

Entrectinib
(solide Tumoren mit einer Neurotrophen-
Tyrosin-Rezeptor-Kinase[NTRK]-Genfusion,
> 1 Monat bis < 12 Jahre)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-78

Version: 1.0

Stand: 30.10.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1875

DOI: 10.60584/A24-78

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Entrectinib (solide Tumoren mit einer Neurotrophen-Tyrosin-Rezeptor-Kinase[NTRK]-Genfusion, > 1 Monat bis < 12 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.07.2024

Interne Projektnummer

A24-78

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-78>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Entrectinib (solide Tumoren mit einer Neurotrophen-Tyrosin-Rezeptor-Kinase[NTRK]-Genfusion, > 1 Monat bis < 12 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-78>.

Schlagwörter

Entrectinib, Tumoren, Genfusion, Nutzenbewertung

Keywords

Entrectinib, Neoplasms, Gene Fusion, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alina Reese
- Charlotte Guddat
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi
- Kathrin Wohlföhner
- Katharina Wölke

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Entrectinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Entrectinib als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit neurothropher Tyrosin-Rezeptor-Kinase-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
- die bisher keinen neurothrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 1 Monat bis unter 12 Jahre. Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre waren bereits Gegenstand der Dossierbewertung A20-74 [1].

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Entrectinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.07.2024 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

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.

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.

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.14
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
I 6 Literatur	I.16
I Anhang A Suchstrategien.....	I.17
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.18

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Entrectinib	I.5
Tabelle 3: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Entrectinib	I.8
Tabelle 5: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
CCOD	klinisches Cut-off-Datum (Clinical cut off date)
ECOD	Enrollment Cuf-off Date
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NTRK	neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
ROS	C-ros-Oncogene
SGB	Sozialgesetzbuch

I 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 Entrectinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.07.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (ab 1 Monat bis unter 12 Jahre) 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 die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Entrectinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
pädiatrische Patientinnen und Patienten (ab 1 Monat bis unter 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine NTRK-Genfusion ^b aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Larotrectinib ▪ Best supportive Care^c ▪ chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird angemerkt, dass NTRK-Genfusionen bei verschiedenen soliden Tumoren auftreten können. Eine getrennte Darstellung der Daten pro Tumorentität wird für erforderlich und sinnvoll gehalten.</p> <p>c. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase</p>	

Abweichend vom G-BA benennt der pU ausschließlich Larotrectinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des

G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Informationsbeschaffung ergab keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für einen direkten Vergleich von Entrectinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU identifiziert ebenfalls keine relevante RCT. Weitere Untersuchungen legt der pU nicht vor und gibt als Begründung an, dass die drei 1-armigen und somit nicht vergleichenden zulassungsbegründenden Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-2 nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung entsprechen. Entsprechend führt der pU keine systematische Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch. Aus Gründen der Transparenz stellt der pU die Ergebnisse der Studien im Dossier jedoch deskriptiv dar.

Bei den Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-2 handelt es sich jeweils um nicht vergleichende Studien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter bis 18 Jahre (STARTRK-NG) bzw. Patientinnen und Patienten ab der Geburt (TAPISTRY) bzw. Erwachsenen (STARTRK-2) mit Entrectinib. Diese sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie aufgrund des jeweils fehlenden Vergleichsarms keinen Vergleich von Entrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Entrectinib.

Tabelle 3: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
pädiatrische Patientinnen und Patienten (ab 1 Monat bis unter 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine NTRK-Genfusion ^b aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Larotrectinib ▪ Best supportive Care^c ▪ chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird angemerkt, dass NTRK-Genfusionen bei verschiedenen soliden Tumoren auftreten können. Eine getrennte Darstellung der Daten pro Tumorentität wird für erforderlich und sinnvoll gehalten.</p> <p>c. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (ab 1 Monat bis unter 12 Jahre) 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 die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Entrectinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
pädiatrische Patientinnen und Patienten (ab 1 Monat bis unter 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine NTRK-Genfusion ^b aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Larotrectinib ▪ Best supportive Care^c ▪ chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird angemerkt, dass NTRK-Genfusionen bei verschiedenen soliden Tumoren auftreten können. Eine getrennte Darstellung der Daten pro Tumorentität wird für erforderlich und sinnvoll gehalten.</p> <p>c. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase</p>	

Abweichend vom G-BA benennt der pU ausschließlich Larotrectinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Kapitel I 3).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Entrectinib (Stand zum: keine Angabe)
- bibliografische Recherche zu Entrectinib (letzte Suche am 15.05.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Entrectinib (letzte Suche am 15.05.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Entrectinib (letzte Suche am 15.05.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Entrectinib (letzte Suche am 12.08.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung ergab keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für einen direkten Vergleich von Entrectinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU identifiziert ebenfalls keine relevante RCT, allerdings berücksichtigt der pU eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Kapitel I 2). Weitere Untersuchungen legt der pU nicht vor und gibt als Begründung an, dass die drei 1-armigen und somit nicht vergleichenden zulassungsbegründenden Studien STARTRK-NG [3], TAPISTRY [4] und STARTRK-2 [5] nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung entsprechen. Entsprechend führt der pU keine systematische Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch. Aus Gründen der Transparenz stellt der pU die Ergebnisse der Studien STARTRK-NG, TAPISTRY, STARTRK-2 im Dossier jedoch deskriptiv dar.

Im Folgenden werden die Studien zunächst beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der dargestellten Daten für die Nutzenbewertung begründet.

Vom pU dargestellte Evidenz

Studiendesign

STARTRK-NG

Die Studie STARTRK-NG ist eine noch laufende, nicht kontrollierte und offene Studie mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Geburt bis < 18 Jahre), die sich in eine Dosisescalations- und eine Expansionsphase gliedert. In die Expansionsphase wurden Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren oder primären Tumoren des zentralen Nervensystems mit oder ohne NTRK1/2/3- oder C-ros-Oncogene-1(ROS1)-Genfusion in verschiedenen Kohorten eingeschlossen. Der Nachweis der Genfusion musste mit einem

validierten Test erfolgen. Es konnten Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren sowie Patientinnen und Patienten, bei denen eine chirurgische Tumorresektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität geführt hätte, an der Expansionsphase teilnehmen, wenn keine zufriedenstellende Therapieoption zur Verfügung stand.

In Kohorte B wurden Patientinnen und Patienten mit primären Tumoren des zentralen Nervensystems mit NTRK1/2/3- oder ROS1-Genfusion eingeschlossen, Kohorte D umfasste Patientinnen und Patienten mit extrakraniellen soliden Tumoren (inklusive Neuroblastome) mit NTRK1/2/3- oder ROS1-Genfusion. Die Patientinnen und Patienten durften zuvor nicht mit einem NTRK- oder ROS1-Inhibitor behandelt worden sein.

Bis zum 16.01.2023 (Enrollment Cuf-off Date [ECOD]) wurden insgesamt 34 Patientinnen und Patienten in die Kohorten B und D der Studie STARTRK-NG eingeschlossen. Alle Patientinnen und Patienten in der Studie erhielten Entrectinib. Die Behandlung mit Entrectinib entsprach weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation [6].

Primärer Endpunkt der Expansionsphase der Studie war die objektive Ansprechrate. Sekundäre Endpunkte wurden gemäß den Angaben in Modul 4 A in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

TAPISTRY

Bei der Studie TAPISTRY handelt es sich um eine noch laufende nicht kontrollierte, offene Plattformstudie im Umbrella-Design. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten oder nicht resezierbaren soliden Tumoren, bei denen eine spezifische onkogene Alteration oder eine hohe Tumormutationslast (≥ 13 Mutationen pro Megabase) durch einen validierten Next-Generation-Sequencing Test nachgewiesen wurde. Eine weitere Voraussetzung war eine Krankheitsprogression unter der vorherigen Behandlung oder eine zuvor unbehandelte Erkrankung ohne eine verfügbare akzeptable Therapieoption. Eine Einschränkung hinsichtlich des Alters gab es nicht, pädiatrische Patientinnen und Patienten konnten in Abhängigkeit von den Eigenschaften des eingesetzten Wirkstoffes und der Verfügbarkeit einer altersgerechten Formulierung und Dosierungsempfehlung eingeschlossen werden.

Im Rahmen des Plattform-Designs wurden die Patientinnen und Patienten basierend auf dem Vorhandensein spezifischer genetischer Alterationen oder Biomarker den verschiedenen Kohorten zugeordnet. Patientinnen und Patienten (≥ 0 Jahre) mit einer NTRK1/2/3-Genfusion wurden Kohorte B zugewiesen. Gemäß den kohortenspezifischen Einschlusskriterien durften die Patientinnen und Patienten zuvor nicht mit einem NTRK-Inhibitor behandelt worden sein.

In Kohorte B der Studie TAPISTRY wurden bis zum 16.01.2023 (ECOD) insgesamt 10 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Alle Patientinnen und Patienten der Kohorte B

haben Entrectinib erhalten. Die Behandlung mit Entrectinib entsprach weitestgehend den Vorgaben in der Fachinformation [6].

Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate. Sekundäre Endpunkte wurden gemäß den Angaben in Modul 4 A in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

STARTRK-2

Die noch laufende, nicht kontrollierte, offene Studie STARTRK-2 ist bereits aus der Dossierbewertung A20-74 [1] sowie dem zugehörigen Addendum A21-07 [7] zur Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion bekannt. Im Rahmen eines Basket-Designs wurden in der Studie erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor und einer NTRK1/2/3-, ROS1- oder anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-Genfusion eingeschlossen. Der pU gibt in Modul 4 A an, dass an der Studie zwar auch 2 pädiatrische Patientinnen und Patienten (dokumentiert als Protokollverletzung) teilgenommen haben, beide jedoch keine NTRK-Genfusion aufwiesen und daher nicht Teil der Wirksamkeitspopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet seien.

Für eine ausführliche Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika siehe Dossierbewertung A20-74 [1].

Auswertungspopulationen des pU

Der pU stellt im Dossier die Ergebnisse gepoolter Analysen zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Entrectinib deskriptiv dar, die die Grundlage für die Zulassung waren. Der pU bildet getrennte Analysepopulationen für Nutzen- und Schadensendpunkte, die er als Wirksamkeits- und Sicherheitspopulation bezeichnet. Die Wirksamkeitspopulation umfasst insgesamt 44 Patientinnen und Patienten aus den Studien STARTRK-NG (n = 34) und TAPISTRY (n = 10). Die Sicherheitspopulation umfasst 91 Patientinnen und Patienten aus den Studien STARTRK-NG (n = 68), TAPISTRY (n = 21) und STARTRK-2 (n = 2). Die berücksichtigten Patientinnen und Patienten waren zu Studieneinschluss mindestens 1 Monat alt und jünger als 18 Jahre. Darüber hinaus ist die Wirksamkeitspopulation auf Patientinnen und Patienten mit NTRK1/2/3-Genfusion und einer Beobachtungszeit von mindestens 6 Monaten beschränkt. Im Unterschied dazu umfasst die Sicherheitspopulation auch Patientinnen und Patienten mit anderen genetischen Alterationen wie z. B. ALK- oder ROS1-Genfusion. Auch die Anforderung einer Mindestbeobachtungsdauer bestand nicht.

Der pU legt für beide Populationen Auswertungen zum Datenschnitt 16.07.2023 (Clinical Cut-off Date [CCOD]) vor. Für die Wirksamkeitspopulation bedeutet dies, dass ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die bis zum 16.01.2023 (ECOD), also 6

Monate vor dem Datenschnitt 16.07.2023, in die jeweilige Studie eingeschlossen wurden. Dadurch sind Patientinnen und Patienten, die nach dem ECOD in die Studie eingeschlossen wurden, nicht von der Wirksamkeitspopulation umfasst.

Bewertung der vom pU dargestellten Evidenz

Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-2 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet

Bei den Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-2 handelt es sich jeweils um nicht vergleichende Studien. Sie sind daher nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der die Studien aus diesem Grund ebenfalls nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzieht.

Neben dem fehlenden Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst die Studie STARTRK-2 zudem keine für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Patientinnen und Patienten.

Weitere Kritikpunkte

Unabhängig davon, dass die Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-2 aufgrund des fehlenden Vergleichs zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind, weisen die vom pU gebildeten Auswertungspopulationen weitere Kritikpunkte auf, die nachfolgend erläutert werden.

Bildung der Wirksamkeitspopulation nicht nachvollziehbar

Die vorliegende Fragestellung der Nutzenbewertung umfasst pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 1 Monat bis 12 Jahre. In die Studien STARTRK-NG und TAPISTRY konnten grundsätzlich Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis 18 Jahre (STARTRK-NG) bzw. ohne Alterseinschränkung (TAPISTRY) eingeschlossen werden. Aus den Angaben zur Wirksamkeitspopulation geht hervor, dass die jüngste Patientin / der jüngste Patient zu Studienbeginn 1,3 Monate alt war, jedoch waren 13,6 % älter als 12 Jahre. Damit war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht der für die Nutzenbewertung relevanten Altersgruppe angehörten, insgesamt ausreichend gering.

Wie bereits dargelegt, schränkt der pU die Population für die Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität (Wirksamkeitspopulation) nicht jedoch für die Auswertungen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen (Sicherheitspopulation) auf Patientinnen und Patienten mit ≥ 6 Monaten Beobachtungszeit ein. Bei ohnehin geringen Fallzahlen für die Wirksamkeitspopulation und der notwendigen Betrachtung getrennt nach Tumorentität, ist die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit < 6 Monate Beobachtungszeit nicht nachvollziehbar. Wie viele Patientinnen und Patienten

durch das vom pU angewendete Kriterium von der Auswertung ausgeschlossen wurden, ist aus den Angaben im Dossier nicht ersichtlich.

Relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten der Sicherheitspopulation entspricht nicht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung

Von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung sind pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 1 Monat bis 12 Jahre mit soliden Tumoren und bestätigter NTRK-Genfusion umfasst. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer NTRK-Genfusion an der Sicherheitspopulation betrug jedoch lediglich 55 %. Die übrigen 45 % der Patientinnen und Patienten wiesen keine alterierte Kinase oder eine Alteration von ALK oder ROS1 auf. Zudem gehen in die Sicherheitspopulation auch Patientinnen und Patienten ein, die zu Studienbeginn älter als 12 Jahre waren und demnach nicht von der vorliegenden Fragestellung umfasst sind. Ihr Anteil an der Sicherheitspopulation beträgt 16 %. Es ist unklar, inwieweit die Patientenpopulationen ohne NTRK-Genfusion und die mit einem Alter von mindestens 12 Jahren überlappen. Insgesamt entsprechen mindestens 45 % der Patientinnen und Patienten der Sicherheitspopulation nicht der vorliegenden Fragestellung, maximal sind es 62 %.

Ergebnisse getrennt nach Tumorentität fehlen

Der pU legt keine Auswertungen getrennt nach Tumorentität vor. In der vorliegenden Indikation ist jedoch eine Ergebnisbetrachtung getrennt nach Tumorentität sinnvoll und notwendig. Eine ausführliche Begründung dafür findet sich in der Dossierbewertung A20-74 sowie in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur Entrectinib-Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion [1,8].

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzen von Entrectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten (ab 1 Monat bis unter 12 Jahre) mit soliden Tumoren mit 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 die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>pädiatrische Patientinnen und Patienten (ab 1 Monat bis unter 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine NTRK-Genfusion^b aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen</p>	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Larotrectinib ▪ Best supportive Care^c ▪ chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist 	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird angemerkt, dass NTRK-Genfusionen bei verschiedenen soliden Tumoren auftreten können. Eine getrennte Darstellung der Daten pro Tumorentität wird für erforderlich und sinnvoll gehalten. c. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Entrectinib (solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-74_entrectinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Desai AV, Robinson GW, Gauvain K et al. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring NTRK, ROS1, or ALK aberrations (STARTRK-NG). *Neuro Oncol* 2022; 24(10): 1776-1789. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac087>.
4. Hoffmann-La Roche. Tumor-Agnostic Precision Immuno-Oncology and Somatic Targeting Rational for You (TAPISTRY) Platform Study [online]. [Zugriff: 26.09.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04589845>.
5. Hoffmann-La Roche. Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions) [online]. [Zugriff: 26.09.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568267>.
6. Roche. Rozlytrek [online]. 2024 [Zugriff: 30.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Entrectinib (solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion); Addendum zum Auftrag A20-74 [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-07_entrectinib_addendum-zum-auftrag-a20-74_v1-0.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Entrectinib (solide Tumore; Histologie-unabhängig) [online]. 2021 [Zugriff: 16.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7324/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-559_TrG.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Entrectinib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
entrectinib OR RXDX-101 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
entrectinib* OR RXDX-101 OR (RXDX 101) OR RXDX101

I Anhang B 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.

„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Rozlytrek ist von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt einzuleiten.

Diagnostik

NTRK-Genfusions-positive solide Tumoren

Ein validierter Test ist für die Auswahl der Patienten mit NTRK-Genfusions-positiven soliden Tumoren erforderlich. Ein NTRK-Genfusions-positiver Status muss vor Einleitung der Therapie mit Rozlytrek bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dosierung

Rozlytrek ist als Hartkapsel oder filmüberzogenes Granulat erhältlich.

Der Arzt sollte die am besten geeignete Darreichungsform entsprechend der erforderlichen Dosis und den Bedürfnissen des Patienten verordnen.

- Ganze Kapseln werden für Patienten empfohlen, die ganze Kapseln schlucken können und bei denen die erforderliche Dosis 100 mg oder ein Vielfaches von 100 mg beträgt. Patienten, die Schwierigkeiten haben oder nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, oder die eine enterale Verabreichung (z. B. über eine Magen- bzw. transnasale Sonde) benötigen, können eine Behandlung mit Rozlytrek Kapseln erhalten, die als Suspension zum Einnehmen verabreicht werden. Siehe Abschnitte „Art der Anwendung“ und „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ des Dossiers sowie Abschnitt 6.6 der Fachinformation.*
- Rozlytrek filmüberzogenes Granulat wird für pädiatrische Patienten empfohlen, die Schwierigkeiten haben oder nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, aber weiche Nahrung schlucken können und bei denen die erforderliche Dosis 50 mg oder ein Vielfaches von 50 mg beträgt. Das filmüberzogene Granulat ist auf weiche Nahrung zu streuen.*

Erwachsene

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 600 mg Entrectinib einmal täglich.

Kinder und Jugendliche*Pädiatrische Patienten im Alter von > 6 Monaten*

Die empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten im Alter von > 6 Monaten basiert auf der Körperoberfläche (KOF) (siehe Tabelle 1-12). Patienten, die Schwierigkeiten haben oder nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, aber weiche Nahrung schlucken können, können eine Behandlung mit Rozlytrek filmüberzogenes Granulat erhalten (siehe Tabelle 1-12).

Tabelle 1-12 Empfohlene Dosierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von > 6 Monaten (Hartkapseln)

Körperoberfläche (KOF)*	Einmal tägliche Dosis
$\leq 0,42 \text{ m}^2$	250 mg/m ² **
0,43 m ² –0,50 m ²	100 mg (2 Beutel)
0,51 m ² –0,80 m ²	200 mg (4 Beutel)
0,81 m ² –1,10 m ²	300 mg (6 Beutel)
1,11 m ² –1,50 m ²	400 mg (8 Beutel)
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg (12 Beutel)

*Die KOF-Kategorien und die empfohlene Dosierung basieren auf Expositionen, die eng mit einer Zieldosis von 300 mg/m² übereinstimmen.
 **Um Dosisschritte von 10 mg zu ermöglichen, können Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen zubereitet wurden, verwendet werden. Siehe Abschnitte „Art der Anwendung“ und „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ des Dossiers sowie Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Pädiatrische Patienten im Alter von > 1 Monat bis ≤ 6 Monaten

Die empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten im Alter von > 1 Monat bis ≤ 6 Monaten beträgt 250 mg/m² KOF Entrectinib einmal täglich unter Verwendung von Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen zubereitet wurden.

Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen (orale oder enterale Anwendung) verabreicht werden, ermöglichen Dosisschritte von 10 mg. Die zu verabreichende Tagesdosis ist auf den nächstgelegenen 10-mg-Schritt auf- oder abzurunden, wie in wie im Abschnitt „Art der Anwendung“ und „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ des Dossiers sowie Abschnitt 6.6 der Fachinformation beschrieben.

Art der Anwendung

Rozlytrek ist zum Einnehmen oder zur enteralen Anwendung bestimmt (z. B. über eine Magen- bzw. transnasale Sonde). Rozlytrek kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation), jedoch nicht zusammen mit Grapefruit, Grapefruitsaft oder Bitterorangen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Entrectinib verabreicht als Kapseln zum Einnehmen

Die Hartkapseln sind im Ganzen zu schlucken. Die Kapseln nicht zerkleinern oder zerkauen.

Kapseln verabreicht als Suspension zum Einnehmen

Einzelheiten zur Zubereitung von Kapseln als Suspension zum Einnehmen siehe Abschnitt „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ des Dossiers sowie Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Rozlytrek ist unmittelbar nach Zubereitung als Suspension zum Einnehmen einzunehmen. Die Suspension ist zu verwerfen, wenn sie nicht innerhalb von 2 Stunden verwendet wird (siehe Abschnitt 6.4 der Fachinformation).

Der Patient muss nach Einnahme der Suspension zum Einnehmen Wasser trinken, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel vollständig geschluckt wurde. Falls eine enterale Verabreichung (z. B. über eine Magen- bzw. transnasale Sonde) erforderlich ist, muss die Suspension zum Einnehmen über die Sonde verabreicht werden. Nach der Verabreichung von Rozlytrek muss die Sonde mit Wasser oder Milch gespült werden. Zu befolgen sind die Anweisungen des Herstellers für die enterale Sonde, um das Arzneimittel zu verabreichen (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Detaillierte Anweisungen zur Verabreichung der Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen zubereitet wurden, sind in der Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage enthalten.

Entrectinib verabreicht als Granulat zum Einnehmen

Das filmüberzogene Granulat ist auf einen oder mehrere Löffel einer weichen Nahrung (wie Apfelmus, Joghurt oder Pudding) zu streuen und danach innerhalb von 20 Minuten einzunehmen. Der Patient muss nach der Einnahme des filmüberzogenen Granulats Wasser trinken, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel vollständig geschluckt wurde. Die Patienten sind anzuweisen, das filmüberzogene Granulat nicht zu zerkleinern oder zu kauen, um einen bitteren Geschmack zu vermeiden. Den Inhalt eines Beutels

filmüberzogenes Granulat nicht teilen, um eine geringere Dosis zuzubereiten. Detaillierte Anweisungen zur Verabreichung des filmüberzogenen Granulats sind in der Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage enthalten. Das filmüberzogene Granulat ist wegen der Möglichkeit einer Verstopfung der Sonde nicht für die enterale Verabreichung geeignet.

Dauer der Behandlung

Es wird empfohlen, Patienten bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten mit Rozlytrek zu behandeln.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn die Einnahme einer geplanten Dosis von Rozlytrek versäumt wurde, können die Patienten diese Dosis nachholen, es sei denn, die nächste Dosis muss innerhalb der nächsten 12 Stunden eingenommen werden.

Für ganze Kapseln gilt: Wenn es unmittelbar nach der Einnahme einer Dosis von Rozlytrek zu Erbrechen kommt, kann der Patient diese Dosis erneut einnehmen.

Wenn Rozlytrek von anderen Personen als dem medizinischen Fachpersonal (z. B. Betreuungsperson oder Eltern) verabreicht wird und es unmittelbar nach der Einnahme einer verabreichten Dosis zum teilweisen oder vollständigen Erbrechen/Spucken kommt, haben die Betreuungspersonen das medizinische Fachpersonal bezüglich der nächsten Schritte zu konsultieren.

Dosisanpassungen

Im Fall von spezifischen Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1-14) oder basierend auf der Beurteilung des verschreibenden Arztes hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit für den Patienten, kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion oder einen Behandlungsabbruch mit Rozlytrek erforderlich machen.

Erwachsene

Bei Erwachsenen kann die Dosis von Rozlytrek bis zu zweimal reduziert werden, abhängig von der Verträglichkeit (siehe Tabelle 1-13). Die Behandlung mit Rozlytrek ist dauerhaft abzubrechen, wenn Patienten die Dosis von 200 mg einmal täglich nicht vertragen.

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat kann die Dosis von Rozlytrek bis zu zweimal reduziert werden, abhängig von der Verträglichkeit (siehe Tabelle 1-13).

Tabelle 1-13 Dosisreduktionsschema für erwachsene und pädiatrische Patienten

Anfangsdosis einmal täglich	Erste Dosisreduktion	Zweite Dosisreduktion	
250 mg/m ² **	Reduktion der einmal täglichen Dosis auf zwei Drittel der Anfangsdosis*	Reduktion der einmal täglichen Dosis auf ein Drittel der Anfangsdosis*	Bei Patienten, die Rozlytrek nach zwei Dosisreduktionen nicht vertragen, ist die Behandlung mit Rozlytrek dauerhaft abzubrechen.
100 mg	50 mg oder 100 mg einmal täglich, nach Schema**	50 mg einmal täglich	
200 mg	150 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich	
300 mg	200 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich	
400 mg	300 mg einmal täglich	200 mg einmal täglich	
600 mg	400 mg einmal täglich	200 mg einmal täglich	
<p>*Um Dosisschritte von 10 mg zu ermöglichen, können Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen zubereitet wurden, verwendet werden. Siehe Abschnitt „Art der Anwendung“ und Abschnitt 6.6 der Fachinformation.</p> <p>**Montag (100 mg), Dienstag (50 mg), Mittwoch (100 mg), Donnerstag (50 mg), Freitag (100 mg), Samstag (50 mg) und Sonntag (100 mg).</p>			

Empfehlungen für Dosisanpassungen von Rozlytrek bei spezifischen Nebenwirkungen für erwachsene und pädiatrische Patienten sind in Tabelle 1-14 dargestellt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Tabelle 1-14 Empfohlene Dosisanpassungen von Rozlytrek bei Nebenwirkungen für erwachsene und pädiatrische Patienten

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
Kongestive Herzinsuffizienz	Symptomatisch bei leichter bis mäßiger Aktivität oder Anstrengung, einschließlich wenn eine Intervention indiziert ist (Grade 2 oder 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf \leq Grad 1 • Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis
	Schwer mit Symptomen in Ruhe, bei minimaler Aktivität oder Anstrengung oder wenn eine Intervention indiziert ist (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf \leq Grad 1 • Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis oder Absetzen, wie klinisch angemessen
Kognitive Störungen	Nicht tolerierbare, mäßige Veränderungen, die die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen (Grad 2, nicht tolerierbar)	<ul style="list-style-type: none"> • Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf \leq Grad 1 oder Ausgangszustand • Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis,

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
		entsprechend der klinischen Notwendigkeit
	Schwere Veränderungen, die die Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken (Grad 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf \leq Grad 1 oder Ausgangszustand • Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis
	Dringende Intervention für das Ereignis indiziert (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Bei anhaltenden, schweren oder nicht tolerierbaren Ereignissen Rozlytrek absetzen, wie klinisch angemessen
Hyperurikämie	Symptomatisch oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie mit Urat-senkenden Arzneimitteln einleiten • Rozlytrek unterbrechen bis Verbesserung der Anzeichen und Symptome • Wiederaufnahme von Rozlytrek mit gleicher oder reduzierter Dosis
QT-Intervallverlängerung	QTc 481 bis 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf Ausgangszustand • Wiederaufnahme der Behandlung mit gleicher Dosis
	QTc größer als 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Rozlytrek unterbrechen bis Besserung des QTc-Intervalls auf Ausgangszustand • Wiederaufnahme mit gleicher Dosis, wenn die für die QT-Verlängerung verantwortlichen Faktoren identifiziert und behoben sind • Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis, wenn andere Faktoren, die für eine QT-Verlängerung verantwortlich sein können, <u>nicht</u> identifiziert wurden
	Torsade de pointes; polymorphe ventrikuläre Tachykardie; Anzeichen/Symptome schwerwiegender Arrhythmie	<ul style="list-style-type: none"> • Rozlytrek dauerhaft absetzen

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
Erhöhte Transaminasewerte	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf \leq Grad 1 oder Ausgangszustand • Wiederaufnahme mit gleicher Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt • Rozlytrek dauerhaft absetzen, falls ein Abklingen der Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen auftritt • Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis bei wiederkehrenden Ereignissen von Grad 3, die innerhalb von 4 Wochen abklingen
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf \leq Grad 1 oder Ausgangszustand • Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt • Rozlytrek dauerhaft absetzen, falls ein Abklingen der Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen auftritt • Rozlytrek dauerhaft absetzen bei wiederkehrenden Ereignissen von Grad 4
	ALT oder AST größer als 3 x ULN mit gleichzeitigem Gesamtbilirubin größer als 2 x ULN (ohne Auftreten von Cholestase oder Hämolyse)	<ul style="list-style-type: none"> • Rozlytrek dauerhaft absetzen
Anämie oder Neutropenie	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> • Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf \leq Grad 2 oder Ausgangszustand • Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, entsprechend der klinischen Notwendigkeit

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
Andere klinisch relevante Nebenwirkungen	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> • Rozlytrek unterbrechen bis die Nebenwirkung abklingt oder eine Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand eintritt • Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt • Dauerhaftes Absetzen in Erwägung ziehen, falls ein Abklingen der Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen auftritt • Rozlytrek dauerhaft absetzen bei wiederkehrenden Ereignissen von Grad 4
* Schweregrad, wie durch die Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Instituts (NCI CTCAE) Version 4.0 definiert		

Dosisanpassungen bei bestimmten Arzneimittelwechselwirkungen

Starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Wenn bei Erwachsenen die gleichzeitige Anwendung unvermeidlich ist, ist die Anwendung von starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren mit Rozlytrek auf 14 Tage zu beschränken und die Dosis von Rozlytrek folgendermaßen zu verringern:

- 100 mg einmal täglich bei Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation)
- 200 mg einmal täglich bei Anwendung mit moderaten CYP3A-Inhibitoren.

Nach Absetzen der starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren kann die Dosierung von Rozlytrek, die vor Beginn der gleichzeitigen Anwendung verabreicht wurde, wiederaufgenommen werden. Bei CYP3A4-Inhibitoren mit einer langen Halbwertszeit kann eine Auswaschzeit erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A), mäßiger (Child-Pugh B), oder schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind engmaschig auf ihre Leberfunktion und Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Tabelle 1-14).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde Entrectinib nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Entrectinib bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat und jünger ist bisher nicht erwiesen. Derzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben, aber es kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wirksamkeit bei unterschiedlichen Tumorarten

Der Nutzen von Rozlytrek wurde in einarmigen Studien unter Einbeziehung einer relativ kleinen Stichprobe von Patienten nachgewiesen, deren Tumoren eine NTRK-Genfusion aufwiesen. Positive Wirkungen von Rozlytrek wurden basierend auf der Gesamtansprechrate und der Ansprechdauer bei einer begrenzten Anzahl an Tumorarten gezeigt. Die Wirkung kann sowohl in Abhängigkeit von Tumorart als auch von weiteren genomischen Veränderungen quantitativ unterschiedlich sein (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Aus diesen Gründen ist Rozlytrek nur dann anzuwenden, wenn es keine

zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeiten gibt (z. B., wenn kein klinischer Nutzen gezeigt werden konnte oder wenn diese Behandlungsmöglichkeiten erschöpft sind).

Kognitive Störungen

Kognitive Störungen, einschließlich Verwirrtheit, verändertem Gemütszustand, eingeschränktes Erinnerungsvermögen und Halluzinationen, wurden in klinischen Studien mit Rozlytrek berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten über 65 Jahre traten diese Ereignisse mit einer höheren Inzidenz als bei jüngeren Patienten auf. Die Patienten sind auf Anzeichen kognitiver Veränderungen zu überwachen.

Basierend auf der Schwere der kognitiven Störungen ist die Behandlung mit Rozlytrek wie in Tabelle 1-14 beschrieben anzupassen.

Die Patienten sind über die potenziellen kognitiven Veränderungen unter Behandlung mit Rozlytrek aufzuklären. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen bis die Symptome abklingen, wenn kognitive Störungen bei ihnen auftreten (siehe Abschnitt 4.7 der Fachinformation).

Frakturen

Frakturen wurden bei 29,7 % (27/91) der pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien mit Rozlytrek behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Knochenfrakturen traten meistens bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren auf und betrafen die unteren Extremitäten (Prädilektionsstellen waren Femur, Tibia, Fuß und Fibula). Sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten traten einige Frakturen in Zusammenhang mit einem Sturz oder einem anderen Trauma im betroffenen Bereich auf. Bei 14 pädiatrischen Patienten kam es zu mehr als einer Fraktur. Bei der Mehrzahl der pädiatrischen Patienten verheilten die Frakturen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei 5 pädiatrischen Patienten wurde die Behandlung mit Rozlytrek aufgrund einer Fraktur unterbrochen. Sechs pädiatrische Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Frakturen ab.

Patienten mit Anzeichen oder Symptomen von Frakturen (z. B. Schmerzen, anomaler Gang, Veränderungen der Mobilität, Deformierung) sind umgehend zu untersuchen.

Hyperurikämie

Unter Behandlung mit Entrectinib wurde bei Patienten Hyperurikämie beobachtet. Vor Einleitung der Behandlung mit Rozlytrek und regelmäßig während der Behandlung sind die Harnsäurespiegel im Serum zu prüfen. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hyperurikämie zu überwachen. Eine Behandlung mit Urat-senkenden Arzneimitteln

ist wie klinisch indiziert einzuleiten und Rozlytrek bei Anzeichen und Symptomen einer Hyperurikämie zu unterbrechen. Basierend auf dem Schweregrad ist die Dosis von Rozlytrek wie in Tabelle 1-14 beschrieben anzupassen.

Kongestive Herzinsuffizienz

Kongestive Herzinsuffizienz (KHI) wurde bei 5,4 % der Patienten in allen klinischen Studien mit Rozlytrek berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese Reaktionen wurden bei Patienten mit oder ohne Herzerkrankungen in der Vorgeschichte beobachtet und klangen bei 63,0 % der Patienten nach Einführung einer angemessenen klinischen Behandlung und/oder Dosisreduktion/Dosisunterbrechung von Rozlytrek ab.

Bei Patienten mit Symptomen oder bekannten Risikofaktoren einer KHI muss die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) vor Einleitung einer Behandlung mit Rozlytrek überprüft werden. Patienten, die Rozlytrek erhalten, sind sorgfältig zu überwachen und diejenigen mit klinischen Anzeichen und Symptomen einer KHI, einschließlich Kurzatmigkeit oder Ödem, sind zu untersuchen und wie klinisch indiziert zu behandeln.

Basierend auf dem Schweregrad der KHI ist die Behandlung mit Rozlytrek anzupassen, wie in Tabelle 1-14 beschrieben.

Verlängerung des QTc-Intervalls

In klinischen Studien mit Rozlytrek wurden bei den behandelten Patienten Fälle von Verlängerungen des frequenzkorrigierten QT (QTc)-Intervalls beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Anwendung von Rozlytrek ist bei Patienten mit einem QTc-Intervall von über 450 ms vor Behandlungsbeginn, bei Patienten mit kongenitalem Long-QTc-Syndrom und bei Patienten, die Arzneimittel anwenden, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, zu vermeiden.

Rozlytrek sollte nicht bei Patienten mit Elektrolytstörungen oder schweren Herzerkrankungen, einschließlich kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt, kongestivem Herzversagen, instabiler Angina pectoris oder Bradyarrhythmien angewendet werden. Wenn nach Meinung des behandelnden Arztes der potenzielle Nutzen von Rozlytrek bei einem Patienten mit einer dieser Erkrankungen die potenziellen Risiken überwiegt, ist eine zusätzliche Überwachung durchzuführen und eine fachärztliche Beratung in Betracht zu ziehen.

Die Auswertung eines EKGs und der Elektrolyte zu Behandlungsbeginn und 1 Monat nach Behandlung mit Rozlytrek wird empfohlen. Eine periodische Überprüfung des EKGs und der

Elektrolyte während der gesamten Behandlung mit Rozlytrek, sofern klinisch indiziert, wird ebenfalls empfohlen.

Basierend auf dem Schweregrad der QTc-Verlängerung ist die Behandlung mit Rozlytrek wie in Tabelle 1-14 beschrieben anzupassen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Rozlytrek kann bei Verabreichung an Schwangere den Fetus schädigen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 5 Wochen nach der letzten Dosis von Rozlytrek hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Dosis von Rozlytrek hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3 der Fachinformation).

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Rozlytrek mit einem starken oder moderaten CYP3A-Inhibitor erhöht die Plasmakonzentrationen von Entrectinib (siehe Abschnitt 4.5), wodurch die Häufigkeit oder der Schweregrad von Nebenwirkungen erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Rozlytrek mit einem starken oder moderaten CYP3A-Inhibitor ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung bei erwachsenen Patienten nicht zu vermeiden ist, ist die Dosis von Rozlytrek zu verringern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Während der Behandlung mit Rozlytrek ist der Verzehr von Grapefruits, Produkten, die Grapefruit enthalten und Bitterorangen zu vermeiden.

Die gleichzeitige Anwendung von Rozlytrek mit einem starken oder moderaten CYP3A- oder P-gp-Induktor verringert die Plasmakonzentrationen von Entrectinib (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), was die Wirksamkeit von Rozlytrek verringern kann und zu vermeiden ist.

Lactoseintoleranz

Rozlytrek Hartkapseln enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten Rozlytrek Hartkapseln nicht anwenden.

Gelborange S (E 110)

Rozlytrek 200 mg Hartkapseln enthalten Gelborange S (E 110), was allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Natrium

Rozlytrek Granulat enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 600-mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Entrectinib auf andere Arzneimittel

Wirkung von Entrectinib auf CYP-Substrate

Entrectinib ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von Entrectinib 600 mg einmal täglich zusammen mit oralem Midazolam (einem sensitiven CYP3A-Substrat) erhöhte die AUC (Area under the curve) von Midazolam um 50 %, aber reduzierte die Midazolam C_{max} (maximale Plasmakonzentration) um 21 %. Aufgrund des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen ist Vorsicht geboten, wenn Entrectinib zusammen mit sensitiven CYP3A4-Substraten, die ein enges therapeutisches Fenster aufweisen, angewendet wird (z. B. Cisaprid, Ciclosporin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Tacrolimus, Alfentanil und Sirolimus).

Wirkung von Entrectinib auf P-gp-Substrate

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Entrectinib inhibitorisches Potenzial gegenüber P-Glykoprotein (P-gp) besitzt.

gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 600 mg Entrectinib mit Digoxin (einem sensitiven P-gp-Substrat) erhöhte die Digoxin C_{max} um 28 % und die AUC um 18 %. Die renale Clearance von Digoxin war zwischen Behandlungen mit Digoxin allein und gleichzeitiger Gabe von Digoxin mit Entrectinib vergleichbar, was auf eine minimale Wirkung von Entrectinib auf die renale Clearance von Digoxin hinweist.

Die Wirkung von Entrectinib auf die Digoxin-Resorption wird als nicht klinisch relevant angesehen, es ist jedoch nicht bekannt, ob die Wirkung von Entrectinib auf sensitivere orale P-gp-Substrate (darunter Dabigatranetexilat) größer ist.

Wirkung von Entrectinib auf BCRP-Substrate

In In-vitro-Studien wurde eine Inhibierung von BCRP (Breast cancer resistance protein) beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Inhibierung ist nicht bekannt, jedoch ist aufgrund des Risikos einer erhöhten Resorption Vorsicht geboten, wenn sensitive orale BCRP-Substrate (z. B. Methotrexat, Mitoxantron, Topotecan und Lapatinib) gleichzeitig mit Entrectinib angewendet werden.

Wirkung von Entrectinib auf andere Transporter-Substrate

In-vitro-Daten weisen darauf hin, dass Entrectinib ein schwaches inhibitorisches Potenzial gegenüber Organo-Anion-Transportern (OATP [Organic anion-transporting polypeptide])1B1 hat. Die klinische Relevanz dieser Inhibierung ist nicht bekannt, jedoch ist aufgrund des Risikos einer erhöhten Resorption Vorsicht geboten, wenn sensitive orale OATP1B1-Substrate (z. B. Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatinrepaglinid oder Bosentan) gleichzeitig mit Entrectinib angewendet werden.

Wirkung von Entrectinib auf Substrate von Enzymen, die über PXR reguliert werden

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Entrectinib Enzyme induzieren kann, die über den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) reguliert werden (z. B. CYP2C-Familie und UGT [Glucuronyltransferase]). Die gleichzeitige Anwendung von Entrectinib mit CYP2C8-, CYP2C9- oder CYP2C19-Substraten (z. B. Repaglinid, Warfarin, Tolbutamid oder Omeprazol) kann deren Exposition verringern.

Orale Kontrazeptiva

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Entrectinib die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonalen Kontrazeptiva verringert. Deswegen wird Frauen, die systemisch wirkende hormonale Kontrazeptiva anwenden, geraten, zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Entrectinib

Basierend auf In-vitro-Daten ist CYP3A4 das primäre Enzym, das die Metabolisierung von Entrectinib und die Bildung seines aktiven Hauptmetaboliten M5 katalysiert.

Wirkung von CYP3A- oder P-gp-Induktoren auf Entrectinib

Die gleichzeitige Gabe multipler oraler Dosen von Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, mit einer oralen Einzeldosis von Entrectinib reduzierte die AUC_{inf} von Entrectinib um 77 % und die C_{max} um 56 %.

Die gleichzeitige Gabe von Entrectinib zusammen mit CYP3A-/P-gp-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum], Apalutamid, Ritonavir, Dexamethason) ist zu vermeiden.

Wenn die gleichzeitige Gabe von Rozlytrek mit Dexamethason nicht vermieden werden kann, sind die Empfehlungen für die Dexamethason-Dosis durch das medizinische Fachpersonal festzulegen.

Wirkung von CYP3A- oder P-gp-Inhibitoren auf Entrectinib

Die gleichzeitige Gabe von Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, zusammen mit einer oralen Einzeldosis von Entrectinib erhöhte die AUC_{inf} um 600 % und die C_{max} um 173 %. Auf der Grundlage einer Physiologie-basierten Pharmakokinetik (PBPK)-Modellierung ist bei Kindern ab 2 Jahren ein Effekt ähnlichen Ausmaßes zu erwarten.

Die gleichzeitige Anwendung starker und moderater CYP3A-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Ritonavir, Saquinavir, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Grapefruit oder Bitterorange) ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist eine Dosisanpassung von Entrectinib erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Obwohl keine starke Wirkung von inhibitorischen P-gp-Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Entrectinib erwartet wird, ist aufgrund des Risikos einer erhöhten Entrectinib-Exposition Vorsicht geboten, wenn starke oder moderate P-gp-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Nifedipin, Felodipin, Fluvoxamin, Paroxetin) gleichzeitig mit Entrectinib angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Wirkung von Arzneimitteln, die den gastrischen pH-Wert erhöhen, auf Entrectinib

Die gleichzeitige Gabe von Lansoprazol (ein Protonenpumpeninhibitor [PPI]), zusammen mit einer Einzeldosis von 600 mg Entrectinib verringerte die AUC von Entrectinib um 25 % und die C_{max} um 23 %.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Entrectinib und PPIs oder anderen Arzneimitteln, die den gastrischen pH-Wert erhöhen (z. B. H_2 -Rezeptorantagonisten oder Antazida), sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Behandlung mit Rozlytrek unter ärztlicher Aufsicht einen Schwangerschaftstest durchführen.

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 5 Wochen nach der letzten Dosis von Rozlytrek hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden.

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Entrectinib die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonalen Kontrazeptiva verringert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Deswegen wird Frauen, die systemisch wirkende hormonale Kontrazeptiva anwenden, geraten, zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Rozlytrek hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Entrectinib bei Schwangeren vor. Basierend auf Tierstudien und des Wirkmechanismus kann Entrectinib bei Verabreichung an Schwangere den Fetus schädigen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3 der Fachinformation).

Rozlytrek wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption durchführen, nicht zur Anwendung empfohlen.

Patientinnen, die Rozlytrek erhalten, sind über die potenziellen Schädigungen des Fetus aufzuklären. Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, im Falle einer Schwangerschaft sofort ihren Arzt zu benachrichtigen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Entrectinib oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für gestillte Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Rozlytrek unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Fertilität durchgeführt, um die Wirkung von Entrectinib zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rozlytrek hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen bis die Symptome abklingen, wenn bei ihnen während der Behandlung mit Rozlytrek kognitive Nebenwirkungen, eine Synkope, verschwommenes Sehen oder Schwindel auftreten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Überdosierung

Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung gekommen ist, sind engmaschig zu überwachen und unterstützende Maßnahmen sind einzuleiten. Es gibt kein spezifisches Antidot für Entrectinib.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

Rozlytrek Hartkapseln

4 Jahre

Nach Zubereitung als Suspension zum Einnehmen sofort verwenden. Die Suspension zum Einnehmen verwerfen, wenn sie nicht innerhalb von 2 Stunden verwendet wird.

Rozlytrek Granulat

2 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Rozlytrek Hartkapseln

In der Originalverpackung aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nach Zubereitung als Suspension zum Einnehmen nicht über 30 °C lagern und innerhalb von 2 Stunden verwenden.

Rozlytrek Granulat

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rozlytrek Hartkapseln

Zubereitung als Suspension zum Einnehmen

Die Kapsel(n) vorsichtig öffnen und den Inhalt mit zimmerwarmem Trinkwasser oder zimmerwarmer Milch mischen, um eine Suspension zum Einnehmen herzustellen (siehe Tabelle 1-15). Berühren Sie während der Zubereitung der oralen Suspension nicht Ihre Augen, Nase oder Ihren Mund.

Vor der Verabreichung der ersten Dosis muss der Arzt dem Patienten oder der Betreuungsperson die genaue Menge an Wasser oder Milch mitteilen, die dem Inhalt der Kapsel(n) zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen hinzuzufügen ist, sowie die genaue Menge der Suspension zum Einnehmen die entnommen werden muss, um die empfohlene Dosis gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation und Tabelle 1-15 zu erhalten.

Dem Patienten oder der Betreuungsperson ist ein geeignetes Messgerät (z. B. eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen) zur Verfügung zu stellen. Die Spritze (mit 0,5-ml-Markierungen) und ein Becher (leer und sauber) mit ausreichendem Fassungsvermögen, um die Menge der Suspension, die zubereitet werden soll, aufzunehmen, sollten vorhanden sein. Spritze und Becher sind nicht in der Packung enthalten.

Die Spritze und der Becher können gemäß den Richtlinien des Herstellers wiederverwendet werden. Der Patient oder die Betreuungsperson ist durch das medizinische Fachpersonal darauf hinzuweisen, dass die Spritze und der Becher ausschließlich für die Zubereitung der Rozlytrek Suspension zu verwenden sind und für Kinder oder andere Personen, die keine Betreuungsperson oder Eltern sind, unzugänglich aufbewahrt werden müssen.

Die zubereitete Suspension ist sofort einzunehmen. Die Suspension ist zu verwerfen, wenn sie nicht innerhalb von 2 Stunden verwendet wird.

Tabelle 1-15: Zubereitung von Rozlytrek Kapseln als Suspension zum Einnehmen

Verordnete Dosis von Rozlytrek, die zu verabreichen ist	Anzahl der benötigten 100-mg- oder 200-mg-Kapseln	Menge an Wasser oder Milch, die mit dem Inhalt der Kapsel(n) vermischt werden muss, um die Suspension herzustellen	Menge der Suspension, die entnommen werden muss, um die verordnete Dosis zu erhalten
20 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	1 ml
30 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	1,5 ml
40 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	2 ml
50 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	2,5 ml
60 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	3 ml
70 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	3,5 ml
80 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	4 ml
90 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	4,5 ml
100 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	5 ml
110 mg	eine 200-mg-Kapsel	10 ml	5,5 ml
120 mg	eine 200-mg-Kapsel	10 ml	6 ml
130 mg	eine 200-mg-Kapsel	10 ml	6,5 ml
140 mg	eine 200-mg-Kapsel	10 ml	7 ml
150 mg	eine 200-mg-Kapsel	10 ml	7,5 ml
200 mg	eine 200-mg-Kapsel	10 ml	10 ml
300 mg	drei 100-mg-Kapseln	15 ml	15 ml
400 mg	zwei 200-mg-Kapseln	20 ml	20 ml
600 mg	drei 200-mg-Kapseln	30 ml	30 ml

Detaillierte Anweisungen zur Zubereitung und Verabreichung der Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen zubereitet wurden, sind in der Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage enthalten.

Gebrauchsanweisung für eine enterale Sonde

- In den Anweisungen des Herstellers die Größe und Abmessungen der enteralen Sonde prüfen.

- *Für die Verabreichung über eine enterale Sonde die Suspension mit einer Applikationsspritze aufziehen.*
- *Dosierolumina von 3 ml oder mehr sind in mindestens zwei Aliquote aufzuteilen und die Sonde ist nach jeder Verabreichung zu spülen.*
 - *Für die Verabreichung von aliquoten Mengen von 3 ml oder mehr ist eine enterale Sonde mit einer Größe von mindestens 8 Fr zu verwenden.*
 - *Zwischen den einzelnen Aliquoten die Sonde mit einer Menge an Wasser oder Milch spülen, die der verabreichten Aliquote entspricht.*
 - *Bei Neugeborenen und Kindern mit Flüssigkeitsrestriktionen können minimale Spülvolumina von 1 ml bis 3 ml erforderlich sein, um Rozlytrek zu verabreichen. Die Aliquoten sind entsprechend anzupassen.*
- *Für ein Dosierolumen von 30 ml das Volumen in mindestens drei (10 ml) Aliquote aufteilen. Zwischen den einzelnen Aliquoten die Sonde mit 10 ml Wasser oder Milch spülen.*
- *Nach der Verabreichung von Rozlytrek muss die Sonde mit Wasser oder Milch gespült werden.*

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial, einschließlich der restlichen (nicht verabreichten) Suspension, ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Die

restliche (nicht verabreichte) Suspension sollte nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

Rozlytrek Granulat

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.17
II 3 Literatur.....	II.18

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
FH-FMI CGDB	Flatiron Health-Foundation Medicine clinicogenomic Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
KOF	Körperoberfläche
NTRK	neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase(NTRK)-Genfusionen und solide Tumore mit NTRK-Genfusion nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß den Fachinformationen von Entrectinib [1,2]. Es handelt sich bei dieser Population, um die die Zulassung von Entrectinib nun erweitert wurde, um pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 1 Monat bis unter 12 Jahre mit soliden Tumoren mit 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
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) führt weiter aus, dass es um Patientinnen und Patienten handelt, für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht bei pädiatrischen Neoplasien ein hoher therapeutischer Bedarf an spezifisch für diese Altersgruppe zugelassenen und in kindgerechten Formulierungen vorliegenden Arzneimitteln. Der pU führt aus, dass bis vor wenigen Jahren für Patientinnen und Patienten mit NTRK-fusionspositiven soliden Tumoren nur nicht zielgerichtete Therapien zur Verfügung standen. Seit der Zulassung von Entrectinib und Larotrectinib hätten Patientinnen und Patienten mit NTRK-fusionspositiven Tumoren nun die Möglichkeit einer Therapie, die spezifisch gegen NTRK-Fusionsproteine gerichtet ist.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Personenzahl)
1	Bevölkerung in Deutschland im Alter von 0 bis < 12 Jahre im Jahr 2024	–	9 750 800
2	Patientinnen und Patienten mit einem soliden Tumor, die im Jahr 2025 versterben werden	0,0014 ^a	53 Patientinnen, 81 Patienten ^b
3	Patientinnen und Patienten mit einer NTRK-Genfusion	0,174–0,330	2 ^c
4	Patientinnen und Patienten in der GKV	87,90	2 ^d

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU ($(53 + 81) / 9\,750\,800 = 0,0014\%$), Rundung auf 4 Nachkommastellen
b. vom pU veranschlagt als Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem soliden Tumor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im Jahr 2024, da der pU annimmt, dass sich alle Sterbefälle des Jahres 2025 im Jahr 2024 im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befunden haben
c. ergibt sich durch Aufrundung je Geschlecht (1 Patientin und 1 Patient)
d. ergibt sich durch Aufrundung

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Bevölkerung in Deutschland im Alter von 0 bis < 12 Jahre im Jahr 2024

Der pU geht bei seiner Herleitung von einer Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2024 gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts (Basis: 31.12.2021), Variante G2-L2-W2 (moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung und Wanderungssaldo) [3] von 9 750 800 Personen im Alter von 0 bis 11 Jahren aus.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einem soliden Tumor, die im Jahr 2025 versterben werden

Der pU wählt einen mortalitätsbasierten Ansatz, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium zu schätzen. Er trifft dafür die vereinfachte Modellannahme, dass sich die Anzahl der Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium durch die Anzahl der tumorbedingten Sterbefälle und einen Rückblick um die mediane Überlebenszeit bei metastasierten Tumorerkrankungen approximieren lässt (im Folgenden als retrospektiver Ansatz bezeichnet).

Hierfür wurde eine retrospektive Kohortenstudie von Hibar et al. [4] zum Überleben von Patientinnen und Patienten mit NTRK-fusionspositiven soliden Tumoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, basierend auf Daten aus der US-amerikanischen Krebsdatenbank Flatiron Health-Foundation Medicine clinicogenomic Database (FH-FMI CGDB), herangezogen.

Patientinnen und Patienten wurden zwischen dem 01.01.2011 und 31.12.2019 mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren in amerikanischen Kliniken diagnostiziert und hatten bisher keine Behandlung mit Entrectinib oder Larotrectinib erhalten. Die Patientinnen und Patienten hatten hauptsächlich ein kolorektales Karzinom, Weichteilsarkom oder nicht kleinzelliges Lungenkarzinom.

Von 24 903 Datensätzen zu NTRK-fusionsnegativen und 28 NTRK-fusionspositiven Tumoren in der FH-FMI CGDB wurde mittels eines Nearest-Neighbour-Propensity-Score-Modells eine adjustierte Kohorte von 280 NTRK-fusionsnegativen Tumoren gebildet. Das mediane Überleben dieser Patientengruppe wurde mit dem der NTRK-fusionspositiven Patientinnen und Patienten verglichen und kein signifikanter Unterschied festgestellt (10,4 Monate NTRK-fusionsnegative vs. 10,2 Monate NTRK-fusionspositive Tumoren).

Auf dieser Basis nimmt der pU für das vorliegende Anwendungsgebiet vereinfachend an, dass sich alle Sterbefälle infolge solider Tumoren etwa 1 Jahr zuvor noch im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ihrer Erkrankung befanden. Somit stellt laut pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem soliden Tumor, die im Jahr 2025 in Deutschland versterben werden, die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem soliden Tumor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im Jahr 2024 dar.

Zur Prognose der Sterbefälle infolge solider Tumore anhand einer Joinpoint-Regressionmethode gibt der pU an, der Vorgehensweise des Robert Koch-Instituts (RKI) [5] und des US-amerikanischen Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [6] gefolgt zu sein.

Dabei wurden dem pU zufolge auf Basis von altersgruppen-, geschlechts- und lokalisationspezifischen loglinearen Modellen Zeitpunkte identifiziert, an denen es zu einer statistisch signifikanten Änderung zeitlicher Trends im Verlauf der Mortalität (je 100 000 Einwohner) der Jahre 1999 bis 2020 kam. Der pU verwendet dabei die altersgruppen-, geschlechts- und lokalisationspezifischen rohen Mortalitätsraten je 100 000 Einwohner des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI [7]. Die Änderung zeitlicher Trends wurde laut pU anschließend mit der zuletzt verfügbaren Mortalität (je 100 000 Einwohner) von 2020 multipliziert und zu dieser hinzuaddiert, um die Werte des Jahres 2021 zu bestimmen. Analog wurde laut pU mit den darauffolgenden Jahren bis 2025 verfahren.

Für die Umrechnung in Fallzahlen multipliziert der pU die in diesem Schritt ermittelten altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Mortalitätsraten (je 100 000 Einwohner) mit den entsprechenden prognostizierten Bevölkerungszahlen nach Geschlecht und Altersgruppen aus Schritt 1. Als Ergebnis prognostiziert der pU eine Anzahl von 134 Patientinnen und Patienten (53 Patientinnen und 81 Patienten) mit einem soliden Tumor im Alter von 0 bis < 12 Jahren, die im Jahr 2025 in Deutschland versterben werden. Dies entspricht einem Anteil von

ca. 0,0014 % (= $[53 + 81] / 9\,750\,800$, eigene Berechnung). Durch den retrospektiven Ansatz (siehe Ausführungen im 5. Absatz zu diesem Schritt) stellt dies laut pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis < 12 Jahren mit einem soliden Tumor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im Jahr 2024 dar.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einer NTRK-Genfusion

Zu Anteilswerten der Patientinnen und Patienten mit einer NTRK-Genfusion identifiziert der pU mehrere Publikationen.

Für die untere Grenze zieht der pU eine Publikation von Zehir et al. [8] heran, aus der er den Anteilswert von 0,174 % für eine NTRK-Genfusion ableitet. Der Publikation liegt eine Studie zugrunde, in der Tumorproben von 10 336 im Cancer Genome Atlas zwischen Januar 2014 und Mai 2016 eingeschlossenen Personen mit metastasierten soliden Tumoren sequenziert wurden. In 8 Fällen lag eine NTRK1-Genfusion und in 10 Fällen eine NTRK3-Genfusion vor. Zu NTRK2-Genfusionen liegen in der Publikation keine Angaben vor.

Für die obere Grenze zieht der pU eine Publikation von Stransky et al. [9] aus dem Jahr 2014 heran, aus der er den Anteilswert von 0,330 % für eine NTRK-Genfusion ableitet. Der Publikation liegt eine Studie zugrunde, in der 6893 Tumorproben des Cancer Genome Atlas sequenziert wurden, die nicht auf das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium beschränkt waren. In 7 Fällen lag eine NTRK1-Genfusion, in 4 Fällen eine NTRK2-Genfusion und in 12 Fällen eine NTRK3-Genfusion vor.

Der pU überträgt die genannten Anteilswerte auf den vorherigen Schritt und gibt entsprechend eine Gesamtzahl von 2 (Aufrundung je Geschlecht und somit als Ergebnis 1 Patientin und 1 Patient) Patientinnen und Patienten im Alter von > 1 Monat bis < 12 Jahren mit NTRK-Genfusion an, für die gemäß den genannten Modellannahmen laut pU eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,9 % [10,11] ermittelt der pU aufgerundet eine Anzahl von 2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Unter der Annahme, dass die unterschätzten Anteilswerte für eine NTRK-Genfusion sowie weitere unterschätzende Faktoren (siehe Bewertung unten) gegenüber den vorliegenden Unsicherheiten überwiegen, stellt die vom pU angegebene Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation eine Unterschätzung dar. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einem soliden Tumor, die im Jahr 2025 versterben werden

Es bleiben durch die Rückverschiebung der Sterbefälle im Jahr 2025 um die mediane Überlebenszeit von rund 1 Jahr Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die sich im Jahr 2024 im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden und im selben Jahr versterben bzw. nach dem Jahr 2025 noch leben. Zudem ist nicht auszuschließen, dass die Sterbefälle auch Patientinnen und Patienten umfassen, die sich zum Todeszeitpunkt nicht im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befanden. Zusätzlich ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten sich erst im Jahr 2025 im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden und somit im Jahr 2024 nicht Teil der Zielpopulation sind.

Die vom pU verwendete mediane Überlebenszeit aus einer retrospektiven Analyse basiert ausschließlich auf Daten von erwachsenen Patientinnen und Patienten. Die Übertragbarkeit auf die vorliegende pädiatrische Population (> 1 Monat bis < 12 Jahre) ist unklar. Zudem weisen Hibar et al. [4] selbst darauf hin, dass aufgrund der kleinen Stichprobe der Kohorte in der Analyse mit lediglich 28 Patientinnen und Patienten mit NTRK-fusionspositiven Tumoren nur eine limitierte Power zur Detektion signifikanter Unterschiede im Vergleich zu den NTRK-fusionsnegativen Tumoren im Überleben vorlag.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einer NTRK-Genfusion

Vom pU wurde angenommen, dass sich die Häufigkeit der NTRK-Genfusionen bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten nicht unterscheidet. Jedoch kann diese Häufigkeit innerhalb derselben Tumorlokalisation zwischen Kindern und Erwachsenen variieren [12] und hängt, wie vom pU selbst erwähnt, auch von den einbezogenen Tumorlokalisationen ab, die sich ebenfalls zwischen Kindern und Erwachsenen unterscheiden [12].

Aus einem Review von O’Haire et al. [13] lassen sich höhere Anteilswerte für NTRK-Genfusionen bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten entnehmen. Für die untere Grenze wird im Review auf eine Publikation von Pavlick et al. [14] aus dem Jahr 2017 verwiesen. Darin ist ein Anteil von 0,44 % aus 2031 sequenzierten Tumorproben bei Patientinnen und Patienten bis 20 Jahre angegeben. Diese Tumorproben wurden von Foundation Medicine aus Cambridge in den Vereinigten Staaten von Amerika im Rahmen der klinischen Versorgung ausgewertet. Für die obere Grenze wird im Review auf eine Publikation von Zhao et al. [15] verwiesen. Darin wird für 1347 Tumoren, die von März 2016 bis September 2019 am Children’s Hospital of Philadelphia bei Patientinnen und Patienten bis 20 Jahre sequenziert wurden, ein Anteil von 3,08 % für solide Tumoren berichtet.

Zwar sind die genannten Anteilswerte nicht auf Patientinnen und Patienten im für die vorliegende Bewertung relevanten Alter von < 12 Jahre beschränkt. Jedoch ist für das Alter

von < 12 Jahre eher von höheren Anteilswerten auszugehen als für die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten bis 20 Jahre [16].

Es ist für die obere Grenze unklar, inwieweit bei den einbezogenen Tumorproben das vom Anwendungsgebiet geforderte Stadium lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, vorlag. Für die untere Grenze wurde auf ein fortgeschrittenes Stadium eingeschränkt [14], sodass keine Tumorproben in einem früheren Stadium der Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, eingeschlossen wurden.

Fehlende Berücksichtigung weiterer Merkmale des Anwendungsgebiets

Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten mit solidem Tumor sich nicht in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden, bei denen jedoch eine Erkrankung vorliegt, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt. Davon sind ebenfalls Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets umfasst, die jedoch in der Herleitung der Patientenzahlen durch den pU nicht eingeschlossen wurden.

Weitere Unsicherheit ergibt sich dadurch, dass der pU nicht gemäß dem Anwendungsgebiet [1,2] in seiner Herleitung explizit auf Patientinnen und Patienten einschränkt, die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Es liegt kein Verfahren vor, das eine direkte Vergleichbarkeit von Patientenzahlen für die Altersgruppe ab 1 Monat bis unter 12 Jahre erlaubt. Jedoch ist eine Plausibilitätsprüfung der Patientenzahlen zur Gesamtpopulation zu Entrectinib und Larotrectinib möglich.

Für Entrectinib ergibt sich einerseits als Summe der vom pU im Jahr 2020 angegebenen Patientenzahlen für die Altersgruppe ab 12 Jahren (180 bis 341 Patientinnen und Patienten in der GKV [17]) und für die nun vorliegende Altersgruppe ab 1 Monat bis unter 12 Jahren (2 Patientinnen und Patienten in der GKV) eine Anzahl von 182 bis 343 Patientinnen und Patienten in der GKV (eigene Berechnung). Zusätzlich gibt der pU für die Gesamtpopulation im aktuell vorliegenden Dossier u. a. auf Basis aktuellerer Daten eine Anzahl von 318 bis 603 Patientinnen und Patienten in der GKV an.

Für Larotrectinib wurde im zugehörigen Beschluss [18] eine Anzahl von ca. 390 bis 770 Patientinnen und Patienten angegeben.

Es ist plausibel, dass die Anzahl für Larotrectinib höher liegt als die oben genannten Anzahlen für die Gesamtpopulation von Entrectinib, da das Anwendungsgebiet von Larotrectinib weiter

gefasst ist (keine Altersbeschränkung sowie keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben [19,20]).

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation (> 1 Monat; vor Veranschlagung des GKV-Anteils) von 362 bis 686 im Jahr 2024 auf 357 bis 676 im Jahr 2029 leicht abnehmen wird. Er nimmt keine separate Darstellung der Patientenzahlen für die Zielpopulation vor und gibt dazu 2 Patientinnen und Patienten sowohl im Jahr 2024 als auch im Jahr 2029 an.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Entrectinib	<p>pädiatrische Patientinnen und Patienten (ab 1 Monat bis unter 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine NTRK-Genfusion aufweisen,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und ▪ die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und ▪ für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	2	<p>Die Angabe ist unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die sich entweder im Jahr 2024 noch nicht im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden oder sich im Jahr 2024 im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden und im selben Jahr versterben bzw. nach dem Jahr 2025 noch leben, ▪ unterschätzte Anteilswerte für NTRK-Genfusionen sowie ▪ die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit solidem Tumor, die sich nicht in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden, bei denen jedoch eine Erkrankung vorliegt, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 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 G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von

- Larotrectinib,
- Best supportive Care (BSC) und
- chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist

benannt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU gibt die Behandlungsdauer, den Verbrauch sowie die Kosten ausschließlich für Entrectinib und Larotrectinib an, sodass die entsprechenden Angaben für BSC und die chirurgische Resektion fehlen. Die Kosten für BSC und die chirurgische Resektion sind patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Entrectinib und Larotrectinib entsprechen den Fachinformationen [1,2,19,20]. Da in den Fachinformationen [1,2,19,20] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Entrectinib und Larotrectinib entsprechen den Angaben in den Fachinformationen [1,2,19,20].

Der Verbrauch von Entrectinib sowie Larotrectinib richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [1,2,19,20]. Die Wirkstoffe können jeweils als Hartkapsel [2,20] oder als filmüberzogenes Granulat [1] bzw. Lösung zum Einnehmen [19] verabreicht werden.

Die Fachinformationen von Entrectinib [1,2] beinhalten jeweils eine Tabelle mit verschiedenen Dosierstärken in Abhängigkeit von der KOF für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von > 6 Monaten. Für Kinder im Alter von > 1 Monat bis 6 Monaten beträgt die empfohlene Dosis 250 mg/m² KOF 1-mal täglich. Der Arzt bzw. die Ärztin sollte die am besten

geeignete Darreichungsform entsprechend der erforderlichen Dosis und den Bedürfnissen der Patientin bzw. des Patienten verordnen. Für ein Alter von > 6 Monaten können diejenigen, die Schwierigkeiten haben oder nicht in der Lage sind, Kapseln zu schlucken, aber weiche Nahrung schlucken können, eine Behandlung mit filmüberzogenem Granulat erhalten [2].

Gemäß den Fachinformationen von Larotrectinib [19,20] beträgt die empfohlene Dosis 100 mg/m² KOF (maximal 100 mg) 2-mal täglich.

Unter Verwendung der Angaben zum 50. Perzentil (Median) der Referenzperzentile für das Körpergewicht bzw. der Körpergröße von Mädchen im Alter von 1 Monat (Untergrenze) bzw. 11,5 Jahren (Obergrenze) aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) aus dem Jahr 2013 [21] sowie der DuBois-Formel legt der pU für Entrectinib und Larotrectinib jeweils Verbrauchsspannen für Patientinnen und Patienten (KOF: 0,24 m² bzw. 1,34 m²) zugrunde.

Für beide Wirkstoffe ist der vom pU veranschlagte Verbrauch pro Gabe unter Berücksichtigung von Haltbarkeit und Verwurf plausibel.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Entrectinib (Hartkapseln) und Larotrectinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2024 wieder. Mit Stand vom 01.10.2024 ist die Darreichungsform des Granulats von Entrectinib nicht in der Lauer-Taxe gelistet.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Entrectinib und Larotrectinib keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Abweichend von der Angabe des pU lassen sich aus den jeweiligen Fachinformationen [1,2,19,20] beider Wirkstoffe jedoch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie zum Beispiel die regelmäßige Kontrolle des Harnsäurespiegels bei Entrectinib [1,2] bzw. der Leberfunktion bei Larotrectinib [19,20], entnehmen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Entrectinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 11 201,00 € bis 43 367,60 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU ermittelt für Larotrectinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 33 972,38 € bis 66 639,09 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Entrectinib	pädiatrische Patientinnen und Patienten (ab 1 Monat bis unter 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine NTRK-Genfusion aufweisen, <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und ▪ die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und ▪ für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	11 201,00–43 367,60	0	0	11 201,00–43 367,60	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von						
Larotrectinib	pädiatrische Patientinnen und Patienten (ab 1 Monat bis unter 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine NTRK-Genfusion aufweisen, <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, ▪ und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und ▪ für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	33 972,38–66 639,09	0	0	33 972,38–66 639,09	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
BSC ^b		–				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist						
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. 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; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass Entrectinib Histologie-übergreifend zur Behandlung von NTRK-fusionspositiven soliden Tumoren eingesetzt werden kann. Dieses Behandlungskonzept setze eine molekulare Diagnostik des Tumors voraus. Der pU geht davon aus, dass ein signifikanter Anteil potenzieller Patientinnen und Patienten heute noch keine molekulare Diagnostik erhalten, und erwartet, dass molekulare Diagnostik in Zukunft bei mehr Patientinnen und Patienten angewendet werde.

Der pU nennt die Kontraindikationen gemäß den Fachinformationen [1,2] und beschreibt, dass eine Therapie mit Entrectinib überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird.

Insgesamt lässt sich laut pU auch aufgrund der Dynamik in der Therapie von NTRK-fusionspositiven soliden Tumoren jedoch keine fundierte Aussage über die zukünftige Versorgungssituation mit Entrectinib treffen.

II 3 Literatur

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

1. Roche Registration. Fachinformation Rozlytrek 50 mg filmüberzogenes Granulat im Beutel [online]. 2024 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024377>.
2. Roche Registration. Fachinformation Rozlytrek 100 mg / 200 mg Hartkapseln [online]. 2024 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022855>.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2035 - Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2023 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=themes&levelindex=0&levelid=1701791114940&code=12#abreadcrumb>.
4. Hibar DP, Demetri GD, Peters S et al. Real-world survival outcomes in patients with locally advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumors receiving standard-of-care therapies other than targeted TRK inhibitors. PLoS One 2022; 17(8): e0270571. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270571>.
5. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
6. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. Joinpoint Trend Analysis Software: Statistical Methodology and Applications Branch [online]. 2024 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage zur Mortalität bei soliden Tumoren nach Altersgruppen (Rohe Rate) [online]. 2023 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
8. Zehir A, Benayed R, Shah RH et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. Nat Med 2017; 23(6): 703-713. <https://doi.org/10.1038/nm.4333>.
9. Stransky N, Cerami E, Schalm S et al. The landscape of kinase fusions in cancer. Nature communications 2014; 5: 4846. <https://doi.org/10.1038/ncomms5846>.

10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand [online]. 2023 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.
11. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Bevölkerung - Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [online]. 2023 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=themes&levelindex=0&levelid=1701791114940&code=12#abreadcrumb>.
12. Stenzinger A, van Tilburg CM, Tabatabai G et al. Diagnostik und Therapie von Tumoren mit NTRK-Genfusionen. *Pathologe* 2021; 42(1): 103-115. <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00864-y>.
13. O'Haire S, Franchini F, Kang YJ et al. Systematic review of NTRK 1/2/3 fusion prevalence pan-cancer and across solid tumours. *Sci Rep* 2023; 13(1): 4116. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31055-3>.
14. Pavlick D, Schrock AB, Malicki D et al. Identification of NTRK fusions in pediatric mesenchymal tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(8). <https://doi.org/10.1002/pbc.26433>.
15. Zhao X, Kotch C, Fox E et al. NTRK Fusions Identified in Pediatric Tumors; The Frequency, Fusion Partners, and Clinical Outcome. *JCO Precis Oncol* 2021; 5: 204-214. <https://doi.org/10.1200/PO.20.00250>.
16. Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C et al. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precis Oncol* 2021; 5(1): 69. <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00206-y>.
17. Roche Pharma. Entrectinib (ROZLYTREK); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/588/#dossier>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Larotrectinib (solide Tumore, Histologie-unabhängig) [online]. 2020 [Zugriff: 06.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4242/2020-04-02_AM-RL-XII_Larotrectinib_D-495_BAnz.pdf.
19. Bayer. Fachinformation VITRAKVI Lösung zum Einnehmen [online]. 2023 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Bayer Vital. VITRAKVI 25 mg/100 mg Hartkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 20.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

21. Robert Koch-Institut. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [online]. 2013 [Zugriff: 09.10.2024]. URL:

<https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3254/28jWMa04ZjppM.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.