

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Entrectinib (ROZLYTREK®)

Roche Pharma AG

Modul 3 A

*ROS1-positives, ROS1-Inhibitor-naives
fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
(NSCLC)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	79
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	79
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	79
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	80
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische Symptome eines Lungenkarzinoms (modifiziert nach (32)).....	16
Tabelle 3-2 Studienergebnisse der Profile 1001 (59).....	22
Tabelle 3-3: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz bei ICD-10 C33–34 für die Jahre 2014–2016 (80).....	24
Tabelle 3-4: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen* für das Lungenkarzinom (C33- C34), Deutschland, 2016	24
Tabelle 3-5: Unsicherheitsspanne der Anteilswerte der Entrectinib-Zielpopulation	31
Tabelle 3-6: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der Zielpopulation	32
Tabelle 3-7: Einfluss verwendeter Annahmen/Parameter auf die errechnete Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Entrectinib-Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Jahre 2020-2025	34
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Entrectinib infrage kommen, Prognose für 2020	36
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	55
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	55
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	56
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	57
Tabelle 3-20 Dosisreduktionsschema für erwachsene Patienten	63
Tabelle 3-21 Empfohlene Dosisanpassungen von Rozlytrek bei Nebenwirkungen für Erwachsene und Kinder und Jugendliche	63

Tabelle 3-22 Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanzaktivitäten und
Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken75

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind80

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1 Wirkmechanismus von Entrectinib im ROS1-Signalweg modifiziert nach (26)	15
Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BID	Zweimal täglich (bis in die)
BMI	Body-Mass-Index
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase
CR	Vollständiges Tumoransprechen, Vollremission (Complete response)
CRISP-Register	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients
CT	Computertomographie
DDD	Defined Daily Dose
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen zur Symptomatik und Lebensqualität von Krebspatienten)
EPAR	European Public Assessment Report
EPAR-PI	EPAR Product Information
ESCAT	ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-RMP	Risk-Management-Plan
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2)
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD 10	International Classification of Diseases10
IHC	Immunhistochemie
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next Generation Sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
NTRK	Neurotrophe Rezeptor-Tyrosinkinase
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
P-gp	P-Glykoprotein
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PR	Teilremission (Partial response)
RCT	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (Randomised controlled trial)
RET	rearranged during transfection
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-Ros Oncogene 1
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small cell lung cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TRM	Tumorregister München
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale contre le Cancer)
WBRT	Gesamthirnstrahlentherapie (Whole brain radiation therapy)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet von Entrectinib (ROZLYTREK®) lautet: als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) von Entrectinib im oben genannten Anwendungsgebiet ist:

- Crizotinib.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 10. Januar 2019 hat ein Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum zur Zulassung eingereichten Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit ROS1-Fusionsprotein positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)“ stattgefunden (2018-B-222) (1).

Nach der Anpassung des Anwendungsgebietes „Erwachsene Patienten mit C-Ros Oncogene 1 (ROS-1) positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, Non-small cell lung cancer), die nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden.“ im Rahmen des Zulassungsverfahrens gab es eine erneute Beratung am 15. November.2019 (2019-B-218-G) (2).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) von Entrectinib im oben genannten Anwendungsgebiet lautet gemäß G-BA:

- Crizotinib.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern

Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendeten Quellen umfassen die Niederschriften der Beratungsgespräche beim G-BA (1, 2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Niederschrift zur Beratung: Entrectinib bei ROS1-positivem NSCLC, 2018-B-222; 10.01.2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Niederschrift zur Beratung: Entrectinib bei ROS1-positivem NSCLC, 2019-B-218; 15.11.2019.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC leiden unter einer Vielzahl von tumorbedingten Symptomen, die sich mit Voranschreiten der Erkrankung verschlechtern (1). Sie zeigen bereits bei Diagnose im Vergleich zu anderen NSCLC-Patienten überhäufig Hirnmetastasen (2). Zugleich wird ein ZNS-Progress bei fortschreitender Erkrankung unter dem aktuellen Therapiestandard Crizotinib bei einer Vielzahl von Patienten beobachtet. Um das Wachstum von Hirnmetastasen effektiv zu kontrollieren bzw. eine deutliche Verzögerung

der Entwicklung zerebraler Metastasen zu erzielen, ist neben einem guten systemischen Ansprechen auf eine Therapie ein hohes intrakranielles Ansprechen notwendig.

Das Lungenkarzinom

Lungenkarzinome gehören weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen per Inzidenz und per Mortalität mit 2,1 Millionen neu-diagnostizierten Fälle und 1,8 Millionen Todesfällen (3, 4). Bei Männern war im Jahr 2014 das Lungenkarzinom mit einem Anteil von 24,4 % die häufigste krebsbedingte Todesursache, bei Frauen nach dem Mammakarzinom die zweithäufigste mit einem Anteil von 15,3 % (4).

Seit Langem gilt Rauchen als Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Lungenkarzinomen. Laut Einschätzung der International Agency for Research on Cancer (IARC) steigt das Risiko für die Entstehung von Lungenkarzinomen bei beiden Geschlechtern proportional zur Exposition – mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten sowie der Dauer des Nikotinkonsums – an (5). So haben beispielsweise aktive männliche Raucher ein 24-fach höheres Risiko ein Lungenkarzinom zu entwickeln als lebenslange Nichtraucher (6, 7). Neben dem Rauchen zählen die Exposition gegenüber Asbest, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Quarz- und Nickelstäuben, Radon oder ionisierender Strahlung sowie Belastungen durch Dieselmotorabgase und vermutlich durch partikuläre Luftverschmutzung (Feinstaub) zu den Risikofaktoren (8).

Das Lungenkarzinom hat seinen Ursprungsort im respiratorischen Epithel. Es werden traditionell zwei histologische Hauptformen unterschieden: Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Non small cell lung cancer; NSCLC) ist mit etwa 80 – 85 % am häufigsten vertreten, mit 10 – 15 % kommt das kleinzellige Lungenkarzinom (Small cell lung cancer, SCLC) seltener vor. Weitere Formen wie Karzinoide nehmen nur einen geringen Anteil unter 5 % ein (3, 9).

Innerhalb der Gruppe der NSCLC bilden Adenokarzinome mit 40 % den häufigsten Subtyp, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen mit 25 – 30 %, großzelligen Karzinomen mit 10 – 15 % und anderen Subtypen mit weniger als 15 % Häufigkeit (3).

Über viele Jahre wurde die systemische Therapie bei Patienten mit NSCLC ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt (10). Da in der Vergangenheit das Behandlungsergebnis mit einer platinhaltigen Chemotherapie nur bedingt von histologisch-definierten Subtypen abhängig war, wurden alle nicht kleinzelligen Karzinome subsummiert unter dem Begriff NSCLC.

Die Einteilung des NSCLC anhand molekularpathologischer Charakteristika, wie beispielsweise unterschiedlicher krebsfördernder Veränderungen des Zellgenoms – wie der ROS1-Fusion - gewinnt zunehmend an Bedeutung. Es sind besonders solche Veränderungen von Interesse, die eine Vorhersage der Ansprechwahrscheinlichkeit auf bestimmte Therapien ermöglichen oder die selbst als therapeutisches Ziel dienen (11–13). So empfiehlt die deutsche

S3-Leitlinie molekularpathologische Untersuchungen des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes auf alle therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen. Neben EGFR-Mutationen (Epidermal Growth Factor Receptor) in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen (anaplastische Lymphomkinase) und BRAF V600-Mutationen (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase) gehören nach gegenwärtigem Stand auch ROS1-Fusionen (C-Ros Oncogene 1) zur Mindestanforderung vor Erstlinientherapie (14).

Molekulare Alterationen des NSCLC

Als häufigste molekulare Abweichung finden sich bei etwa 29 % der NSCLC-Patienten mit pulmonalen Adenokarzinomen Mutationen des Kirsten Rat Sarcoma-Gens (KRAS) (15). Für diese Mutationen gibt es aktuell noch keine zielgerichtete Therapie.

Eine molekular-stratifizierte Therapie steht bei Mutationen des EGFR zur Verfügung. EGFR-Mutationen kommen bei etwa 11 % der kaukasischen Patienten mit einem pulmonalen Adenokarzinom vor (15). Durch die gezielte Behandlung mit EGFR-Inhibitoren ließ sich die Prognose von Patienten mit einem EGFR-positiven NSCLC deutlich verbessern (16).

Etwa 2 – 7 % aller NSCLC-Patienten weisen ein durch Translokation entstandenes ALK-Fusionsgen auf. Für ALK-positive NSCLC sind ab der Erstlinientherapie zielgerichtete Medikamente, wie Alectinib, Crizotinib und Ceritinib, zugelassen (10, 15, 17).

Neben Fusionen in den Genen ROS1 und NTRK (neurotrophe Rezeptortyrosinkinasen) wurden auch weitere krebsfördernde genetische Veränderungen bei jeweils unter 4 % der NSCLC-Patienten identifiziert (18, 19). Zu diesen gehören PI3K-Mutationen (Phosphatidylinositol-3-Kinase), BRAF-Mutationen, HER2-Mutationen (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, Human Epidermal growth factor Receptor 2) und RET-Fusionen (Protoonkogen, rearranged during transfection) (11, 20).

ROS1-Genumlagerungen

Die Translokation des ROS1-Gens ist eine krebsauslösende genetische Veränderung. ROS1-Translokationen wurden erstmals 1987 beim Glioblastom entdeckt (21). Im Jahr 2007 wurde die Translokation des ROS1-Gens auch beim NSCLC beschrieben (22). Hier weisen etwa 2,4 % aller Patienten ein aus einer Translokation entstandenes ROS1-Fusionsgen auf (23). Der am häufigsten detektierte Fusionspartner führt zur CD74-ROS1-Fusion (24). Das ROS1-Gen kodiert einen Tyrosinkinase-Rezeptor mit unklarer Funktion im menschlichen Körper und nicht bekanntem Liganden - aber mit strukturellen Ähnlichkeiten zum Protein ALK (25). Durch chromosomale Umlagerung und Genfusion kommt es zu ROS1-Fusionskinasen, die nachgeschaltete Signalwege des Zellüberlebens und der Zellproliferation dauerhaft aktivieren (siehe Abbildung 3-1)

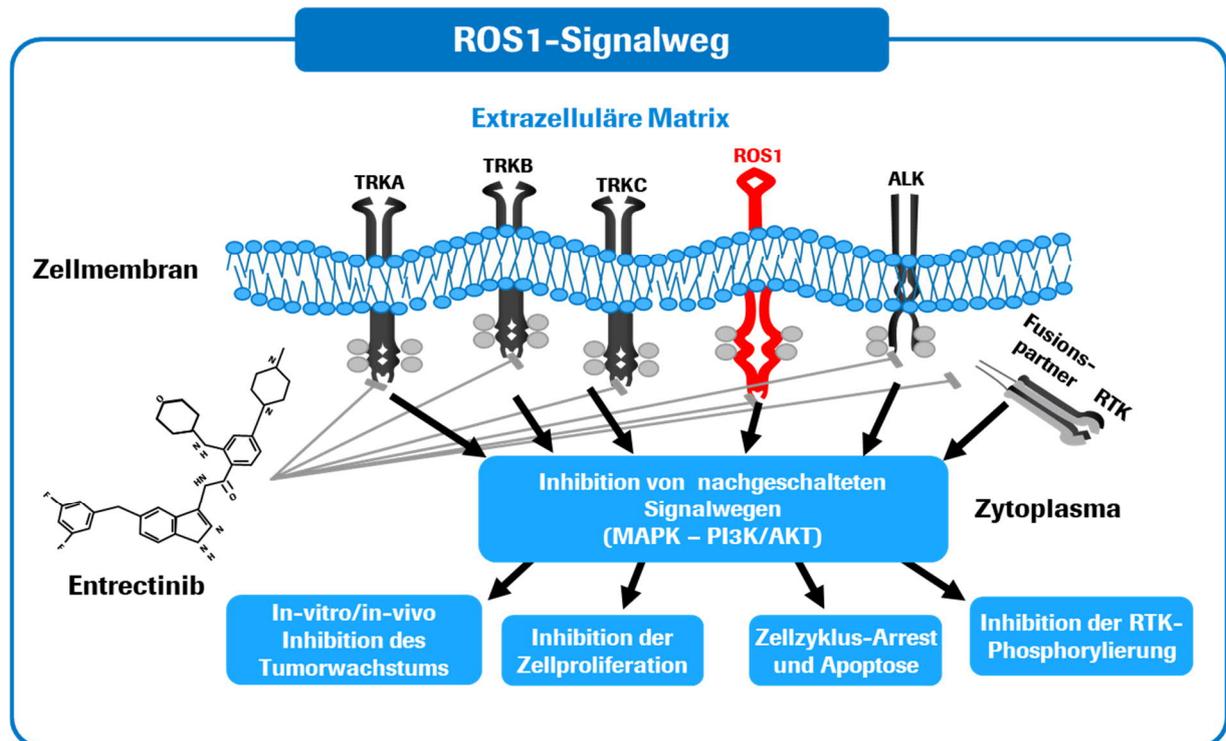


Abbildung 3-1 Wirkmechanismus von Entrectinib im ROS1-Signalweg modifiziert nach (26)

Spezifische Risikofaktoren für das Entstehen eines ROS1-positiven NSCLC sind nicht bekannt. ROS1-positivem Lungenkarzinome zeigen fast ausschließlich eine Adenokarzinom-Histologie und weisen keine zusätzlichen molekularen Veränderungen, wie zum Beispiel weitere onkogene Treibermutationen (EGFR, ALK, KRAS-Mutationen etc.), auf (25, 27). Das Durchschnittsalter von NSCLC-Patienten und ebenso den ROS1-positiven NSCLC-Patienten in Deutschland beträgt im Median 66 Jahre bei Erstdiagnose (28). Gemäß einer US-amerikanisch-chinesischen Studie kann das Alter aber auch wesentlich niedriger - bei 50 Jahren - liegen (27). Der typische Patient mit ROS1-positivem NSCLC ist somit relativ jung. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer und ein Teil der Patienten hat niemals geraucht (27, 28). Bei den Krankheitscharakteristika bestehen somit große Parallelen zwischen Patienten mit ALK-positivem und ROS1-positivem NSCLC (28). Das ROS1-induzierte Tumorwachstum kann durch spezifische ROS1-Inhibitoren gehemmt werden (29–31).

Symptome des Lungenkarzinoms

Wie bei auch bei anderen Lungenkarzinomsubtypen treten bei ROS1-positiven NSCLC-Patienten Symptome wie Husten, Gewichtsverlust, Atemnot und Brustschmerzen (Tabelle 3-1), häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf (32).

Gewichtsverlust geht bei NSCLC-Patienten häufig einher mit Fatigue, Übelkeit und Appetitverlust (33). Dies beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten negativ (33). Neben der eingeschränkten Lebensqualität haben Patienten mit NSCLC und Gewichtsverlust bei Erstdiagnose ein signifikant kürzeres Überleben als Patienten ohne unbeabsichtigte

Gewichtsabnahme (34). Dies trifft auch für Patienten mit einem niedrigen Body-Mass-Index (BMI) unabhängig von der NSCLC-Histologie zu (34) sowie auf Patienten mit Gewichtsverlust, der nach der Diagnosestellung beobachtet wird (35). Gewichtsverlust ist ein unabhängiger negativer prognostischer Faktor bei Patienten mit NSCLC (35–37).

Tabelle 3-1: Klinische Symptome eines Lungenkarzinoms (modifiziert nach (32))

Symptom	Häufigkeit (%)
Husten	8 – 75
Gewichtsverlust	0 – 68
Atemnot	3 – 60
Brustschmerzen	20 – 49
Bluthusten	6 – 35
Knochenschmerzen	6 – 25
Trommelschlegelfinger („Clubbing“)	0 – 20
Fieber	0 – 20
Schwäche	0 – 10

Die Symptome können sowohl durch den Primärtumor als auch durch Metastasen hervorgerufen werden und sind zum großen Teil durch deren Größe und Ausbreitung bedingt (38). Fernmetastasen können dabei prinzipiell alle Organsysteme betreffen (39). Gemäß der Daten des CRISP-Registers bestehen bei NSCLC-Patienten bei Einschluss in das Register hauptsächlich Metastasen im Knochen, in der Pleura und im Gehirn (28). Ein wesentliches Ziel der palliativen Therapie des NSCLC besteht daher in der Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums, um die Beschwerden der Patienten zu lindern oder deren Auftreten hinauszuzögern (38).

Zu Beginn und während des gesamten Behandlungsverlaufes kann der Patient insbesondere aufgrund der Ausgangslokalisierung des Tumors im Lungengewebe von schweren Komplikationen beeinträchtigt werden, die sich zudem rasch entwickeln können. Hierzu zählen pulmonale Gefäßobstruktion (u. U. mit oberer Einflusstauung), Bronchialobstruktionen, Pleura-Ergüsse mit Atembeeinträchtigungen, lokale Einschmelzungen mit konsekutiven schweren Blutungen oder Infektionen. Symptome durch zerebrale Metastasen, schmerzhafte oder frakturgefährdete Skelettmetastasen oder auch drohende Querschnittssymptomatik durch spinale Metastasierungen können entstehen.

Hirnmetastasen

Ein wichtiges Merkmal des ROS1-positiven NSCLC ist eine gegenüber den meisten anderen NSCLC-Subtypen etwa dreimal so hohe Tendenz ins Gehirn zu metastasieren (2, 27). Im Entwicklungsprozess von Hirnmetastasen dringen Mikrometastasen durch die Blut-Hirn-

Schranke in das Zentralnervensystem (ZNS) ein. Diese kleinsten Veränderungen sind in der Regel mit konventionellen Methoden, wie Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) zunächst nicht darstellbar, so dass diese Mikrometastasen häufig bei Erstdiagnose unentdeckt bleiben (40). Viele systemische Therapien erreichen diese Mikrometastasen jedoch nicht, weil sie die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können, so dass die in das ZNS eingedrungenen Mikrometastasen ungehindert wachsen können (41, 42).

Die Hirnmetastasen stellen für den Patienten im Krankheitsverlauf eine erhebliche zusätzliche Krankheitslast dar und haben zudem negative Auswirkungen auf die Prognose und Morbidität des Patienten (38, 43–45). Das Gesamtüberleben von Patienten mit Hirnmetastasen ist stark eingeschränkt und liegt im Median bei circa ein bis zwei Monaten nach Diagnosestellung, wenn Patienten keine wirksame systemische und/oder lokale Therapie erhalten. Hirnmetastasen werden in der Regel multidisziplinär behandelt: Neben lokalen Eingriffen (bspw. Operation, stereotaktische Bestrahlung oder Ganz-Hirnbestrahlung) stehen auch systemische und supportive Therapien zur Verfügung (46, 47).

Nicht alle Hirnmetastasen verursachen Symptome, allerdings führt eine Tumorprogression lokalisationsabhängig aufgrund der physiologischen Grenzen des Schädels bei intrakranieller Volumenzunahme fast immer zu einer Symptomatik (43). Es resultieren Symptome wie Kopfschmerzen, Hirndruckzeichen, kognitive Defizite, Ataxie, neurologische Ausfälle, Krampfanfälle, psychische Auffälligkeiten sowie Seh- und Sprachstörungen (43). Sie stellen neben dem Primärtumor eine weitere gravierende Belastung für den Patienten dar. Gleichzeitig sind konventionelle Therapien mit Beteiligung des Gehirns immer mit hohem Risiko und Last für den Patienten verbunden (43, 46, 47).

Diagnose

Ergibt sich aus der klinischen Allgemeinuntersuchung und einem auffälligen Befund bei der Thorax-Röntgenaufnahme der Verdacht auf ein Lungenkarzinom, sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden (14):

- Anamnese (Familienanamnese, Begleiterkrankungen und Schadstoffexposition) und Erfassung des Zigarettenkonsums in Packungsjahren (Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen [à 20 Stück] multipliziert mit der Anzahl an Jahren, in denen geraucht wurde);
- Klinische Untersuchung mit Berücksichtigung möglicher Tumorerfiltrationen wie beispielsweise linksseitige Stimmbandparese, Horner-Syndrom, obere Einflusstauung;
- Beurteilung des Allgemeinzustandes nach dem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Performance Status (48);
- Laboruntersuchungen, wie Blutbild, Differentialblutbild, Elektrolyte, Leber-/Nierenwerte, Gerinnungswerte.

Eine routinemäßige Analyse bestimmter Proteine oder Peptide aus dem Blut (klassische Protein-/Peptid-Tumormarker) wird aufgrund der geringen Spezifität und Sensitivität beim NSCLC nicht empfohlen (45). Dagegen sind heute individuelle molekulargenetische Besonderheiten der Tumore bekannt, die sowohl zu deren Charakterisierung als auch zur Therapie genutzt werden können. Die Testung auf diese Biomarker, wie beispielsweise EGFR, ALK und ROS1, gehört heute zur Routinediagnostik (49, 50). Die Bestimmung molekularpathologischer Veränderungen sollte möglichst bei allen Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom unabhängig vom Raucherstatus sowie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom bei Nie- oder Leichtrauchern (< 10 Packungsjahren und > 15 Jahre Rauchstopp) vor Beginn der medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen (10). Allerdings zeigen Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag, dass fast die Hälfte der Patienten (44 %) vor Beginn der Erstlinientherapie nicht getestet wird (28).

Als weitere diagnostische Maßnahmen folgen gegebenenfalls eine Spiral-Computertomographie des Thorax einschließlich des Oberbauchs mit Leber und Nebennieren sowie eine Bronchoskopie oder eine Lungenbiopsie mit Entnahme von Gewebeprobe. Die histologische sowie zytologische Untersuchung der Biopsate ist für die Diagnosesicherung (51) und für die Unterscheidung zwischen NSCLC und SCLC unverzichtbar, da abhängig vom Ergebnis unterschiedliche Therapiestrategien resultieren (10). Eine molekularbiologische Untersuchung ist ebenfalls bedeutsam, um die oben genannten Mutationen zu identifizieren.

Weil sich Prognose und Therapie des Lungenkarzinoms auch nach Stadium unterscheiden, erfolgen im Anschluss an die Basisdiagnostik die Stadieneinteilung mit Erhebung des Lymphknotenstatus und die Untersuchung auf Fernmetastasen. In weitergehenden Untersuchungen wird gegebenenfalls die Tumorausbreitung im Körper bestimmt. Wegen der Häufigkeit von Hirnmetastasen beim NSCLC hat außerdem die MRT des Schädels eine große Bedeutung (52).

Die Klassifikation der Lungenkarzinome erfolgt einheitlich für alle Entitäten nach der TNM-Klassifikation. Diese berücksichtigt die Tumorgöße (T) sowie das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) und (Fern-)Metastasen (M). Die bis dato gültige Version der TNM-Klassifikation gemäß den Kriterien des Lung Cancer Staging Projects der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (53) wurde am 1. Januar 2017 durch eine überarbeitete und ergänzte Version ersetzt (54–56, 10).

Die TNM-Kategorie stellt auch die Grundlage für die Stadieneinteilung der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC, Union Internationale contre le Cancer) dar. Auch hier wurde die bis dato gültige Fassung (UICC7) am 01. Januar 2017 durch eine aktualisierte Fassung (UICC8) abgelöst (53, 10).

Prognose des NSCLC

Das Lungenkarzinom gehört zu den Tumoren mit schlechter Prognose (57). Das relative 5-Jahres-Überleben liegt über alle Stadien gemittelt in Deutschland für Frauen nur bei 21 % und

für Männer bei 15 %, wobei das relative Überleben von Patienten im Stadium III oder IV erheblich schlechter ist als von Patienten in weniger fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (57, 58). Derzeit haben Patienten im Erkrankungsstadium IV bei unselektionierter Behandlung eine mediane Überlebenszeit zwischen 8 und 18 Monaten (14). Mittlerweile können jedoch für Patienten mit zielgerichtet therapierbaren Alterationen deutlich längere progressionsfreie und auch Gesamt-Überlebenszeiten erzielt werden. Für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte ROS1-positive NSCLC wurde für Patienten mit Crizotinib-Therapie in der Studie Profile 1001 ein medianes progressionsfreies Überleben von 19,3 Monaten sowie ein medianes Gesamtüberleben von 51,4 Monaten berichtet (59). Crizotinib wird aktuell als molekularstratifizierte Therapie bei Patienten mit ROS1-Fusion in der Erstlinie (10, 14) oder in späteren Linien, wenn in der ersten Therapielinie kein ROS1-Inhibitor gegeben wurde, empfohlen (60).

Wichtiges Merkmal des ROS1-positiven NSCLC ist eine gegenüber anderen NSCLC-Subtypen etwa dreimal so hohe Tendenz ins Gehirn zu metastasieren (2, 27). Bei der derzeit einzigen zugelassenen gegen ROS1-zielgerichteten Therapie mit Crizotinib zeigt fast die Hälfte der Patienten bei Progress unter der Therapie Hirnmetastasen (2). Daher ist es von großer Relevanz Therapien zu entwickeln, die über eine ZNS-Wirksamkeit verfügen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Entrectinib (ROZLYTREK®) als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben. Entsprechend der S3-Leitlinie sollen für den Nachweis von Fusionen Fluoreszenz-in-situ Hybridisierungen und immunhistochemische Nachweise oder Sequenzierverfahren nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie mittels qualitätsgesicherter, gewebesparender und umfassender Methodik verwendet werden (61). Laut Fachinformation ist ein validierter Test für die Auswahl der Patienten mit ROS1-positivem NSCLC erforderlich und es muss ein ROS1-positiver Status vor Einleitung der Therapie mit Rozlytrek bestätigt werden (62). Gemäß Anwendungsgebiet bezieht sich das vorliegende Dossier auf NSCLC-Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium der ROS1-positiven Erkrankung befinden und nicht mit ROS1-Inhibitoren vorbehandelt sind. Es wird vorausgesetzt, dass sich die Patienten im Stadium IIB und IV befinden, und keine Indikation zur kurativen Resektion, Radiation oder Radiochemotherapie besteht (63).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapeutische Ziele

Die Zielpopulation für Entrectinib umfasst erwachsene Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben (62). Für das Patientenkollektiv ist eine palliative Therapie angezeigt.

Als prinzipielle Behandlungsziele für Patienten im Stadium IV stehen gemäß Leitlinien:

- die Reduktion tumorbedingter Symptome,
- der Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität,
- die Verlängerung des Ansprechens und die daraus resultierende Verlängerung der Zeit bis zum Progress
- sowie die Verlängerung der Überlebenszeit

im Vordergrund (14).

Bei der Therapieentscheidung spielen für Arzt und Patient neben der Wirksamkeit auch die Verträglichkeit der Therapie sowie die Lebensqualität unter Therapie eine entscheidende Rolle. Für jeden Patienten sollten dabei die Ziele der palliativen Therapie individuell festgelegt werden. Patienten mit fortgeschrittenem, ROS1-positivem NSCLC erfahren im Verlauf ihrer Erkrankung eine Vielzahl von tumorbedingten Symptomen, die sich mit Voranschreiten der Erkrankung verschlechtern (1). Neben einer Linderung dieser Symptome und Erhalt oder Verbesserung der verbliebenen Lebensqualität, wünschen sich die vergleichsweise jungen Patienten auch eine Lebensverlängerung. Diese Therapieziele lassen sich nur mit einer wirksamen Tumorthherapie und begleitender palliativer Therapie (wie Medikamente gegen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall und weitere supportive Maßnahmen) erreichen. Grundsätzlich richtet sich die Therapie nach dem Allgemeinzustand, möglichen Vorbehandlung(en), der Symptomatik, spezifischen Komorbiditäten und der Patientenpräferenz, die unter anderem von der persönlichen Situation, bereits gemachten Therapieerfahrungen und dem patientenindividuellen Alltag abhängt (64). Dies gilt auch für Patienten mit molekularen Alterationen wie der ROS1-Genumlagerung (14).

Eine wirkungsvolle Tumorkontrolle kann nur erreicht werden, wenn die Patienten gut auf die gewählte Behandlung ansprechen. Eine unzureichende Tumorkontrolle - basierend auf fehlendem oder nicht mehr vorhandenem Ansprechen - kann zu einer zunehmenden Lungenkarzinom-typischen Symptomatik mit Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen und Gewichtsverlust führen, welche die Patienten immer mehr belastet und beeinträchtigt (65, 32, 66).

Das vergleichsweise junge Alter der betroffenen Patienten, das Stadium der Erkrankung sowie die vorliegende Histologie eines Adenokarzinoms werden als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung von Hirnmetastasen eingestuft (67, 68). Patienten mit ROS1-positivem NSCLC

entwickeln wie auch Patienten mit ALK-positivem NSCLC häufig Hirnmetastasen. Auch bei Patienten ohne zerebrale Metastasierung bei Diagnosestellung ist das Gehirn eine Lokalisation an der häufig ein Krankheitsprogress auftritt (2). Je nach ihrer Lage im Gehirn und ihrer Größe können Hirnmetastasen zunächst für den Patienten asymptomatisch sein. In einer Analyse von Magnetresonanzaufnahmen zeigte sich, dass das Tumolvolumen von Hirnmetastasen bei NSCLC-Patienten durchschnittlich um 1,7 % pro Tag zunimmt und sich im Median nach knapp zwei Monaten verdoppelt (69). Eine Größenprogredienz der Hirnmetastasen kann zunehmend schwerwiegende Symptome hervorrufen. Durch einen erhöhten Hirndruck können starke Kopfschmerzen, Übelkeit, fokale neurologische Ausfälle, wie z.B. Lähmungserscheinungen, Sprach-, Gang- oder Sehstörungen bis hin zu epileptischen Anfällen, kognitiven Störungen und Delirium ausgelöst werden (70). Diese Symptome führen bei den Patienten zu einer deutlich verminderten Lebensqualität und beschränken die aktive Teilnahme am Alltagsleben (1).

Um das Wachstum von Hirnmetastasen zu kontrollieren bzw. eine deutliche Verzögerung der Entwicklung zerebraler Metastasen zu erreichen, ist ein hohes intrakranielles Ansprechen des Tumors auf die Therapie notwendig, wofür die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke durch die systemische Therapie eine notwendige Voraussetzung ist.

Derzeitige Behandlungsoptionen für erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben

Die aktuellen Empfehlungen zur Therapie des NSCLC basieren zunächst auf der Bestimmung prädiktiver histologischer, immunhistochemischer oder genetischer Marker (10). Im gesamten Krankheitsverlauf sollen bei Bedarf lokale Maßnahmen rasch eingeleitet werden, z.B. bei Hirnmetastasen, Pleuraerguss, drohender Querschnittslähmung oder Bronchialobstruktion (14).

ROS1-Inhibitor-naive Patienten

Für ROS1-positive ROS1-Inhibitor-naive NSCLC-Patienten ist eine Erstlinientherapie mit Crizotinib angezeigt (49) oder auch als Zweitlinientherapie, falls in der ersten Therapielinie kein ROS1-Inhibitor zur Anwendung kam (71).

Crizotinib zeigte in einer Phase-I-Studie bei ROS1-positiven NSCLC Patienten eine im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard mit einer Chemotherapie hohe klinische Wirksamkeit bei vertretbarer Verträglichkeit (vgl. Tabelle 3-2) (49). Die Wirksamkeit des Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) wurde in einer Expansionskohorte einer Phase-I-Studie evaluiert. Diese enthielt 53 ROS1-positive Patienten, davon 7 Patienten in der Erstlinientherapie. Die Effektivität war wie folgt: 11 % Vollremission (CR, Complete response), 60 % Teilremission (PR, Partial response). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS, Progression-free-survival) betrug 19,3 Monate (95 % KI, 15,2 – 39,1) (59).

Tabelle 3-2 Studienergebnisse der Profile 1001 (59)

Patientenpopulation	ROS1-fusionspositives NSCLC (N = 53)
Endpunkte	
Gesamtüberleben (OS) Median in Monaten [95 % KI]	51,4 (29,3 – nicht erreicht)
Progressionsfreies Überleben (PFS): n/N (%); Median in Monaten [95 % KI]	19,3 (15,2 – 39,1)
Tumoransprechen	
Objektive Ansprechrate (ORR): Rate [95 % KI]	72 % (58 – 83 %)
Dauer des Ansprechens (DOR): n / N (%); Mediane Dauer in Monaten [95 % KI]	24,7 (15,2 – 45,3)
ZNS-Ansprechen	
Objektive ZNS-Ansprechrate: n / N; Rate [95 % KI]	nicht angegeben
Dauer des ZNS-Ansprechens: n / N (%); Mediane Dauer in Monaten [95 % KI]	nicht angegeben
Zeit bis zum ZNS-PFS: n / N; Rate [95 % KI]	nicht angegeben

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Entrectinib

Entrectinib ist ein neuer, selektiver, oraler, ROS1-/TRK-/ALK-Inhibitor mit hoher ZNS-Gängigkeit und -Wirksamkeit (72).

Die Ansprechrate auf die bisher verfügbare zielgerichtete Therapie mit Crizotinib liegt bei 72 % (29). Es ist unklar, inwieweit Crizotinib in therapeutisch wirksamer Konzentration im ZNS vorliegt, als Voraussetzung für eine Wirksamkeit von Crizotinib bei Patienten mit Hirnmetastasen in nahezu der Hälfte des Patientenkollektives (2). Im Krankheitsverlauf, insbesondere bei Patienten mit längerem Überleben, kommt es unter bisheriger Crizotinib-Therapie zu einer ansteigenden Inzidenz von Hirnmetastasen (2, 73).

Entrectinib hat neben der systemischen Wirksamkeit auch belegte ZNS-Aktivität (26, 74, 75). Die Substanz überwindet die Blut-Hirn-Schranke und ist nur ein schwaches Substrat des Efflux-Transporters P-Glykoprotein (P-gp) (76). So passiert Entrectinib die Blut-Hirn-Schranke und wird im Gegensatz zu anderen Therapieoptionen nicht durch die aktiven Eliminierungsprozesse des Gehirns ausgeschleust. Dadurch gelangt Entrectinib in ausreichender Konzentration in das ZNS und kann seine Wirksamkeit entfalten (76, 77).

Darüber hinaus zeigt Entrectinib selbst bei einer hohen Rate an Patienten mit Hirnmetastasen eine mit Crizotinib vergleichbar gute systemische Wirksamkeit: Die Ansprechrate bei einer Therapie mit Entrectinib lag in der vorliegenden Zulassungsstudie STARTRK-2 bei 73,9 %, obwohl 45 % der Patienten zu Therapiebeginn bereits Hirnmetastasen hatten (78). Die mediane Zeit bis zu einem Progress für diese Patientengruppe mit einer allgemein ungünstigen Prognose lag bei über einem Jahr (78). Nach zwei Jahren Beobachtungszeit unter Entrectinib-Therapie waren noch 82 % der Patienten am Leben (78).

Die systemische Wirksamkeit sowie die gute ZNS-Aktivität stellen die Grundlage für die klinisch bedeutsame Wirksamkeit von Entrectinib beim fortgeschrittenen, ROS1-positiven NSCLC dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Anwendungsgebiet von Entrectinib ist: als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben (62).

Da für Deutschland keine bundesweit erhobenen epidemiologischen Daten zum fortgeschrittenen, ROS1-positiven NSCLC vorliegen, beziehen sich die allgemeinen Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz auf das Lungenkarzinom insgesamt, unabhängig von den histologischen Subtypen.

Zur besseren Lesbarkeit werden die in den nachfolgenden Kapiteln 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 berichteten Anteilswerte und Rechenergebnisse auf eine Nachkommastelle gerundet dargestellt. Im epidemiologischen Modell zur Schätzung der Patientenzahlen wird jedoch mit den exakten Werten gerechnet (79). Des Weiteren bezieht sich der nachfolgend verwendete Terminus „Stadium“, wenn nicht anders angegeben, grundsätzlich auf die TNM-Klassifikation maligner Tumoren nach UICC7, da alle verwendeten Quellen zu den Stadienangaben noch nicht nach UICC8 differenzieren (53, 10).

Prävalenz des Lungenkarzinoms

In Deutschland lag im Jahr 2016 die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurückliegt) für bösartige Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (International Classification of Diseases [ICD]-10 C33.0–C34.0) bei 38.151 erkrankten Frauen und 58.264 erkrankten Männern (siehe Tabelle 3-3; gezeigt sind die drei letzten verfügbaren Jahre) (80).

Tabelle 3-3: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz bei ICD-10 C33–34 für die Jahre 2014–2016 (80).

Altersgruppen	2014		2015		2016	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
0–44	879	901	859	872	853	844
45–54	4.463	4.805	4.497	4.567	4.237	4.282
55–64	9.611	14.417	10.109	14.707	10.504	14.672
65–74	11.308	20.704	11.835	20.287	12.259	19.897
75+	9.314	17.782	9.800	18.289	10.298	18.569
5-Jahres-Prävalenz	35.575	58.609	37.100	58.722	38.151	58.264

Die Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen weist die höchsten 5-Jahres-Prävalenzen für das Lungenkarzinom sowohl bei Frauen als auch bei Männern auf. Bei Frauen ist von 2014 bis 2016 eine deutliche Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz zu beobachten, bei Männern eine leichte Abnahme.

Inzidenz des Lungenkarzinoms

Im Jahr 2016 wurden vom Robert Koch-Institut (RKI) 21.500 neuerkrankte Frauen und 35.960 neuerkrankte Männer erfasst (57). Für das Jahr 2020 prognostiziert das RKI 25.920 Neuerkrankungen bei Frauen und 36.460 Neuerkrankungen bei Männern (siehe Tabelle 3-4) (57).

Tabelle 3-4: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen* für das Lungenkarzinom (C33-C34), Deutschland, 2016

Neuerkrankungen	Frauen	Männer
Absolute Zahl, RKI	21.500	35.960
Mittleres Erkrankungsalter	69	70
Aktueller Trend**	+1,8%	-1,2%
Prognose für 2020 (absolute Zahl)	25.920	36.460
Eigene Darstellung unter Verwendung folgender Quellen: (57) (81). **Durchschnittliche jährliche Veränderung der altersstandardisierten Rate zwischen 1999 und 2016.		

*

Seit Ende der 1990er Jahre wird eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme der Erkrankungsrate bei Frauen beobachtet. Dies lässt sich auf die unterschiedliche Entwicklung der Rauchgewohnheiten beider Geschlechter zurückführen. Die gegenläufige Entwicklung der Erkrankungsrate bei Männern und Frauen wird sich laut RKI auch in der Zukunft (zunächst) noch fortsetzen (82, 57). Der Tabakkonsum ist mittlerweile auch bei Frauen rückläufig. Durch die lange Latenzzeit zwischen Exposition und Erkrankung werden sinkende

Raucheranteile bei Jugendlichen erst in einigen Jahrzehnten einen spürbaren Effekt auf die Erkrankungsraten haben (82).

Das mittlere Erkrankungsalter lag 2016 für Frauen bei 69 Jahren und für Männer bei 70 Jahren (57). Die Anzahl der an einem Lungenkarzinom neu erkrankten Personen steigt mit zunehmendem Alter an. Dies lässt sich an den alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten ablesen: In den Jahren 2015 und 2016 sind es bei Frauen die Altersgruppen 70 bis 74 Jahre und 65 bis 69 Jahre, die am stärksten von Neuerkrankungen an bösartigen Neubildungen der Trachea, den Bronchien oder der Lunge betroffen waren. Bei Männern war es die Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen (81).

Modellierung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet

Für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Es gibt derzeit keine spezifischen Angaben zu Prävalenzen und Inzidenzen für das fortgeschrittene, ROS1-positive NSCLC. Zur Berechnung der Patientenzahlen wurde daher ein epidemiologisches Modell erstellt. Es handelt sich bei der vorliegenden Zielpopulation um eine in Erstlinientherapie befindliche Patientengruppe. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt daher auf Basis der Inzidenz des Lungenkarzinoms. Inzidenzbasierte Modelle wurden in vorangegangenen Dossiers als Modell in der Erstlinientherapie verwendet und seitens des IQWiG und G-BA anerkannt (83–86).

Für die Berechnung der Zielpopulation werden alle Patienten mit erstmaliger Diagnose eines fortgeschrittenen NSCLC (Stadium IIIB-Stadium IV nach UICC7), die noch keine Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, berücksichtigt (87, 86). Die Dokumentation der Inzidenz vernachlässigt jedoch Patienten, die aus frühen Stadien (Stadien I bis IIIA) im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression erleiden. Daraus entsteht eine Unterschätzung der Population. Um dieser entgegenzuwirken, werden die Anteile der Patienten mit Erstdiagnose eines NSCLC in frühen Stadien, die im Verlauf ihrer Erkrankung in das Stadium IV übergehen, dem reinen Inzidenzmodell hinzugerechnet. Mangels belastbarer Zahlen werden dabei Patienten, die in das Stadium IIIB (UICC7) übergehen, vernachlässigt. Da jedoch auch ein Teil der Patienten mit erstmaliger Diagnose im Stadium IIIB (UICC7) kurativ behandelt werden, ist allgemein eher von einer leichter Überschätzung in diesem Schritt auszugehen.

Die Inzidenzangaben für das Lungenkarzinom reichen aktuell bis zum Jahr 2016 (letzte Abfrage: 06.05.2020). Eine Prognose wurde vom RKI derzeit bis zum Jahr 2020 erstellt (57). Das epidemiologische Modell enthält deshalb auch einen prädiktiven Teil, der die Entwicklung der Patientenzahlen in der Zielpopulation bis zum Jahr 2025 prognostiziert.

Grundsätzliche vereinfachte Modellannahmen

Das Anwendungsgebiet von Entrectinib umfasst erwachsene Patienten. Für die Ableitung der Größe der Zielpopulation werden Kinder und Jugendliche aber nicht herausgerechnet, da aus den altersspezifischen Inzidenzen deutlich wird, dass deren Zahl vernachlässigbar gering ist (81). Es wird außerdem angenommen, dass die Rate, mit der Patienten auf ROS1-Mutation

getestet werden, 100 % beträgt. Analysen des Versorgungsalltags zeigen, dass nur rund 56 % der Patienten in der Erstlinie auf ROS1-Fusion getestet werden (vgl. Tabelle 3-7) (50).

Das epidemiologische Modell umfasst folgende Schritte (siehe auch Abbildung 3-2):

- (1) Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms
- (2) Berechnung des Anteils (bezogen auf (1)) der NSCLC-Patienten
- (3) Berechnung des Anteils (bezogen auf (2)) der NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium
 - a. Neu diagnostizierte NSCLC-Patienten in den Stadien IIIB und IV (UICC7)
 - b. NSCLC-Patienten, die nach Erstdiagnose in frühen Stadien (Stadium I bis IIIA) im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln
- (4) Berechnung des Anteils (bezogen (3a+b)), bei dem nach Testung eine positive ROS1-Mutation vorliegt

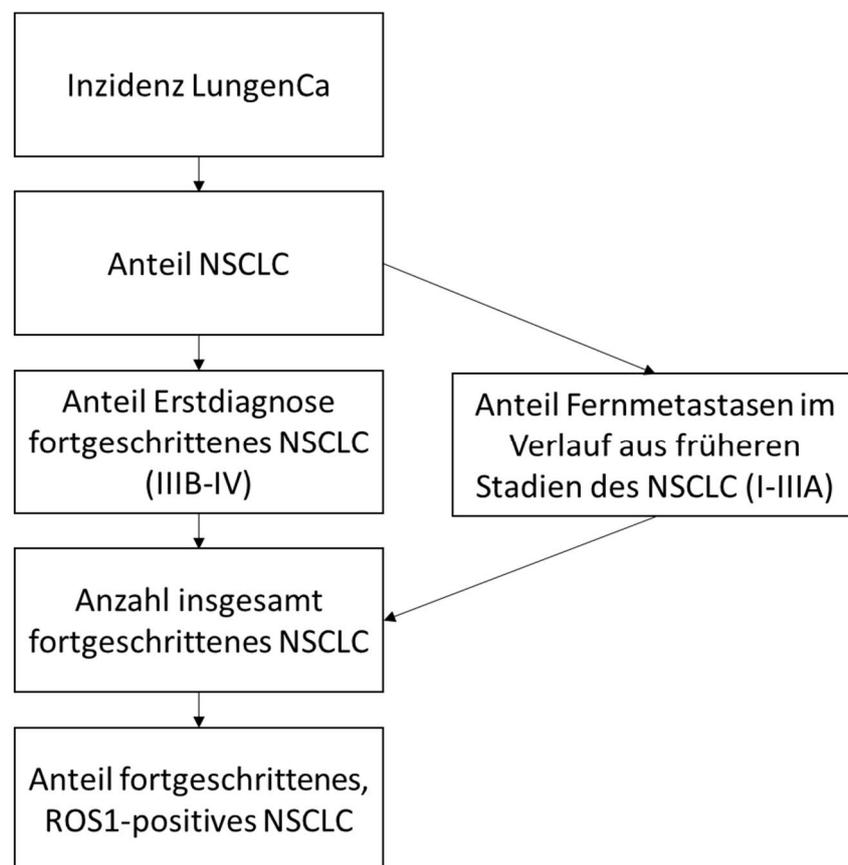


Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

* Annahme: 100 % Testrate.

Im Folgenden wird bei jedem Schritt der plausibelste Wert der Populationsgröße berechnet. Im Anschluss wird eine Unter- und Obergrenze dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten

Parameter Rechnung zu tragen. Eine detaillierte Beschreibung des Modells ist im Excel Modell enthalten (79).

Ad (1) Anzahl der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms

Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit Lungenkarzinom in 2020 in Deutschland wurde der Vorgehensweise von RKI und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) gefolgt (57). Anhand einer Joinpoint Regression wurde auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt (88). Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2017 bis ins Jahr 2025 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 6 mit einer niedrigen Geburtenrate, relativ alten Bevölkerung und einem höheren Wanderungssaldo gewählt. Diese folgt am ehesten den Annahmen der älteren, von RKI und GEKID verwendeten, 13. Bevölkerungsprognose Variante 4. Diese Vorgehensweise führte zu einer eigenen Schätzung von 61.408 Patienten (25.411 Frauen und 35.998 Männer) mit einem Lungenkarzinom in 2020.

In Summe ergibt sich für das Jahr 2020 eine geschätzte Anzahl von 61.408 Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms.

Ad (2) Anteil der NSCLC-Patienten

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit NSCLC wurden Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) herangezogen. Datengrundlage der ADT bilden 31 klinische Register aus elf Bundesländern. Im Zeitraum von 2000 bis 2014 wurden 207.862 Datensätze gesammelt. Hiervon hatten 78,2 % der Frauen und 82,5 % der Männer mit Lungenkarzinom ein NSCLC (89). Neuere Auswertungen zeigen keine separaten Auswertungen getrennt nach Geschlecht.

Basierend auf 61.408 Neuerkrankungen an einem Lungenkarzinom für das Jahr 2020 und der Informationen der ADT ergeben sich 49.570 NSCLC-Patienten.

Ad (3a) Neu diagnostizierte Patienten im fortgeschrittenem Stadium (Stadium IIIB-IV nach UICC7)

Gemäß einer Auswertung der ADT aus den Jahren 2011-2014 befinden sich 9,4 % der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB und 50,8 % im Stadium IV nach UICC7 (90). Somit befinden sich insgesamt 60,2 % der NSCLC Patienten bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium, was einer Zahl von 29.816 Patienten entspricht.

Ad (3b) Patienten, die nach Erstdiagnose in frühen Stadien (Stadium I bis IIIA) im Verlauf ihrer Erkrankungen Fernmetastasen entwickeln

Gemäß obiger Auswertung der Stadienverteilung beim NSCLC der ADT aus den Jahren 2011–2014 befinden sich 39,9 % der Patienten bei Erstdiagnose in einem frühen Stadium (18,4 % in Stadium I, 8,4 % in Stadium II und 13,1 % in Stadium IIIA nach UICC7) (90).

Die Datenlage für Deutschland bezüglich der Entwicklung von Fernmetastasen nach Lungenkrebsdiagnose in den frühen Stadien I-IIIa ist spärlich. Einzig das Tumorregister München (TRM) liefert für Deutschland entsprechende Daten zur Progression aus frühen Stadien (19.348 Patienten aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2017). Aus Mangel an alternativen Datenquellen, werden die Daten des TRM zur weiteren Modellierung herangezogen. Circa die Hälfte (46,8 %) der NSCLC-Patienten, die in frühen Stadien mit einem kurativen Behandlungsansatz therapiert wurden, entwickelt bereits nach einem Jahr eine Krankheitsprogression (Fernmetastase oder lokoregionäres Rezidiv); nach 5 Jahren sind es schon mehr als zwei Drittel (68,0 %) der Patienten. Dabei sind Fernmetastasen häufiger als rein lokoregionäre Rezidive (91).

Zur Berechnung des Anteils der Patienten, die im Krankheitsverlauf Fernmetastasen entwickeln, wurde die 5-Jahres-Progressionsrate (36,3 %) aus den Daten des TRM entnommen und mit den 5-Jahres Mittelwerten der alters- und geschlechtsspezifischen inzidenten NSCLC-Fälle, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden, multipliziert (91, 90) (79).

Dies entspricht 6.903 Patienten (=14,5 % der Patienten), die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln.

Dieser Anteil wird zu den Patienten, welche ihre Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, addiert. Somit werden für das Jahr 2020 insgesamt 36.719 (29.816 + 6.903) Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC ermittelt.

Ad (4) Anteil der Patienten, bei denen nach Testung eine positive ROS1-Mutation vorliegt

Als plausibelster Wert für den Anteil an Patienten mit ROS1-positivem NSCLC wird die in einer 2018 veröffentlichten Studie von Yang et al. zur Prävalenz von ROS1 bei NSCLC errechnete Rate von 2,4 % verwendet. Dieser Wert entstammt einer Metaanalyse von insgesamt 10.898 NSCLC-Patienten aus 21 Studien. Die eingeschlossenen Studien wurden von 2012 bis 2017 veröffentlicht und in Deutschland, UK, Frankreich, USA, Australien, China und Korea durchgeführt (23).

Dies entspricht, bezogen auf die unter 3a) und 3b) berechneten fortgeschrittenen NSCLC-Patienten, einer Anzahl von 881 Patienten mit positivem ROS1-Mutationsstatus.

Zusammenfassung:

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten:

- (1) Inzidenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2020 (61.408 Patienten)
- (2) Anteil Patienten mit NSCLC (49.570 Patienten)
- (3) Anteil fortgeschrittenes NSCLC
 - a. 9,4 % der NSCLC-Patienten befinden sich bei Erstdiagnose im Stadium IIIB und 50,8 % im Stadium IV (UICC7) (29.816 Patienten)
 - b. 14,5 % der Patienten (aus Stadien I-IIIa), die im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln (6.903 Patienten)

(4) Anteil Patienten mit positivem ROS1-Mutationsstatus (881 Patienten)

Die Zielpopulation für Entrectinib (erwachsene Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben) umfasst für das Jahr 2020 somit 881 Patienten.

Variation der Modellparameter – Berücksichtigung der Unsicherheiten

Für einige Modellparameter finden sich in der Literatur, in Registern oder anderen Nutzenbewertungsdossiers unterschiedliche Werte. Das Ergebnis der Modellrechnung ist mit Unsicherheit behaftet. Diese Unsicherheit wird durch Szenarien, die die Spannbreite für die Größe der Zielpopulation angeben, quantifiziert.

Für die Szenarien wurden folgende Parameter variiert (siehe Tabelle 3-5):

- **Variation zu (2):** Anteil der NSCLC-Patienten

Wie oben beschrieben, beruht die Auswertung der ADT auf den Informationen aus 31 klinischen Registern aus elf Bundesländern. Von 2000 bis 2014 wurden 207.862 Datensätze gesammelt (89). Damit besitzt diese Quelle eine hohe Repräsentativität für ganz Deutschland und wurde zur Ermittlung des plausibelsten Wertes verwendet. Alternativ zu den ADT-Daten werden Daten aus einer ebenfalls groß angelegten, repräsentativen Registerstudie der GEKID genutzt. Diese Analyse beruht auf 12 von 16 Krebsregistern der Bundesländer und umfasst 132.612 Patienten, die im Zeitraum zwischen 2002 und 2010 mit Lungenkarzinom diagnostiziert wurden. GEKID berichtet NSCLC-Anteilswerte von 75,2 % bei Frauen und 79,8 % bei Männern (92). Weitere Datenquellen mit ausreichend hoher Qualität wurden nicht identifiziert.

- **Variation zu (3a):** Anteil der NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Stadien IIIB bis IV nach UICC7)

Zur Variation können auch hier Anteilswerte der o.g. GEKID-Auswertung genutzt werden. Die Werte betragen für das Stadium IIIB 16,33 % (Frauen 13,94 % und Männer 17,16 %) und für das Stadium IV 48,44 % (Frauen 52,59 % und Männer 46,99 %) (92). Weitere Datenquellen mit ausreichend hoher Qualität, die zur Abbildung der Patientenpopulation für Deutschland geeignet sind, wurden nicht identifiziert. Daher wurde keine weitere Variation vorgenommen.

- **Variation zu (3b):** Patienten, die nach Erstdiagnose in frühen Stadien (Stadium I bis IIIA) im Verlauf ihrer Erkrankungen Fernmetastasen entwickeln

Als Variation zur Progressionsrate nach 5 Jahren wird ergänzend ebenfalls aus dem TRM der maximal verfügbare Zeitraum von 15 Jahren verwendet. Diese Progressionsrate beträgt 39,7 % und führt zu einem Anteil von 15,8 % an Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln (91). Eine weitere identifizierte Studie (EAGLE-Studie, Consonni et al., 2015), welche bereits in einem vorangegangenen Dossier selbiger Indikation für diesen Berechnungsschritt herangezogen wurde, berichtet ebenfalls entsprechende

Progressionsraten in gleicher Größenordnung über einen 4-Jahres Zeitraum (93, 94). Zur Variation wird diese Quelle nicht herangezogen, bestätigt aber den anhand der TRM-Daten errechneten 5-Jahres Anteilswert. Basierend auf der variierten Stadienverteilung des GEKID (Stadien I-III A) und der Progressionsrate nach 5 Jahren des TRM kann jedoch für diesen Parameter auch eine Untergrenze berechnet werden: 14,0 % (13,3 % bei Frauen und 14,2 % bei Männer).

- **Variation zu (4):** Anteil der Patienten mit positivem ROS1-Mutationsstatus

Für den Anteil der Patienten mit ROS1-positivem NSCLC wird zusätzlich das 95 %-Konfidenzintervall von 1,5 % und 3,7 % aus der bereits genannten Metaanalyse von Yang et al. zur Abbildung der Unsicherheit herangezogen (23). Eine weitere, auf Deutschland beschränkte Erhebung (CRISP-Register) liefert einen Wert von 3,4 %, welcher durch die gewählte Spanne mit berücksichtigt wird (50). Ebenso werden die Anteilswerte, berichtet in einer Metaanalyse von Zhu et al. aus dem Jahr 2015, einer kaukasischen Population von 2,1 % (95%-KI: 1,0 % – 3,1 %) durch die gewählte Spanne abgedeckt (95).

Zur Berechnung der geschätzten Unter-/Obergrenze der Entrectinib-Zielpopulation wurden die Parameterwerte wie oben beschrieben variiert. In Tabelle 3-5 sind die Werte zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-5: Unsicherheitsspanne der Anteilswerte der Entrectinib-Zielpopulation

Parameter	Punktschätzer (plausibelster)	Variation der Modellparameter	Kommentierung
Ad 1) Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms			
Inzidenz	61.408 im Jahr 2020	Keine	Aktuelle Daten des RKI bis 2016. Eigene Prognose führt zu fast identischen Werten als die im Krebsbericht des RKI 2015/2016 berichtete Prognose.
Ad 2) Berechnung des Anteils der NSCLC-Patienten			
Männer	82,5 %	79,8 %	Aufgrund der deutschlandweiten Auswertungen in beiden Quellen (ADT, GEKID) wird auf weitere Variation (z.B. durch Landeskrebsregisterdaten) verzichtet.
Frauen	78,2 % (89)	75,2 % (92)	
Ad 3a) Berechnung des Anteils der Patienten in den Stadien IIIB bis IV			
IIIB	9,4 %	16,3 %	Aufgrund der deutschlandweiten Auswertungen in beiden Quellen (ADT, GEKID) wird auf weitere Variation (z.B. durch Landeskrebsregisterdaten) verzichtet.
IV	50,8 % (90)	48,4 % (92)	
Ad 3b) Anteil Patienten, die in frühen Stadien erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen			
Progressionsrate: Entwicklung von Fernmetastasen	36,3 % (nach 5 Jahren) (91)	39,7 % (nach 15 Jahren) (91)	Progressionsraten entstammen dem aktuellen Bericht des TRM.
Patienten mit Fernmetastasen im zeitlichen Verlauf	14,5 % (90, 91)	Untergrenze: 14,0 % Obergrenze: 15,8 % (90–92)	Die Variation der Patientenanteile mit Entwicklung von Fernmetastasen im zeitlichen Verlauf beruht auf 5-Jahres Progressionsraten (als Untergrenze/Plausibelster Wert) und 15-Jahres Progressionsraten (als Obergrenze). Desweiteren wird die Untergrenze variiert durch Verwendung der GEKID Daten, anstelle der ADT Daten.
Ad 4) Anteil Patienten, die (nach Testung) eine ROS1-Mutation aufweisen			
Patienten mit positiver ROS1-Mutation	2,4 % (23)	UG: 1,5 % OG: 3,7 % (23)	Die Unter- und Obergrenze entsprechen dem berichteten 95%-Konfidenzintervall der Metaanalyse von Yang et al. Weitere publizierte Anteilswerte werden durch die gewählte Spanne ebenfalls abgedeckt (50, 95).

Damit ergibt sich für die Zielpopulation von Entrectinib für das Jahr 2020 eine Unter-/Obergrenze von 527/1.453 Patienten in Deutschland, bei einem plausibelsten Wert von 881 Patienten (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der Zielpopulation

Schätzung	Resultierende Prognose der Zielpopulation 2020
Untergrenze	527
Punktschätzer (plausibelster Wert)	881
Obergrenze	1.453

Fazit

Die Zielpopulation für die Therapie mit Entrectinib umfasst für das Jahr 2020 881 Patienten (siehe Tabelle 3-6). Diese Patientenzahl wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet. Die Angabe ist plausibel, stellt jedoch tendenziell eine Überschätzung dar (siehe Tabelle 3-7).

Die existierende Unsicherheit wurde durch Angabe einer Spanne dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung des epidemiologischen Modells ist im Excel Modell dieses Dossiers enthalten (79).

Tabelle 3-7: Einfluss verwendeter Annahmen/Parameter auf die errechnete Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Parameter	Einfluss	Begründung
Ausgangspopulation: Kinder wurden nicht aus der Berechnung ausgeschlossen	Überschätzung	Durch den Einschluß liegen die Patientenzahlen grundsätzlich höher, als bei Betrachtung nur erwachsener Patienten ab 18 Jahren. Die Überschätzung ist jedoch geringfügig.
Progression aus Stadien I-III A ins Stadium IIIB	Unterschätzung	Keine belastbaren Daten.
Berücksichtigung des gesamten Stadiums IIIB bei Erstdiagnose	Überschätzung	Ein Teil der Patienten im Stadium IIIB wird kurativ behandelt. Es liegen keine belastbaren Daten vor.
ROS1: Testraten wurden auf 100 % gesetzt	Überschätzung	Im Versorgungsalltag wird nur ein Teil der Patienten auf ROS1-Fusionsgene getestet (50).
ROS1: Anteilswerte entstammen stadienunabhängigen Analysen des gesamten NSCLC	Unterschätzung	Aus der Literatur geht hervor, dass bei Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ROS1-Fusionen häufiger vorkommen (95, 96).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Wie bereits in den Einleitungskapiteln zur Inzidenz beschrieben, wird seit Ende der 1990er Jahre eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme bei Frauen beobachtet. Diese unterschiedliche Entwicklung bei Männern und Frauen wird sich laut RKI

auch in der Zukunft unverändert fortsetzen (82). Deshalb wurde zur Prognose der inzidenten Lungenkrebsfälle dem RKI gefolgt und es wurden anhand einer Joinpoint Regression auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt.

Das RKI prognostiziert für das Jahr 2020 25.920 Neuerkrankungen bei Frauen und 36.460 Neuerkrankungen bei Männern – mit der oben beschriebenen altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Modellierung werden insgesamt 25.411 Frauen und 35.998 Männer prognostiziert, die im Jahr 2020 an einem Lungenkarzinom erkranken (57). Im Vergleich weichen die Ergebnisse der Hochrechnungen nur um wenige Prozentpunkte voneinander ab – in der eigenen Prognose sind die Neuerkrankungen bei Frauen um -2 % und bei Männern um -1,3 % niedriger als die des RKI. Diese Unterschiede können auf verschiedene Herangehensweisen bei der Prognoseerstellung zurückzuführen sein.

Auf Basis des oben beschriebenen epidemiologischen Modells lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation für Entrectinib in Deutschland über die nächsten Jahre wie folgt schätzen (siehe Tabelle 3-8):

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Entrectinib-Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Jahre 2020-2025

Jahr	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) ^a	83.345	83.470	83.543	83.590	83.599	83.571
Inzidenz Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) ^a	61.408	62.568	63.788	65.105	66.555	68.072
Inzidenz NSCLC ^b	49.570	50.475	51.429	52.459	53.596	54.786
Patienten mit Erstdiagnose fortgeschrittenes NSCLC (Stadien IIIB bis IV nach UICC7) ^c	29.816	30.361	30.934	31.554	32.238	32.954
Patienten, die in frühen Stadien erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf Fernmetastasen entwickeln ^d	6.903	6.962	7.068	7.185	7.313	7.453
Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC insgesamt	36.719	37.323	38.003	38.739	39.551	40.406
Patienten mit ROS1-Mutation ^e	881	896	912	930	949	970
Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^f	881 (527 – 1.453)	896 (536 – 1.479)	912 (546 – 1.506)	930 (556 – 1.536)	949 (568 – 1.567)	970 (580 – 1.601)

^a Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit invasiven Tumoren der Harnblase in 2020 in Deutschland wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt (57). Anhand einer Joinpoint Regression wurde auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt (88). Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2017 bis ins Jahr 2025 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 6 mit einer niedrigen Geburtenrate, relativ alten Bevölkerung und einem höheren Wanderungssaldo gewählt, die den Annahmen der älteren, von RKI und GEKID verwendeten, 13. Bevölkerungsprognose Variante 4 am ehesten folgt.

^b Der Anteil NSCLC beträgt 82,5 % bei Männern und 78,2 % bei Frauen (89).

^c Der Anteil fortgeschrittenes NSCLC bei Erstdiagnose 60,15 % (9,4 % im Stadium IIIB und 50,8 % im Stadium IV) (90)

^d Der Anteil der Patienten mit Fernmetastasen im Verlauf ihrer Erkrankung wurde mit dem Anteil der Erstdiagnosen NSCLC in frühen Stadien multipliziert. Basis für den Anteil ist die Inzidenz der fünf vorherigen Jahre (91).

^e Der Anteil der Patienten mit ROS1-Mutation beträgt 2,4 % (23).

^f Zielpopulation: An dieser Stelle sind sämtliche Zahlen aufgerundet. Dargestellt ist der plausibelste Wert; in Klammern sind Unter- und Obergrenze der Zielpopulation auf Basis weiterer Modell-Variationen angegeben.

Die Berechnungen werden jeweils getrennt für Frauen und Männer durchgeführt und für die dargestellten Zwischenschritte wieder summiert. Im Modell werden demgegenüber bis zum Ende beide Geschlechter getrennt verrechnet (79).

NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ICD: International Classification of Diseases, ROS1: C-Ros Oncogene 1.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Entrectinib	881 (527 – 1.453)	773 (462 – 1.274)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV, die für eine Behandlung mit Entrectinib in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GK-Versicherten von 2018 durch den Bevölkerungsstand von 2018 geteilt.

Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 87,7 % (72.781.399/83.019.213), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2018 angenommen wird (97, 79, 98). Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2020 ergab die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im selben Jahr.

Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2020 für die Behandlung mit Entrectinib infrage kommen, beträgt somit 773 Patienten (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Entrectinib infrage kommen, Prognose für 2020

		Anzahl Patienten
A	Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33.0-C34.0)	61.408
B	Davon Patienten mit NSCLC	49.570
C	Davon neu diagnostiziert im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB-IV)	29.816
D	NSCLC-Patienten mit neu diagnostizierten Fernmetastasen, die in frühen Stadien (Stadium I – IIIA) erkrankt waren	6.903
E	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC gesamt: C+D	36.719
F	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und positivem ROS1-Mutationsstatus	881
G	Davon GKV-Patienten	773
Zielpopulation^a: Entrectinib		773 (462 – 1.274)
^a Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet (79).		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Entrectinib	Erwachsene Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.	nicht quantifizierbar	773 (462 – 1.274)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 773 GKV-Patienten für das Jahr 2020 ermittelt, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Entrectinib in Frage kommen (79).

Um der Unsicherheit hinsichtlich der verschiedenen Parameter Rechnung zu tragen, wird eine entsprechende Unsicherheitsspanne (462 – 1.274) für die Größe der Patientenpopulation angegeben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum

der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage von Leitlinien, ausgewählter Sekundärliteratur und den dort zitierten Quellen.

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im Anwendungsgebiet von Entrectinib wurden die Internetseiten und Veröffentlichungen der relevanten Institutionen (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., RKI, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, G-BA, Kassenärztliche Bundesvereinigung, GEKID, ADT und Statistisches Bundesamt) herangezogen. Die Berichte der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland wurden ebenfalls überprüft und relevante Informationen hieraus erfasst, aber für die Erstellung des epidemiologischen Modells nicht verwendet, da durch die ADT und GEKID Auswertungen bereits alle wichtigen Angaben vorlagen. Einzig das TRM wurde zur Berechnung der Patienten, die im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen entwickeln, herangezogen.

Zur Beschreibung der Prävalenz wurden primär die Daten des RKI verwendet, da diese die valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland zu diesem Thema darstellen. Zur Beschreibung der Inzidenz an bösartigen Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge liefern sowohl das GEKID als auch das RKI die aktuelle Zahlen zur Modellerstellung (bis 2016) bei gleicher Qualität.

Detaillierte Angaben zu jährlichen Progressionsraten zum NSCLC über lange Zeiträume lieferten einzig die Berichte des TRM (91).

Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen bis 2018 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2018 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2019 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6) verwendet (98, 79).

Zur Prognose der Inzidenz des UC wurde das „Joinpoint Regression Program“ des National Cancer Institute der USA (Version 4.8.0.1, April 2020) verwendet.

Angaben zum Anteil NSCLC wurden aus den Berichten der ADT und einer Publikation der GEKID entnommen. Angaben zum Anteil der fortgeschrittenen NSCLC-Patienten wurden

ebenfalls aus diesen Quellen entnommen (89, 90, 92). Ergänzend wurde eine Recherche der aktuellen Literatur durchgeführt, um weitere potenzielle Quellen (international und national) zu identifizieren. Bezogen auf Deutschland enthielten die Berichte der ADT und die Publikation der GEKID die aktuellsten, umfangreichsten und repräsentativsten Angaben zu NSCLC in Deutschland über einen längeren Zeitraum. Es gab keine Veröffentlichungen über die genannten Quellen hinaus, die für das epidemiologische Modell relevant gewesen wären, da die gepoolten Landeskrebsregisterdaten das NSCLC in Deutschland am besten abbilden können.

Für die Progression von NSCLC-Patienten aus frühen Stadien, die Fernmetastasen im Verlauf entwickeln, wurden die Anteilswerte früher Stadien aus der ADT Auswertung (für Obergrenze und plausibelsten Wert) bzw. der GEKID Auswertung (für Untergrenze) und die Progressionsraten aus dem aktuellsten Bericht des TRM entnommen und multipliziert (91) (90) (92).

Angaben zu Patienten mit positivem ROS1-Mutationsstatus entstammen einer aktuellen Metaanalyse basierend auf 10.898 NSCLC-Patienten aus 21 Studien weltweit (23).

Auf Basis eines Inzidenzmodells mit mehreren Schritten wurde die Anzahl der GK-versicherten Patienten ermittelt, die für eine Behandlung mit Entrectinib im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommen.

Der Anteil der GKV-Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (97).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Cella D: Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. *Semin Oncol* 2004; 31(6 Suppl 11):16–20.
2. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M et al.: The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol* 2018; 13(11):1717–26.
3. American Cancer Society: What Is Lung Cancer? URL: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html>; (01.10.2019); [aufgerufen 04.05.2020].
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: Global cancer statistics 2018, GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6):394–424.

5. World Health Organization - International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Tobacco Smoke and Involuntary Smoking; 2004. URL: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono83.pdf>.
6. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P et al.: Lung cancer and cigarette smoking in Europe, An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001; 91(6):876–87.
7. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel K-H, Johnen G, Pohlmann H et al.: Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012; 131(5):1210–9.
8. Division of Cancer Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention: What Are the Risk Factors for Lung Cancer? URL: https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm; (18.09.2019); [aufgerufen 04.05.2020].
9. Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML: Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973-2010. *PLoS ONE* 2015; 10(3):e0121323.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - November 2018, Leitlinie; 2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf>; [aufgerufen 02.05.2019].
11. Warth A, Penzel R, Lindenmaier H, Brandt R, Stenzinger A, Herpel E et al.: EGFR, KRAS, BRAF and ALK gene alterations in lung adenocarcinomas, Patient outcome, interplay with morphology and immunophenotype. *Eur Respir J* 2014; 43(3):872–83.
12. Imielinski M, Berger AH, Hammerman PS, Hernandez B, Pugh TJ, Hodis E et al.: Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. *Cell* 2012; 150(6):1107–20.
13. Länger F, Lehmann U, Kreipe H, Heigener D, Weichert W, Wellmann A: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Wandel und Möglichkeiten der molekularen Diagnostik. *Deutsches Ärzteblatt* 2016; (113(8)).
14. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2018.; 2018. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf%20Baufgerufen%20am:%2005.07.2018%5D.
15. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et al.: Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet* 2016; 387(10026):1415–26.
16. The Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP), Network Genomic Medicine (NGM): A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med* 2013; 5(209):209ra153.

17. Dearden S, Stevens J, Wu Y-L, Blowers D: Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer, Meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* 2013; 24(9):2371–6.
18. Chin LP, Soo RA, Soong R, Ou S-HI: Targeting ROS1 with anaplastic lymphoma kinase inhibitors, A promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7(11):1625–30.
19. Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, Kako S, Butaney M, Ercan D et al.: Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat Med* 2013; 19(11):1469–72.
20. Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B: Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017; 13(1):27–45.
21. Birchmeier C, Sharma S, Wigler M: Expression and rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84(24):9270–4.
22. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H et al.: Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007; 131(6):1190–203.
23. Yang J, Pyo J-S, Kang G: Clinicopathological significance and diagnostic approach of ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer, A meta-analysis: ROS1 in non-small cell lung cancer. *The International journal of biological markers* 2018:1724600818772194.
24. Gainor JF, Shaw AT: Novel targets in non-small cell lung cancer, ROS1 and RET fusions. *Oncologist* 2013; 18(7):865–75.
25. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S et al.: RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012; 18(3):378.
26. Doebele RC, Ahn M, Siena S, Drilon A, Krebs M, Lin C et al.: OA02.01 Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13(10):S321-S322.
27. Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT et al.: ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30(8):863–70.
28. iOMEDICO AG: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients - AIO-TRK-0315, Interim analysis 2019; Database cut 30.06.2019; 2019.
29. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R et al.: Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(21):1963–71.
30. Lim SM, Kim HR, Lee J-S, Lee KH, Lee Y-G, Min YJ et al.: Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol* 2017; 35(23):2613–8.
31. Solomon B, Shaw A, Ou S, Besse B, Felip E, Bauer T et al.: OA 05.06 Phase 2 Study of Lorlatinib in Patients with Advanced ALK+/ROS1+ Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12(11):S1756.

32. Spiro SG, Gould MK, Colice GL: Initial evaluation of the patient with lung cancer, Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):149S-160S.
33. Rodriguez AM, Duus EM, Friend J: Experience of weight loss and its burden in patients with non-small cell lung cancer, Results of an online survey. *JCO* 2016; 34(26_suppl):71.
34. Yang R, Cheung MC, Pedroso FE, Byrne MM, Koniaris LG, Zimmers TA: Obesity and weight loss at presentation of lung cancer are associated with opposite effects on survival. *J Surg Res* 2011; 170(1):e75-83.
35. Mytelka DS, Li L, Benoit K: Post-diagnosis weight loss as a prognostic factor in non-small cell lung cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9(1):86-92.
36. Sher DJ, Giolda BT, Liptay MJ, Warren WH, Batus M, Fidler MJ et al.: Prognostic significance of weight gain during definitive chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2013; 14(4):370-5.
37. Giolda BT, Mehta P, Khan A, Marsh JC, Zusag TW, Warren WH et al.: Weight gain in advanced non-small-cell lung cancer patients during treatment with split-course concurrent chemoradiotherapy is associated with superior survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4):985-91.
38. Marinis F de, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M et al.: Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures, An analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(1):30-6.
39. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM: Initial evaluation of the patient with lung cancer, Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123(1 Suppl):97S-104S.
40. Hanssens P, Karlsson B, Yeo TT, Chou N, Beute G: Detection of brain micrometastases by high-resolution stereotactic magnetic resonance imaging and its impact on the timing of and risk for distant recurrences. *J Neurosurg* 2011; 115(3):499-504.
41. Fortin D: The blood-brain barrier, Its influence in the treatment of brain tumors metastases. *Curr Cancer Drug Targets* 2012; 12(3):247-59.
42. Parrish KE, Sarkaria JN, Elmquist WF: Improving drug delivery to primary and metastatic brain tumors, Strategies to overcome the blood-brain barrier. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97(4):336-46.
43. Patchell RA: The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(6):533-40.
44. Caissie A, Nguyen J, Chen E, Zhang L, Sahgal A, Clemons M et al.: Quality of life in patients with brain metastases using the EORTC QLQ-BN20+2 and QLQ-C15-PAL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(4):1238-45.
45. Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiessen W, Morr H, Schönfeld N et al.: Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms - Deutsche Gesellschaft für Pneumologie -. *Pneumologie* 2000; 54(8):361-71.

46. Eichler AF, Loeffler JS: Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007; 12(7):884–98.
47. Lin X, DeAngelis LM: Treatment of Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2015; 33(30):3475–84.
48. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al.: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6):649–55.
49. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf; [aufgerufen 26.07.2019].
50. iOMEDICO AG: CRISP - Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients, Nicht-interventionelle Studie (Anwendungsbeobachtung) NIS-Nr.: 356 (Studiencode: AIO-TRK-0315) i.A.v. AIO-Studien-gGmbH. URL: <https://www.pei.de/SharedDocs/awb/nis-0301-0400/0356.html>; [aufgerufen 30.06.2019].
51. Chhajed PN, Eberhardt R, Dienemann H, Azzola A, Brutsche MH, Tamm M et al.: Therapeutic bronchoscopy interventions before surgical resection of lung cancer. *The Annals of thoracic surgery* 2006; 81(5):1839–43.
52. Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y, Ando M, Shima K, Sako C et al.: Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2004; 46(3):357–60.
53. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project, Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8):706–14.
54. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF et al.: The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project, Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(12):1675–84.
55. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project, Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(11):1515–22.
56. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project, Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(7):990–1003.
57. Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_

- in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile; (2019); [aufgerufen 08.05.2020].
58. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.: 6. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz: Lungenkarzinom; 2016. URL: https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/6.OQK_DKK2016_gesamt.pdf; [aufgerufen 04.05.2020.].
 59. Shaw AT, Riely GJ, Bang Y-J, Kim D-W, Camidge DR, Varella-Garcia M et al.: Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), Updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 2019.
 60. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al.: Metastatic non-small cell lung cancer, ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Supplement_4):iv192-iv237.
 61. Laffert M von, Schirmacher P, Warth A, Weichert W, Büttner R, Huber RM et al.: ALK-Testung beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), Immunhistochemie (IHC) und/oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)? *Pneumologie* 2016; 70(4):277–81.
 62. Roche Registration GmbH: Fachinformation: Entrectinib, Stand Juli 2020.
 63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Niederschrift zur Beratung: Entrectinib bei ROS1-positivem NSCLC, 2018-B-222; 10.01.2019.
 64. Marinis F de, Rossi A, Di Maio M, Ricciardi S, Gridelli C: Treatment of advanced non-small-cell lung cancer, Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2011; 73(1):1–10.
 65. Smith EL, Hann DM, Ahles TA, Furstenberg CT, Mitchell TA, Meyer L et al.: Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 2001; 21(4):323–9.
 66. Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, Nishiwaki Y, Uchitomi Y: Impact of dyspnea, pain, and fatigue on daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002; 23(5):417–23.
 67. Kang HJ, Lim H-J, Park JS, Cho Y-J, Yoon H-I, Chung J-H et al.: Comparison of clinical characteristics between patients with ALK-positive and EGFR-positive lung adenocarcinoma. *Respir Med* 2014; 108(2):388–94.
 68. Fallet V, Cadranel J, Doubre H, Toper C, Monnet I, Chinet T et al.: Prospective screening for ALK, Clinical features and outcome according to ALK status. *Eur J Cancer* 2014; 50(7):1239–46.
 69. Yoo H, Nam B-H, Yang H-S, Shin SH, Lee JS, Lee SH: Growth rates of metastatic brain tumors in nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2008; 113(5):1043–7.
 70. Chamberlain MC, Baik CS, Gadi VK, Bhatia S, Chow LQM: Systemic therapy of brain metastases, Non-small cell lung cancer, breast cancer, and melanoma. *Neuro-Oncology* 2017; 19(1):i1-i24.

71. Novello S BFCRCTESLMea: Metastatic non-small-cell lung cancer, ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5):v1-v27.
72. Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, Gil-Bazo I, Russo A, Passiglia F et al.: Entrectinib, A potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24(11):1493–500.
73. Gainor JF, Tseng D, Yoda S, Dagogo-Jack I, Friboulet L, Lin JJ et al.: Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol* 2017; 2017.
74. Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, Liu SV, Chawla SP, Tosi D et al.: LBA4Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours, Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001. *Annals of Oncology* 2018; 29(suppl_9).
75. Robinson GW, Gajjar AJ, Gauvain KM, Basu EM, Macy ME, Maese LD et al.: Phase 1/1B trial to assess the activity of entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including central nervous system (CNS) tumors. *JCO* 2019; 37.
76. Menichincheri M, Ardini E, Magnaghi P, Avanzi N, Banfi P, Bossi R et al.: Discovery of Entrectinib, A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ros Oncogene 1 Kinase (ROS1), and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor. *J Med Chem* 2016; 59(7):3392–408.
77. Rangaraju S, Farago A, Heym KM, Ahn M, Drilon A, Potts S et al.: P14.19 Preclinical and clinical efficacy of entrectinib in primary and metastatic brain tumors harboring NTRK, ROS1, or ALK gene fusions. *Neuro-Oncology* 2017; 19(suppl_3):iii106-iii106.
78. Doebele RC, Ahn M-J, Siena, Salvatore, Drilon A, Krebs MG et al.: Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) 2018.
79. Roche Pharma AG: Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Entrectinib - Indikationsgebiet: ROS1 positive ROS1-Inhibitor naives NSCLC; 2020; [aufgerufen 08.05.2020].
80. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, Zeitraum 2014 - 2016. Datenstand 17.12.2020. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>; (2019); [aufgerufen 06.05.2020].
81. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, Zeitraum 1999 - 2016. Datenstand 31.07.2019. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>; (2019); [aufgerufen 06.05.2020].
82. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Kapitel2_Epidemiologie.pdf?__blob=publicationFile; [aufgerufen 04.05.2020].

83. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr. 612. Auftrag: A17-67. Version 1.0 [online]. Stand: 28.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2247/2018-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alectinib-D-326.pdf; [aufgerufen 06.12.2019].
84. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 378. Auftrag: A15-59. Version 1.0 [online]. Stand: 30.03.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf; [aufgerufen 04.05.2020].
85. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet). IQWiG-Berichte - Nr. 552. Auftrag: A17-32. Version 1.0 [online]. Stand: 25.10.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2007/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-D-296.pdf; [aufgerufen 04.05.2020].
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom). Stand 16.03.2017.; (2017); [aufgerufen 08.05.2020].
87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte – Nr. 472 Crizotinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand 22.12.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1711/Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib-2016-10-01-D-261.pdf; (2016); [aufgerufen 08.05.2020].
88. Kim H-J, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN: Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statist. Med.* 2000; 19(3):335–51.
89. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT): Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 31. DKK 2014 Lungenkrebs 21.02.2014. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf; (2014); [aufgerufen 08.05.2020].
90. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT): Stadienverteilung des NSCLC in den Jahren 2000-2014; persönliche Kommunikation.; 2016.
91. Tumorregister München: ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC, Survival. Stand 10.01.2020. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf; [aufgerufen 08.05.2020].
92. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K et al.: Lung cancer survival in Germany, A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2015; 90(3):528–33.

93. Consonni D, Pierobon M, Gail MH, Rubagotti M, Rotunno M, Goldstein A et al.: Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(6):djv059.
94. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Atezolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr. 576. Auftrag: A17-50. Version 1.0 [online]. Stand: 27.12.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2106/2017-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-313.pdf%20%5BZugriff:%2031.01.2019%5D; [aufgerufen 04.05.2020].
95. Zhu Q, Zhan P, Zhang X, Lv T, Song Y: Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer, A meta-analysis. *Translational lung cancer research* 2015; 4(3):300–9.
96. Gupta V, Godre N, Alam M: A meta-analysis on epidemiology of ROS1 rearrangement in Asian and non-Asian population; [Poster presentation at the 42nd Annual European Society For Medical Oncology Conference, 08 Sep - 12 Sep 2017, Madrid, Spain] 2017.
97. Bundesministerium für Gesundheit (BMG): Zahlen und Fakten zur Krankenversicherung: GKV-Mitglieder, mitversicherte Angehörige, Beitragssätze und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2018. Stand 03.2019. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf; (2019); [aufgerufen 08.05.2020].
98. Statistisches Bundesamt (DESTATIS): Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2018. Hauptvarianten 1-9. Stand 27.06.2019. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile; (2019); [aufgerufen 08.05.2020].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Entrectinib	Erwachsene Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.	Kontinuierliche, orale Applikation von 600 mg pro Tag	365	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Crizotinib	Erwachsene zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)	Kontinuierliche, orale Applikation von 250 mg zweimal täglich (bis in die, BID)	365	1 Tag
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Tabelle 3-12 werden die Behandlungsmodi basierend auf den jeweiligen Fachinformationen für das zu bewertende Arzneimittel Entrectinib und der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt (1, 2).

Da in den Fachinformationen keine Angaben zu der maximalen Anzahl der Behandlungszyklen gemacht werden, wurde die Behandlungsdauer jeweils auf ein Jahr normiert. Die einheitliche Darstellung ermöglicht darüber hinaus einen direkten Vergleich der Behandlungskosten (2, 3).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch

bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Entrectinib	Erwachsene Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.	Kontinuierliche, orale Applikation von 600 mg pro Tag	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Crizotinib	Erwachsene zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)	Kontinuierliche, orale Applikation von 250 mg BID	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Die Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr in Tabelle 3-13 basiert auf den beiden Fachinformationen von Entrectinib und Crizotinib (2, 3).

Eine Behandlung mit Entrectinib soll laut Fachinformation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden (2). Die Fachinformation für Crizotinib gibt eine kontinuierliche Einnahme an (3).

In keiner der beiden Fachinformationen ist eine maximale Behandlungsdauer angegeben. Zur Vereinfachung der Berechnung wird hier und im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer ein Jahr beträgt. Diese Standardisierung der Behandlungsdauer auf ein Jahr ermöglicht einen sachgerechten Vergleich der Therapiekosten je behandelten Patienten unabhängig von der Überlebensdauer in den jeweiligen Therapien.

Die Anzahl der Behandlungstage pro Patient wurde auf ein Jahr wie folgt normiert:

- Entrectinib wird kontinuierlich einmal täglich oral verabreicht. Daraus ergeben sich jährlich 365 Behandlungstage (2).
- Crizotinib wird kontinuierlich zweimal täglich oral verabreicht. Daraus ergeben sich jährlich 365 Behandlungstage (3).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Entrectinib	Erwachsene Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.	365	600 mg täglich 3 Hartkapseln à 200 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 600 mg x 365 = 219.000 mg 1.095 Tabletten à 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Crizotinib	Erwachsene zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)	365	250 mg BID 2 Hartkapseln à 250 mg	DDD: 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 500 mg x 365 = 182.500 mg 730 Tabletten à 250 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der Arzneimittel hängt von den Dosierungsangaben in den Fachinformationen und der Anzahl der Zyklen ab (2, 3).

Entrectinib

Für Entrectinib liegt weder dem wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WidO) noch von der WHO offiziell eine Defined Daily Dose (DDD) vor (4, 5). Laut Fachinformation wird Entrectinib unabhängig von der Körperoberfläche einmal täglich à 600 mg oral eingenommen. Dies entspricht einem Verbrauch von täglich 3 Hartkapseln Entrectinib à 200 mg an 365 Tagen im Jahr. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 1.095 Hartkapseln, bzw. 219.000 mg Entrectinib (2).

Zweckmässige Vergleichstherapie: Crizotinib

Crizotinib wird wie Entrectinib unabhängig von der Körperfläche zweimal täglich à 250 mg gegeben. Das WidO gibt eine DDD von 0,5 g (500 mg) an (4). Somit ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 365 DDD, was 182.500 mg, bzw 730 Hartkapseln à 250 mg Crizotinib entspricht.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		

Entrectinib	Rozlytrek 200 mg: 9.740,41 €Packung (1 Packung mit 90 Hartkapseln à 200 mg)	9.185,64 €
	Rozlytrek 100 mg: 1.671,22 €Packung (1 Packung mit 30 Hartkapseln à 100 mg)	1.577,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Crizotinib	Xalkori 250 mg: 5.425,91 €Packung (1 Packung mit 60 Hartkapseln à 250 mg)	5.424,14 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) maßgeblich (6). Die Höhe des Rabatts durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel (§ 130 SGB V) ist für das Jahr 2019 mit 1,77 € festgelegt worden (7). Als Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde die Lauer-Taxe vom 01.05.2020 verwendet (8).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nicht zutreffend				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

„Kann“-Optionen bezüglich bestimmter Begleitmedikationen und Untersuchungen in den Fachinformationen, die somit nicht die zwingend durchzuführen sind, wurden nicht für die Berechnung berücksichtigt, um eine bessere Vergleichbarkeit der zusätzlichen GKV-Leistungen zu erreichen (2, 3). Somit ergeben sich weder für die Behandlung mit Entrectinib noch mit Crizotinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht

therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Nicht zutreffend				

Nicht zutreffend.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Entrectinib	Erwachsene Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.	111.758,62 €	86.389.413 € (51.632.482 €- 142.380.482 €)
Zusätzliche GKV-Kosten		-	-
Summe		111.758,62 €	86.389.413 € (51.632.482 €- 142.380.482 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Crizotinib	Erwachsene zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)	65.993,70 €	51.013.130 € (30.489.089 €- 84.075.974 €)
Zusätzliche GKV-Kosten		-	-
Summe		65.993,70 €	51.013.130 € (30.489.089 €- 84.075.974 €)

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Die Jahrestherapiekosten der verschiedenen Therapien setzen sich zusammen aus den Kosten je Arzneimittel sowie den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (vgl. Abschnitt

3.3.4). Die Kosten je Arzneimittel ergeben sich aus der verbrauchten Anzahl an Kapseln (vgl. Abschnitt 3.3.2) und dem entsprechenden Preis pro Kapsel (vgl. Abschnitt 3.3.3).

Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt ergeben sich aus den Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro bezogen auf die für Entrectinib dargestellte bzw. errechnete Zielpopulation: 773 (462-1.274) Patienten innerhalb der GKV (siehe Abschnitt 3.2.5)

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Therapie des fortgeschrittenen NSCLC ist stark im Wandel. Dies ist vor allem durch die Identifikation molekulargenetischer Subtypen des NSCLC bedingt, die zielgerichtet behandelt werden können. Seit dem Jahr 2016 steht mit Crizotinib eine zielgerichtete Behandlungsoption für das ROS1 positive NSCLC zur Verfügung.

Mit Zulassung von Entrectinib steht ein weiterer ROS1-Inhibitor in der Therapie zur Verfügung (2). Im Folgenden werden Faktoren dargestellt, die den Versorgungsanteil von Entrectinib beeinflussen.

Eine Voraussetzung für die Therapie mit ROS1-Inhibitoren wie Entrectinib ist die molekularbiologische Testung auf eine ROS1-Genfusion. Die Testung ist vor Beginn der Erstlinienbehandlung obligat (9, 10). Analysen des CRISP-Registers belegen jedoch, dass derzeit nur rund 56 % der Patienten getestet und dementsprechend auch nicht zielgerichtet behandelt werden (11).

Des Weiteren nimmt die Anzahl an neuen Therapiemöglichkeiten für die Behandlung des fortgeschrittenen ROS1-positiven NSCLC stetig zu. Zukünftig werden noch weitere Zulassungen in diesem Segment erwartet. Hierfür werden viele ROS1-positive Patienten in klinische Studien eingeschlossen und kommen daher nicht für den Einsatz von Entrectinib in der Routineversorgung in Frage.

Laut Fachinformation liegen für Entrectinib neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Darreichungsform keine weiteren Kontraindikationen vor (2). Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an

dieser Stelle nicht berücksichtigt, da Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch einen Teil der Behandlung erhalten haben.

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Entrectinib überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird. Die Applikation erfolgt in oraler Form und die Patienten benötigen in der Regel keine stationäre Versorgung.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der genannten Faktoren ist davon auszugehen, dass der Versorgungsanteil deutlich geringer ausfallen wird, als in Abschnitt 3.2.3 angegeben. Dies hat zur Folge, dass auch die Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt für Entrectinib geringer werden als in den Angaben in Abschnitt 3.3.5. Die Dynamik in der Therapie des ROS1-positiven NSCLC und den beschriebenen Faktoren hat zur Folge, dass Quellen zu den einzelnen Parametern nicht verfügbar bzw. schnell überholt sind und keine fundierte Aussage für die zukünftige Versorgungssituation mit Entrectinib ermöglichen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zu den jeweiligen Dosierungen wurden der entsprechenden Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service (www.fachinfo.de) bzw. auf der Homepage der einzelnen Hersteller zu finden sind.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Für Entrectinib liegt zum aktuellen Stand (01.05.2020) weder seitens WHO noch seitens WIdO eine DDD vor (4, 5). Der tägliche Verbrauch lässt sich aus der Fachinformation entnehmen und die DDD daraus berechnen (2).

Das WIdO gibt für Crizotinib eine DDD von 0,5 g (500 mg) an (4).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 01.05.2020) berechnet (8). Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (12). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 01.05.2020 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €) (8).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet. Für das zu bewertende Arzneimittel Entrectinib und die ZVT Crizotinib ist ein Verwurf aufgrund der Formulierung nicht relevant.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Niederschrift zur Beratung: Entrectinib bei ROS1-positivem NSCLC, 2019-B-218; 15.11.2019.
2. Roche Registration GmbH: Fachinformation: Entrectinib, Stand Juli 2020.
3. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation: XALKORI® 200/ 250 mg Hartkapseln, Stand Februar - 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014260>; [aufgerufen 05.09.2019].
4. Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell, Anette: Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt 2019, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt. URL: <https://www.wido.de/publikationen-produkte/arzneimittel-klassifikation/>; (2019); [aufgerufen 10.05.2019].
5. World Health Organization (WHO): ATC/DDD Index. Updates included in the ATC/DDD Index, Stand Dezember - 2018. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE36&showdescription=yes; (13.12.2018); [aufgerufen 10.05.2019].
6. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV): Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20.

- Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 22. März 2019 (BGBl. I S. 350) geändert worden ist. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/SGB_5.pdf; [aufgerufen 10.05.2019].
7. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband e.V: Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf; [aufgerufen 10.05.2019].
 8. Lauertaxe: Lauertaxe: XALKORI, Crizotinib 250 mg [online], Stand:15.08.2019; URL: <http://www2.lauerfischer.de/produkte/lauer-taxa/webapo-infosystem/>.
 9. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf; [aufgerufen 26.07.2019].
 10. Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); 2018; URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl/@@guideline/html/index.html>; [aufgerufen 26.07.2019].
 11. iOMEDICO AG: CRISP - Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients, Nicht-interventionelle Studie (Anwendungsbeobachtung) NIS-Nr.: 356 (Studiencode: AIO-TRK-0315) i.A.v. AIO-Studien-gGmbH. URL: <https://www.pei.de/SharedDocs/awb/nis-0301-0400/0356.html>; [aufgerufen 30.06.2019].
 12. Bundesministerium für Gesundheit (BMG): Zahlen und Fakten zur Krankenversicherung: GKV-Mitglieder, mitversicherte Angehörige, Beitragssätze und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2018. Stand 03.2019. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf; (2019); [aufgerufen 08.05.2020].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem deutschen European Public Assessment Report – Product Information (EPAR-PI) Anhang I (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) bzw. der Fachinformation zu Rozlytrek[®] entnommen (1). Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

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

ROS1-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Ein validierter Test ist für die Auswahl der Patienten mit ROS1-positivem NSCLC erforderlich. Ein ROS1-positiver Status muss vor Einleitung der Therapie mit Rozlytrek bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dosierung

Erwachsene

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

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

Dosisanpassungen

Im Fall von spezifischen Nebenwirkungen (siehe Tabelle 3-21) 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 3-20). Die Behandlung mit Rozlytrek ist dauerhaft abzubrechen, wenn Patienten die Dosis von 200 mg einmal täglich nicht vertragen.

Tabelle 3-20 Dosisreduktionsschema für erwachsene Patienten

Dosisreduktionsschema	Dosierung
Empfohlene Dosis	600 mg einmal täglich
Erste Dosisreduktion	400 mg einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	200 mg einmal täglich

Empfehlungen für Dosisanpassungen von Rozlytrek bei spezifischen Nebenwirkungen für Erwachsene und Kinder und Jugendliche sind in Tabelle 3-21 dargestellt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Tabelle 3-21 Empfohlene Dosisanpassungen von Rozlytrek bei Nebenwirkungen für Erwachsene und Kinder und Jugendliche

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, 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

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
	Dringende Intervention für das Ereignis indiziert (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis • 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 Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren 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).

Spezielle 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 Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wurde Entrectinib nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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 Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Derzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, aber es kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Art der Anwendung

Rozlytrek ist zum Einnehmen bestimmt. Die Hartkapseln sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht geöffnet oder aufgelöst werden, da der Inhalt der Kapsel sehr bitter ist. Rozlytrek kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation), jedoch nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 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 Gesamtansprechrates 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 4 in Abschnitt 4.2 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 21,9 % (7/32) der pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien mit Rozlytrek behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Knochenfrakturen wurden bei Patienten unter 12 Jahren berichtet und betrafen die unteren Extremitäten (Prädilektionsstellen waren Hüfte, Femur und Tibia). Knochenfrakturen bei Kindern und Jugendlichen traten normalerweise in Zusammenhang mit minimalen oder ohne Traumata auf. Bei drei Patienten kam es zu mehr als einer Fraktur und bei drei Patienten wurde die Behandlung mit Rozlytrek aufgrund einer Fraktur unterbrochen. Alle Patienten setzten die Behandlung mit Rozlytrek fort und alle Frakturen bis auf eine sind verheilt.

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 4 in Abschnitt 4.2 beschrieben anzupassen.

Kongestive Herzinsuffizienz

Kongestive Herzinsuffizienz (KHI) wurde 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 unter Behandlung mit Diuretika 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 4 in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Verlängerung des QTc-Intervalls

In klinischen Studien mit Rozlytrek wurden bei den behandelten Patienten Fälle von Verlängerungen des 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 4 in Abschnitt 4.2 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 der Fachinformation), wodurch die Häufigkeit oder der Schweregrad von Nebenwirkungen erhöht sein kann. Bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren ist die gleichzeitige Anwendung von Rozlytrek mit einem starken oder moderaten CYP3A-Inhibitor zu vermeiden.

Wenn eine gleichzeitige Anwendung bei Erwachsenen nicht zu vermeiden ist, dann ist die Dosis von Rozlytrek zu verringern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Während der Behandlung mit Rozlytrek ist der Verzehr von Grapefruits oder Produkten, die Grapefruit enthalten, 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 enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Gelborange S (E 110)

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

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 von Midazolam um 50 %, aber reduzierte die Midazolam C_{max} 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, Cyclosporin, 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.

Die 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 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 (*organic anion-transporting polypeptide* - OATP)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). 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) ist zu vermeiden.

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 %.

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.

Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitFrauen 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 den gestillten Säugling 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

2 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) (1).

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.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter

„besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird (1).

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.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-22 Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Frakturen	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <p>Fachinformation:</p> <p>Die Fachinformation enthält Empfehlungen bezüglich Risikomanagement: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Frakturen)</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Das Risiko wird weiterhin kontinuierlich in den PAES (Post-Authorisation Efficacy Studies; Wirksamkeitsstudien nach Zulassung) evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GO40782 [STARTRK-2] • CO40778 [STARTRK-NG]
Kongestive Herzinsuffizienz	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <p>Fachinformation:</p> <p>Die Fachinformation enthält Empfehlungen bezüglich Risikomanagement: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Anwendung (Dosisanpassungen)</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (kongestive Herzinsuffizienz)</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Keine</p>	<p>Das Risiko wird weiterhin kontinuierlich in den PAES evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GO40782 [STARTRK-2] • CO40778 [STARTRK-NG]
<p>QT-Zeit-Verlängerung</p>	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <p>Fachinformation:</p> <p>Die Fachinformation enthält Empfehlungen bezüglich Risikomanagement:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung (Dosisanpassungen)</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (QT-Zeit-Verlängerung)</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Das Risiko wird weiterhin kontinuierlich in den PAES evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GO40782 [STARTRK-2] • CO40778 [STARTRK-NG]
<p>Neurologische Entwicklungsstörungen in pädiatrischen</p>	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Patienten	<p>Fachinformation:</p> <p>Die Fachinformation enthält Empfehlungen bezüglich Risikomanagement:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung (Dosisanpassungen)</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Kognitive Störungen)</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit (Vorhandene Informationen zu Tierstudien stammen aus Toxikologiestudien in juvenilen Ratten)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Keine</p>	<p>Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Das Risiko wird weiterhin kontinuierlich in der PAES evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CO40778 [STARTRK-NG]
Schwere neurologische Reaktionen	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <p>Fachinformation:</p> <p>Die Fachinformation enthält Empfehlungen bezüglich Risikomanagement:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung (Dosisanpassungen)</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Kognitive Störungen)</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Das Risiko wird weiterhin kontinuierlich in den PAES evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GO40782 [STARTRK-2] • CO40778 [STARTRK-NG]

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Keine</p>	
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Studie GP41174</p>
Sicherheit bei Langzeitanwendung	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Das Risiko wird weiterhin kontinuierlich in den PAES evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GO40782 [STARTRK-2] • CO40778 [STARTRK-NG]

PAES = Post authorization efficacy study

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: EPAR Product Information (deutsch), Risk-Management-Plan (EU-RMP als Teil des EPARs) und die Fachinformation von Rozlytrek (1–3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Registration GmbH: Fachinformation: Entrectinib, Stand Juli 2020.
2. European Medicines Agency: Assessment report ROZLYTREK; 2020.
3. Roche Registration GmbH: EPAR PI (Deutsch), Entrectinib (ROZLYTREK(R)); Stand 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand vom Juli 2020.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.