 Jahren aus der Studie LOXO-TRK-15003 (SCOUT) basiert (3).

Die Erfüllung dieser Auflagen wird von der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgrund der bedingten Zulassung (CMA) jährlich überprüft und ggf. können Anpassungen der Zulassung vorgenommen werden.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 9; Dossier pU, Modul 4A, S. 54–56]

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Larotrectinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene und pädiatrische 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

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Die betrachteten Studien zu Larotrectinib laufen noch, sodass Patienten weiterhin eingeschlossen werden. Zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts vom 30.07.2018 lagen nur Angaben zu Patienten mit folgenden Tumorentitäten vor: Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, infantiles Fibrosarkom, Schilddrüsenkarzinom, primärer ZNS-Tumor, Lungenkarzinom, Melanom, kolorektales Karzinom, gastrointestinaler Stromatumor, Knochensarkom, Gallengangskarzinom, kongenitales mesoblastisches Nephrom, Appendixkarzinom, Mammakarzinom, Pankreaskarzinom. Teilweise sind in den genannten Tumorentitäten nur einzelne Patienten enthalten.
c: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
BSC: Best Supportive Care; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase

Der pU stimmt der benannten ZVT nicht zu und stuft eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes als geeignete ZVT ein.

Bewertung der AkdÄ

Aus Sicht der AkdÄ wäre die vom pU angegebene ZVT – eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes – akzeptabel, weil sich eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes an der Best Supportive Care (BSC) orientiert. Da ein

(direkter) Vergleich mit der ZVT jedoch nicht möglich ist, ist die Unterscheidung zur G-BA-Vorgabe aber unerheblich. In diesem Punkt stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu.

Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte

Für die Nutzenbewertung legt der pU weder direkte noch adjustierte indirekte Vergleiche vor. Es stehen nur Daten aus den Phase-I/II-Studien zur Verfügung, die bereits bei der Zulassung eingereicht wurden. Die Daten aus drei multizentrischen unkontrollierten Studien an pädiatrischen und erwachsenen Patienten werden gepoolt dargestellt: LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE) und LOXO-TRK-15003 (SCOUT). [IQWiG Dossierbewertung, S. 10–24; Dossier pU, Modul 4A, S. 118–148]

LOXO-TRK-14001 (4) ist eine noch laufende, multizentrische Dosisescalationsstudie der Phase I, in die erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren eingeschlossen wurden, 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. Als primäre Endpunkte wurden die Dosis und die Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, UE) evaluiert.

LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE; (5)) ist eine noch laufende, multizentrische Basket-Studie der Phase I/II, in der Patienten entsprechend der Tumorhistologie verschiedenen Kohorten zugeordnet wurden: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, Schilddrüsenkarzinom, Weichteilsarkom, kolorektales Karzinom, Speicheldrüsenkrebs, Gallengangskarzinom, primärer Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS) oder andere solide Tumoren. In die Studie wurden Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren und Nachweis einer NTRK-Genfusion eingeschlossen, die entweder eine adäquate Standardtherapie erhalten hatten oder für die eine solche nicht infrage kam. Primärer Endpunkt der Studie war das Tumoransprechen.

LOXO-TRK-15003 (SCOUT; (6)) ist eine noch laufende, multizentrische Phase-I-Studie, die aus einer Dosisescalations- und einer Expansionsphase besteht. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 1 Monat bis 21 Jahren mit dokumentiertem Nachweis einer NTRK-Genfusion und lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren, die entweder ein Rezidiv, einen Progress oder ein Nichtansprechen auf verfügbare Therapien aufwiesen, oder für die keine Standardtherapien oder kurative systemische Therapien zur Verfügung standen. Ältere Patienten wurden unabhängig von der dokumentierten NTRK-Genfusion eingeschlossen. Für Patienten mit infantilem Fibrosarkom musste aufgrund der bekannten hohen Prävalenz einer NTRK-Genfusion in dieser Tumorentität kein dokumentierter Nachweis vorliegen. Weiterhin konnten Patienten mit lokal fortgeschrittenem infantilem Fibrosarkom auch dann eingeschlossen werden, wenn eine kurative Resektion möglich gewesen wäre, diese jedoch eine entstellende Operation oder Amputation von Gliedmaßen notwendig gemacht hätte.

Der pU legt im Dossier Ergebnisse zu zwei Datenschnitten vor – Datenschnitt vom 30.07.2018 (ePAS2-Population) und Datenschnitt vom 19.02.2019 (ESMO2019-Population) –, gibt aber an, den Datenschnitt vom 30.07.2018 als primär relevanten

Datenschnitt heranzuziehen und Ergebnisse zum Datenschnitt vom 19.02.2019 nur ergänzend darzustellen. [Dossier pU, Modul 4A, S. 35–36]

Das IQWiG berücksichtigt nur den Datenschnitt vom 30.07.2018, da es abweichend vom pU die Tumorentitäten getrennt voneinander betrachtet und Ergebnisse dazu nur für diesen Datenschnitt vorliegen. [IQWiG Dossierbewertung, S. 25–27]

Zudem betrachtet der pU zur Einordnung der „Effekte von Larotrectinib im Kontext anderer Therapieoptionen“ intraindividuelle Vergleiche bezüglich des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) unter Behandlung mit Larotrectinib im Vergleich zu der Zeit bis zur Progression (TTP) unter der letzten zuvor angewandten systemischen Therapie. Das Verhältnis des PFS unter Larotrectinib zu TTP unter der vorangegangenen Therapie wird als Wachstumsmodulationsindex (Growth Modulation Index, GMI) dargestellt und als Parameter für den Vergleich der klinischen Aktivität von Larotrectinib zu vorangegangenen systemischen Behandlungen herangezogen. Je größer der GMI ist, desto länger ist das PFS unter Larotrectinib im Vergleich zur TTP unter der Vortherapie. Daten zur Validierung des GMI präsentiert der pU allerdings nicht. Zudem beruht die Berechnung auf der Annahme, dass alle Patienten einen Progress unter der vorherigen Therapie aufwiesen. Daher werden nur Patienten mit systemischer Therapie eingeschlossen (57 % bzw. 77 % der 93 Patienten der ePAS2-Population je nach Auswertung). [IQWiG Dossierbewertung, S. 55–56; Dossier pU, Modul 4A, S. 35–36, S. 90–91, S. 403–404]

Der pU wertet die Daten derjenigen Patienten aus den drei Studien aus, die mit einer zulassungskonformen Dosierung von Larotrectinib behandelt wurden und folgende Kriterien erfüllen:

- Sie erhielten mindestens eine Dosis Larotrectinib.
- Sie wiesen mindestens eine messbare Läsion (RECIST) auf.
- Sie wurden durch ein unabhängiges Komitee (IRC) bewertet.

Den so generierten Patientenpool zum Datenschnitt vom 30.07.2018 nennt der pU ePAS2-Population; sie umfasst 93 Patienten. Patienten mit primären ZNS-Tumoren (n = 9) wurden bei der vom pU gebildeten ePAS2-Population nicht berücksichtigt und separat analysiert (SAS3-Population).

Bei primären ZNS-Tumoren war in den Studien kein Nachweis einer NTRK-Genfusion notwendig (de facto wurden solche Patienten nur in die SCOUT-Studie aufgenommen). Patienten mit primären ZNS-Tumoren ohne NTRK-Genfusion erfüllen die Zulassungskriterien nicht. Sie wurden daher vom pU separat in der sogenannten SAS3-Population (Supplementary Analysis Set 3) ausgewertet, wobei unterschiedliche Kriterien bei der radiologischen Beurteilung der Progression zur Anwendung kamen. [Dossier pU, Modul 4A, S. 65]

Die ePAS2-Population umfasst 93 Patienten mit 15 Tumorarten; pro Tumorart liegen Daten für 1–21 Patienten vor. Bei vier Tumorarten sind jeweils mindestens 10 Patienten eingeschlossen (Weichteilsarkom: n = 21; Speicheldrüsenkarzinom: n = 17; infantiles Fibrosarkom: n = 13; Schilddrüsenkarzinom: n = 10). [IQWiG Dossierbewertung, S. 29–30; Dossier pU, Modul 4A, S. 91–92]

Das IQWiG betrachtet abweichend vom pU die Ergebnisse getrennt nach Tumorentität und nicht unabhängig von der Tumorhistologie und führt dafür folgende Gründe an:
[IQWiG Dossierbewertung, S. 26–27; Dossier pU, Modul 4A, S. 54–56, S. 65–73]

- Die sehr unterschiedlichen natürlichen Verläufe der eingeschlossenen Tumorentitäten und -stadien lassen eine Heterogenität bezüglich der Prognosen erwarten.
- Auch der Verlauf unter der ZVT BSC ist potenziell abhängig von den Tumorentitäten.
- Es gibt derzeit keinen wissenschaftlichen Konsens darüber, ob NTRK-Genfusionen universelle onkogene Treiber sind und unabhängig vom jeweiligen Gewebe oder weiteren Krankheitscharakteristika die Tumorbildung verursachen bzw. fördern.
- Die prognostische Relevanz einer NTRK-Genfusion ist unklar – abgesehen von den Tumorentitäten, bei denen die Fusion pathognomonisch ist.

Bewertung der vorgelegten Evidenz durch die AkdÄ

Datenbasis

Die gepoolte Auswertung des pU war nicht a priori geplant, was als Schwachpunkt betrachtet werden muss. Zudem weist die AkdÄ darauf hin, dass die einzelnen Tumorentitäten in den drei vorgelegten Studien sehr unterschiedliche Verläufe aufwiesen. Daher kann nicht angenommen werden, dass eine gepoolte Analyse, aus der ein Mittelwert bzw. Median resultiert, repräsentativ für das gesamte Spektrum der Malignome mit NTRK-Genfusion ist.

Eine entitätsbezogene Auswertung ist aus Sicht der AkdÄ daher relevant. Dafür spricht auch ein Hinweis in der Fachinformation von Larotrectinib unter 4.4: „Das Ausmaß der Wirkung kann je nach Tumorart sowie je nach gleichzeitig vorhandenen anderen genomischen Veränderungen unterschiedlich sein [...]“. Daraus ergibt sich implizit eine Legitimation, den Nutzen von Larotrectinib spezifisch nach der Art des Tumors zu bewerten. Die Argumente des IQWiG für eine Berücksichtigung der Tumorentität sind aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar, allerdings ist eine solche Auswertung ohne ein Vergleichskollektiv, das hinsichtlich des Vorliegens einer NTRK-Genfusion typisiert wurde, von sehr geringer Aussagekraft.

Aus Sicht der AkdÄ wäre ein gut gemachter Vergleich mit historischen Daten (bevorzugt mit einer „Matched-pair“-Analyse) die beste Möglichkeit, um die Wirksamkeit der Therapie abzuschätzen, wenn eine randomisierte, kontrollierte Studie oder adjustierte indirekte Vergleiche nicht möglich sind. Eine solche Analyse war dem pU aber offensichtlich zu aufwendig, da aus archiviertem Gewebe eine große Anzahl von molekularen Untersuchungen nötig gewesen wäre, um eine ausreichende Zahl historischer Fälle mit NTRK-Genfusion als historische Kontrollen zu identifizieren.

Da es derzeit noch unklar ist, ob die NTRK-Genfusion unabhängig von der Behandlung prognostisch eine Bedeutung hat, wäre ein indirekter historischer Vergleich aus Sicht der AkdÄ nur mit NTRK-Genfusion-typisierten Kollektiven relevant bzw. methodisch zulässig.

Auch wenn einige Tumorentitäten bekanntermaßen eine hohe Rate von NTRK-Genfusionen aufweisen, ist derzeit unklar, ob bzw. in welchen Entitäten die NTRK-Genmutation die tatsächlich entscheidende Treiber-Mutation ist, weil die untersuchten Tumorentitäten eine Vielzahl unterschiedlicher Mutationen und möglicherweise mehr als nur eine Treiber-Mutation aufweisen. Darauf weist auch die Stellungnahme der Scientific Advisory Group (SAG) in Oncology hin, die während des Zulassungsverfahrens von Larotrectinib vom Ausschuss für Humanarzneimittel eingeholt wurde (vgl. S. 148–151 in (7)).

Die SAG wies darauf hin, dass die verfügbaren Daten die Hypothese nicht unterstützen, dass NTRK-Genfusionen unabhängig vom Tumortyp bzw. von der Tumorhistologie und anderen Krankheitsmerkmalen allgemein universelle onkogene Treiber sind. Daraus resultiere, dass der Wirkungsmechanismus je nach Merkmalen der Tumorentität unterschiedlich sein kann und dass die nicht klinischen und klinischen Daten nicht ausreichen, um eine Aktivität unabhängig vom Tumortyp und anderen Merkmalen festzustellen. Es gäbe nur wenige Tumorarten (einige pädiatrische Malignome, wie u. a. kongenitale Fibrosarkome, zelluläre mesoblastische Nephrome), für die NTRK-Genfusionen als onkogene Treiber unabhängig von anderen Merkmalen etabliert worden seien (7).

Bei anderen Erkrankungen sei die Rolle der NTRK-Genfusionen als onkogene Treiber nicht ausreichend untersucht und somit auch nicht gut etabliert. Aus Sicht der SAG lägen keine ausreichenden Daten vor, um die Wirksamkeit von Larotrectinib in allen Tumorentitäten zu bestätigen. Als Gründe dafür gibt die SAG an:

- fehlende umfassende Sequenzierung des Tumorgewebes vor der Behandlung;
- geringe Patientenzahlen in den einzelnen Tumorentitäten;
- signifikante Heterogenität der beobachteten Ansprechraten (Gesamtansprechrates, ORR) in Verbindung mit der bemerkenswert niedrigen Ansprechrate bei einigen Tumorentitäten (ORR zwischen 0 % und 33 %), insbesondere bei den häufigen Tumorarten, bei denen das Auftreten von NTRK-Genfusionen selten sei (Lunge, Dickdarm, Brust) (7).

Diese Bewertung wird von der AkdÄ geteilt. Es gibt zwar einige Hinweise, dass NTRK-Genfusionen in einem kleinen Teil der Tumorentitäten, in denen sie gefunden wurden – anders als bei vielen anderen soliden Tumoren und eher analog zu hämatologischen Neoplasien – möglicherweise eine wichtige Rolle spielen. Allerdings ist unklar, ob NTRK-Genfusionen tatsächlich die Rolle eines dominanten onkogenen Treibers zukommt, da bei genauer molekulargenetischer Charakterisierung von 33 unterschiedlichen Tumorentitäten zahlreiche weitere Mutationen nachgewiesen werden konnten, die ebenfalls als Treibermutationen fungieren können. (8)

Weitere Kritikpunkte

Aus Sicht der AkdÄ handelt es sich bei den vom pU präsentierten Auswertungen um ein schlecht dokumentiertes Patientenkollektiv, sodass ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen werden muss. [IQWiG Dossierbewertung, S. 85–86; Dossier pU, Modul 4A, S. 130]

21 Patienten (23 %) der ePAS2-Population hatten keine vorherige systemische Therapie und von denen mit den vier häufigsten Tumoren hatten 20–53 % keine systemische Vortherapie:

- Weichteilsarkom: 21 Patienten (25 %);
- Speicheldrüsenkarzinom: 17 Patienten (53 %);
- infantiles Fibrosarkom: 13 Patienten (23 %);
- Schilddrüsenkarzinom: 10 Patienten (20 %).

Von den 77 Patienten der ePAS2-Population mit Metastasierung hatten 19 (25 %) keine systemische Vortherapie. Dabei ist es unklar, welche Tumorentitäten zugrunde lagen und ob der Verzicht auf systemische Therapien tatsächlich vertretbar war.

Das IQWiG weist zudem darauf hin, dass im EPAR 28 weitere Patienten erwähnt sind, die der pU nicht berücksichtigt, „nur“ weil keine Bewertungen durch das Independent Review Committee (IRC) zum Zeitpunkt des Datenschnitts vorlagen. Diese Einschränkung wird als nicht sachgerecht bewertet, weil die IRC-Bewertung nur für bildgebende Befunde relevant ist, diese jedoch für Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten wenig Bedeutung haben. Diesem Einwand stimmt die AkdÄ zu. [IQWiG Dossierbewertung, S. 26]

Endpunkte

Laut IQWiG hat der pU für den EPAR und im vertraulichen Modul 5 des Dossiers Daten für das Gesamtüberleben (OS), PFS und für ORR zusammengestellt, die in der Literatur für Therapien bei Tumorentitäten berichtet worden sind, die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet werden. Der pU verwendet diese Daten (z. B. im Sinne historischer Vergleiche) jedoch nicht weiter für Aussagen zum Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT. [IQWiG Dossierbewertung, S. 31–32]

Die so generierten Daten sind aus Sicht der AkdÄ nicht aussagekräftig, da:

- sich die diesbezüglichen Daten im Modul 5 und EPAR unterscheiden und zudem eine Vollständigkeit nicht gesichert ist;
- ein historischer Vergleich mit BSC nicht möglich wäre;
- die Daten zu OS, PFS und für ORR sich auf unterschiedliche Tumorstadien/Therapiestufen beziehen.

Der pU führt zudem Auswertungen aus einem intraindividuellen Vergleich anhand des nicht validierten Surrogatparameters GMI an und berücksichtigt dabei nur diejenigen Patienten, die vor Larotrectinib bereits eine andere systemische Therapie im metastasierten Stadium erhalten hatten. Nach diesen Kriterien standen nur noch 53 Patienten für eine solche Auswertung anhand des GMI zur Verfügung. Die Abschätzung fehlender Daten erfolgte korrekterweise konservativ. Da die Vorbehandlungen außerhalb der Studie erfolgt sind, ist aber nicht gesichert, dass alle Umstellungen auf Larotrectinib bei Progress (und nicht zum Beispiel bei Nebenwirkungen) erfolgt sind. Zudem ist unklar, wie und wie häufig PFS und TTP – als Hauptparameter zur Berechnung des GMI – während der vorangegangenen systemischen Therapie erhoben wurden, sodass die

Vergleichbarkeit der Daten aus den Vortherapien mit den Daten unter Larotrectinib nicht sichergestellt ist.

Ergebnisse: Nutzen

Mortalität

Das mediane OS betrug für Patienten mit Melanom 8,4 Monate (n = 7) und für den einen Pankreaskarzinom-Patient 14,1 Monate. In allen anderen Tumorentitäten war das mediane OS zum eingereichten Datenschnitt nicht erreicht. [IQWiG Dossierbewertung, S. 36–38; Dossier pU, Modul 4A, S. 149–154]

In der gepoolten Analyse lebten zum eingereichten Datenschnitt noch 79 Patienten (85 %), 14 Patienten (15 %) waren verstorben. Das mediane OS wurde noch nicht erreicht (Min: 1,0+ Monate; Max: 40,7+ Monate), das mediane Follow-up betrug 16,7 Monate.

Tabelle 2: Ergebnisse zum Gesamtüberleben nach Tumorentität

Tumorentität	Patienten	Patienten mit Ereignis Tod (%)
Weichteilsarkom	21	3 (14)
Speicheldrüsenkarzinom	17	2 (12)
infantiles Fibrosarkom	13	0
Schilddrüsenkarzinom	10	2 (20)
primärer ZNS-Tumor	9	0
Lungenkarzinom	7	1 (14)
Melanom	7	2 (29)
kolorektales Karzinom	6	2 (33)
GIST	4	0
Osteosarkom	2	0
Gallengangskarzinom	2	1 (50)
kongenitales mesoblastisches Nephrom	1	0
Appendixkarzinom	1	0
Mammakarzinom	1	0
Pankreaskarzinom	1	1 (100)

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtansprechrates (ORR) und Dauer des Gesamtansprechens (DOR)

Es handelt sich bei diesen Endpunkten um nicht validierte Endpunkte, die lediglich zur Orientierung bezüglich der Effekte von Larotrectinib dargestellt werden. [IQWiG Dossierbewertung, S. 54–58; Dossier pU, Modul 4A, S. 154–218]

Tabelle 3: Ergebnisse zur Morbidität nach Tumorentität

Endpunkt Tumorentität (n)	PFS* Mediane Dauer in Monaten (Min; Max)	PFS-Rate* nach 12 Monaten (%)	ORR* Patienten mit Ereignis (%)	DOR* ≥ 12 Monate Patienten mit Ereignis (%)
Weichteilsarkom (21)	27,40 (0,46; 39,69+)	69	81	77
Speicheldrüsenkarzinom (17)	n. e. (0,72; 35,58+)	80	88	91
infantiles Fibrosarkom (13)	n. e. (3,22+; 20,90+)	69	92	60
Schilddrüsenkarzinom (10)	n. e. (0,92; 31,38+)	70	70	86
primärer ZNS-Tumor (9)	k. A.	k. A.	11	k. A.
Lungenkarzinom (7)	n. e. (1,81+; 27,60)	80	71	75
Melanom (7)	n. e. (0,03+; 24,84+)	53	43	50
kolorektales Karzinom (6)	5,36 (1,48+; 11,20+)	n. e.	33	n. e.
GIST (4)	19,29 (10,87+; 21,75+)	67	100	75
Osteosarkom (2)	7,39 (3,71; 11,07)	0	50	0
Gallengangskarzinom (2)	n. e. (1,84; 13,67+)	50	0	-
kongenitales mesoblastisches Nephrom (1)	n. e. (11,50+; 11,50+)	n. e.	100	n. e.
Appendixkarzinom (1)	3,48	0	0	-
Mammakarzinom (1)	0,95	0	0	-
Pankreaskarzinom (1)	7,20	0	0	-

*Für Patienten aus der ePAS2-Population zum Datenschnitt 30.07.2018.

DOR: Dauer des Gesamtansprechens; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl Patienten aus der ePAS2-Population; n. e.: nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrage; PFS: Progressionsfreies Überleben

Das IQWiG zieht die Ergebnisse zu den dargestellten Endpunkten nicht heran, weil deren Relevanz für Patienten unklar bzw. nicht validiert ist. Dennoch betrachtet es – im Sinne eines Interpretationsversuchs der Daten zu Larotrectinib – vorhandene Vergleichsdaten aus Studien mit anderen Therapien (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 zu anderen Therapien im EPAR vor. Beide Datengrundlagen stammen aus einer Informationsbeschaffung des pU, sollen sich aber laut IQWiG zwischen Modul 5 und dem EPAR unterscheiden. Daher betrachtet das IQWiG beide Quellen, kann aber beim Vergleich mit Larotrectinib bei keiner der Tumorentitäten einen hinreichend großen Effekt von Larotrectinib auf einen der patientenrelevanten Endpunkte feststellen, der nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnte. [IQWiG Dossierbewertung, S.7, S. 65–67]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt Daten zum globalen Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 vor, allerdings nur für 40 Patienten (< 50 %) der ePAS2-Population und nicht bezogen auf die jeweilige Tumorentität. Verbesserungen zum Ausgangswert zeigen sich für den globalen Gesundheitszustand, die Rollenfunktion, die soziale Funktion und die emotionale Funktion. Der pU gibt an, dass ab Zyklus 19 nur höchstens 10 Patienten in die Analyse gingen, sodass die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden müssen. Der pU zieht die deskriptive Darstellung des jeweiligen Gesamtscores sowie der mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn, die in den Studien präspezifiziert waren, nicht für die Beschreibung des Zusatznutzens heran. [IQWiG Dossierbewertung, S. 58–63; Dossier pU, Modul 4A, S. 218–247]

Stattdessen verwendet der pU post-hoc definierte Auswertungen hinsichtlich der besten Veränderung gegenüber Studienbeginn bzw. zu Responderanalysen.

Das IQWiG bewertet diese Darstellung anhand der Post-hoc-Analysen als selektiv und dadurch unvollständig und nicht aussagekräftig. Dieser Einschätzung schließt sich die AkdÄ an. [IQWiG Dossierbewertung, S. 58–59]

Bewertung der AkdÄ: Nutzen

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zur Lebensqualität nicht ausreichend beurteilbar.

Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass das PFS in vielen Situationen den Nutzen für die Patienten nicht gut abbildet. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn eine Vielzahl wirksamer Therapieoptionen zur Verfügung stehen, die aber alle nicht kurativ sind. Hier ist häufig nicht klar, ob eine höhere Ansprechrage und längere Progressionsfreiheit mit einem längeren OS und besserer Lebensqualität einhergehen.

In der vorliegenden Situation ist dies aber differenzierter zu bewerten. Aus der festgelegten ZVT BSC lässt sich implizit ableiten, dass bei allen Patienten die konventionellen Therapieoptionen hätten weitgehend ausgeschöpft sein sollen. Dies bedeutet, in einer vergleichenden Studie hätten die Patienten ganz überwiegend unter einem kontinuierlichen Progress der Erkrankung zu leiden gehabt, der nur mit supportiven Maßnahmen behandelt worden wäre. Angesichts dieser Situation sind aus onkologischer Sicht die hohen Ansprechraten und langen Zeiten der Rezidivfreiheit bemerkenswert. In der Population ePAS2 wurden mehr als 1,5 Jahre nach Therapiebeginn nur sehr wenige Todesfälle und wenige Rezidive beobachtet, was darauf hindeutet, dass ein Teil der Remissionen lange anhält. Diese positiven Hinweise werden jedoch durch die Tatsache eingeschränkt, dass die Zulassung für ein äußerst heterogenes Patientenkollektiv erteilt wurde und nach den vorläufigen Daten auch der Nutzen in diesem Kollektiv sehr heterogen verteilt sein dürfte. [Dossier pU, Modul 4A, S. 152, Abb. 6; S. 159, Abb. 8]

Die dargestellten Daten zu Endpunkten der Kategorie Morbidität können nur einer groben Abschätzung dienen, wie sich die Erfolgsrate auf die unterschiedlichen Tumorentitäten verteilt. Es stehen keine Vergleichskohorten von Patienten mit NTRK-Genfusion zur Verfügung. Des Weiteren fehlt die Information, ob eine solche Genfusion innerhalb der einzelnen histologischen Entitäten prognostisch relevant ist.

Das Vorgehen des IQWiG, im Sinne eines Interpretationsversuchs der Daten zu Larotrectinib vorhandene Vergleichsdaten aus Studien mit anderen Therapien (nicht BSC) einzubeziehen, kann aus Sicht der AkdÄ nicht zu aussagekräftigen Ergebnissen führen. Wie bereits ausgeführt, wäre ein solcher historischer Vergleich nur dann zulässig und relevant, wenn die Vergleichskohorte ein NTRK-Genfusion-typisiertes Kollektiv wäre.

Ergebnisse Schaden

In den Zulassungsstudien waren die häufigsten UE unter der Behandlung mit Larotrectinib Fatigue, Schwindel, Übelkeit, Obstipation, erhöhte Transaminasen (ALT und AST), Anämie, Husten, Erbrechen, Diarrhoe und Fieber (7). In den Zulassungsstudien musste die Therapie bei 5 % der Patienten aufgrund von UE abgebrochen werden, etwa ein Drittel der Patienten hatte mindestens eine schwerwiegende UE (SUE). [IQWiG Dossierbewertung, S. 35, S. 41–42; Dossier pU, Modul 4A, S. 318–324]

Die Ergebnisse zu den Schadensendpunkten sind in Tabellen 4 und 5 dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden nach Tumorentität

Endpunkt	SUE n (%)	Schwere UE (CTCAE Grad 3–4) n (%)	Abbruch wegen UW n (%)
Tumorentität* (Anzahl Patienten**)			
Weichteilsarkom (21)	4 (19)	11 (52)	k. A.
Speicheldrüsenkarzinom (17)	4 (24)	9 (53)	k. A.
infantiles Fibrosarkom (13)	5 (38)	8 (62)	k. A.
Schilddrüsenkarzinom (10)	3 (30)	4 (40)	k. A.
primärer ZNS-Tumor (9)	3 (33)	2 (22)	0 (0)
Lungenkarzinom (7)	1 (14)	3 (43)	k. A.
Gallengangskarzinom (2)	14 (56)	16 (64)	k. A.

*Nur Tumorentitäten dargestellt, zu denen Informationen vorliegen; **Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhalten haben.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A. keine Angabe; n: Anzahl Patienten aus der e-PAS2-Population mit Ereignis; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende UE

Tabelle 5: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden

Endpunkt	ePAS2-Population (N = 93) n (%)	alle Patienten* (N = 208) n (%)
SUE	31 (33)	70 (34)
- als therapiebezogen bewertet vom Prüfarzt	5 (5)	12 (6)
schwere UE (CTCAE Grad 3–4)	51 (55)	103 (50)
- als therapiebezogen bewertet vom Prüfarzt	12 (13)	27 (13)
Abbruch wegen UE	5 (5)	23 (11)
- als therapiebezogen bewertet vom Prüfarzt	1 (1)	5 (2)
Todesfälle aufgrund von UE (UE CTCAE Grad 5)	4 (4)	12 (6)

*Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhalten haben.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die in die Population eingehen; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende UE

Bewertung der AkdÄ: Schaden

Der pU bescheinigt Larotrectinib eine gute Verträglichkeit und weist darauf hin, dass nur ein kleiner Teil der SUE und der schweren UE als therapiebezogen eingestuft wurde: UE waren mehrheitlich vom CTCAE-Grad 1–2. Bei 13 % der Patienten traten therapiebezogene, schwere UE vom CTCAE-Grad 3–4 auf, nur bei 5 % therapiebezogene SUE. [Dossier pU, Modul 4A, S. 426–431]

Die AkdÄ weist darauf hin, dass es grundsätzlich sehr schwierig ist, in einer nicht vergleichenden Studie UE dem Studienmedikament zuzuordnen, insbesondere bei Tumorkranken mit aktiver Erkrankung, die mit palliativer Zielsetzung behandelt werden. Die

Zuordnung von Symptomen zur Therapie oder zu anderen Ursachen ist immer mit einer großen Unschärfe verbunden, solange es sich nicht um sehr spezifische und für das Arzneimittel typische Nebenwirkungen handelt.

Der Erfassung von Nebenwirkungen sollte deshalb bei der Verordnung von Larotrectinib künftig besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Dass in den Studien nur bei ca. 5 % der Patienten mit NTRK-Genfusion Larotrectinib aufgrund von UE abgesetzt wurde, deutet auf eine zumindest kurzfristig gute Verträglichkeit hin. Die Frage der Langzeittoxizität kann derzeit noch nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.

Weitere Aspekte

Wenn sich Larotrectinib als Behandlungsstandard für Tumoren mit NTRK-Genfusion durchsetzen sollte, so sind die Kosten der molekularen Diagnostik den Behandlungskosten hinzuzurechnen. Die Kosten für eine Analyse sind mit der Zahl der „Number needed to test“ zu multiplizieren und dieses Produkt sollte den Therapiekosten hinzugerechnet werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die kritische Bewertung der Datenlage durch das IQWiG ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar (Tabelle 6). Der Bewertung des pU kann aufgrund der Datenlage nicht gefolgt werden. [IQWiG Dossierbewertung, S. 44; Dossier pU, Modul 4A, S. 431]

Tabelle 6: Bewertung des Zusatznutzens von Larotrectinib

Indikation	Pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG
erwachsene und pädiatrische Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion ^a , 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	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	Zusatznutzen nicht belegt
<small>a: Die betrachteten Studien zu Larotrectinib laufen noch, sodass Patienten weiterhin eingeschlossen werden. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts vom 30.07.2018 lagen nur Angaben zu Patienten mit folgenden Tumorentitäten vor: Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, infantiles Fibrosarkom, Schilddrüsenkarzinom, primärer ZNS-Tumor, Lungenkarzinom, Melanom, kolorektales Karzinom, gastrointestinaler Stromatumor, Knochensarkom, Gallengangskarzinom, kongenitales mesoblastisches Nephrom, Appendixkarzinom, Mammakarzinom, Pankreaskarzinom. Teilweise sind in den genannten Tumorentitäten nur einzelne Patienten enthalten. NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase</small>		

Für die Patienten, die Larotrectinib bekommen, steht sonst keine wirksame Therapie zur Verfügung. Larotrectinib verfügt daher über ein gewisses therapeutisches Potenzial. Allerdings präsentiert der pU bei der vorliegenden Nutzenbewertung eine unzureichende Datenbasis zu einem zudem schlecht dokumentierten Patientenkollektiv ohne geeignete Vergleichskohorte. Auch wenn sich dabei Hinweise auf eine entsprechende Wirksamkeit in bestimmten Tumorentitäten anhand des gezeigten Ansprechens und der

Remissionsdauer erkennen lassen, reicht die Datenlage unter den formalen Kriterien der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht aus, um eine aussagekräftige Bewertung des Zusatznutzens von Larotrectinib vornehmen zu können. Dies gilt insbesondere angesichts der breiten Zulassung unter Einschluss von histologischen Tumorentitäten, für die derzeit der medizinische Stellenwert noch völlig unklar ist. Der pU müsste dafür mindestens einen verwertbaren historischen Vergleich für die einzelnen Entitäten mit entsprechend hinsichtlich der NTRK-Genfusion typisierten Vergleichskollektiven vorlegen.

Die AkdÄ folgt daher der Bewertung des IQWiG aus den folgenden Gründen:

1. In der vom pU präsentierten ePAS2-Population hatten 23 % der Patienten bzw. 25 % der Patienten mit Metastasierung) vor Larotrectinib keine systemische Vortherapie.
2. Die Art der systemischen Vortherapie für die vorbehandelten Patienten bleibt zudem unklar, d. h. es ist nicht klar, ob diese jeweils adäquat für die einzelnen Tumorentitäten war.
3. Es ist unklar, ob nicht zusätzlich zur ePAS2-Population Daten weiterer Patienten hätten mit ausgewertet werden müssen.
4. Es liegen keine Daten einer Vergleichsgruppe vor, mit denen die Ergebnisse der ePAS2-Population (direkt, indirekt oder historisch) auch nur annähernd hätten verglichen werden können.
5. Ansprechrate bzw. Ansprechdauer über mindestens 12 Monate sind in der ePAS2-Population mit im Mittel 72 % bzw. 75 % zwar hoch. Deren Aussagekraft für patientenrelevante Endpunkte ist strenggenommen aber unklar, weil sie ausschließlich durch bildgebende Verfahren erhoben wurden. Zudem liegen keine verwertbaren Daten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.
6. Ein OS über mindestens 12 Monate bei im Mittel 88 % der Patienten der ePAS2-Population erscheint hoch. Hier hätte der pU jedoch zumindest historische Daten für ausbehandelte Patienten darstellen können und müssen, und zwar spezifisch für die einzelnen Tumorentitäten.

Derartige Daten finden sich in der Literatur bei nur orientierender Suche bereits für folgende Tumore (alle mit hoher Rate an NTRK-Genfusionen):

- beim infantilen Sarkom (allerdings über alle Stadien) Überlebensraten um 90 % (9);
- beim Speicheldrüsenkarzinom unterschiedliche Prognosen in Abhängigkeit von der Histologie (10;11);
- beim papillären Schilddrüsenkarzinom abhängig vom Risiko-Score Überleben nach 20 Jahren zwischen 27 % und 99 % (12).

Unter Berücksichtigung dieser Zahlen lassen die Daten zu Larotrectinib keine dramatischen Effekte der Behandlung erkennen.

7. Die größte Gruppe der Weichteilsarkome ist in sich heterogen mit extrem variablen Verläufen. Zumindest für diese Gruppe ist ein Vergleichskollektiv von Patienten mit NTRK-Genfusionen zwingend zu fordern.

8. Zumindest bei Tumorentitäten mit niedriger Frequenz von NTRK-Genfusionen (< 1 %) wie beispielsweise Kolon-, Lungen- und Mammakarzinome sollten Empfehlungen erarbeitet werden, welche Patienten gescreent werden sollten.

Für eine endgültige Bewertung sind weitere vergleichende Daten abzuwarten, z. B. aus den laufenden Studien SCOUT und NAVIGATE (bis voraussichtlich 2022 bzw. 2023). Möglicherweise können hierfür auch Daten aus Registern hilfreich sein, wie das IQWiG in seinem aktuellen Rapid Report „Versorgungsnahe Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung“ anregt (13).

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist der **Zusatznutzen** von Larotrectinib zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion gegenüber BSC aufgrund der derzeit unzureichenden Datenlage **nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Bayer Vital GmbH: Fachinformation "Vitrakvi® 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen". Stand: September 2019.
2. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A: NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 731-747.
3. Europäische Kommission: Durchführungsbeschluss der Kommission über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel "Vitrakvi - Larotrectinib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates (Stand 19.09.2019): https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190919145810/anx_145810_de.pdf (letzter Zugriff: 23. Januar 2020). C(2019)6890 (final), Brüssel. 19. September 2019.
4. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ et al.: Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 2019; 30: 325-331.
5. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al.: Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018; 378: 731-739.
6. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L 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: 705-714.
7. European Medicines Agency (EMA): Vitrakvi® - Larotrectinib: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitrakvi-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 23. Januar 2020). Amsterdam, 25. Juli 2019.
8. Bailey MH, Tokheim C, Porta-Pardo E et al.: Comprehensive characterization of cancer driver genes and mutations. *Cell* 2018; 173: 371-385, e318.
9. Hu Z, Chou PM, Jennings LJ, Arva NC: Infantile fibrosarcoma-a clinical and histologic mimicker of vascular malformations: case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2013; 16: 357-363.
10. Andry G, Hamoir M, Locati LD et al.: Management of salivary gland tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12: 1161-1168.
11. Schvartsman G, Pinto NA, Bell D, Ferrarotto R: Salivary gland tumors: Molecular characterization and therapeutic advances for metastatic disease. *Head Neck* 2019; 41: 239-247.
12. Hartl DM, Hadoux J, Guerlain J et al.: Risk-oriented concept of treatment for intrathyroid papillary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33: 101281.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Versorgungsnahe Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung – Rapid Report A19-43: https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnahe-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Kurzfassung_Rapid-Report_V1-0.pdf (letzter Zugriff: 30. Januar 2020). Köln, 10. Januar 2020.