

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Entrectinib* (ROZLYTREK<sup>®</sup>)

Roche Pharma AG

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 01.08.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	34

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Datenbank.....	16
Tabelle 1-8: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2 .....	17
Tabelle 1-9: Ergebnisse für den Endpunkt Intrakranielle Objektive Ansprechrate bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2.....	17
Tabelle 1-10: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2 .....	17
Tabelle 1-11: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben durch den Prüfarzt der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Datenbank.....	18
Tabelle 1-12: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress bewertet durch BICR nach RECIST der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC mit ZNS-Beteiligung zur Baseline in STARTRK-2 .....	18
Tabelle 1-13: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit für Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2.....	19
Tabelle 1-14: Ergebnisse für die Endpunkte der spezifischen Verträglichkeit für Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2.....	20
Tabelle 1-15: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren in STARTRK-2 .....	21
Tabelle 1-16: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate bewertet durch BICR der Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren in STARTRK-2 .....	21
Tabelle 1-17: Ergebnisse für den Endpunkt Intrakranielle Objektive Ansprechrate bewertet durch BICR nach RECIST der Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren in STARTRK-2 .....	22
Tabelle 1-18: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch BICR der Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren in STARTRK-2 .....	22
Tabelle 1-19: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch BICR der Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren in STARTRK-2 .....	22

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress bewertet durch BICR nach RECIST der Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren und ZNS-Beteiligung zur Baseline in STARTRK-2 .....	23
Tabelle 1-21: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit der Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren in STARTRK-2 .....	23
Tabelle 1-22: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit der Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren in STARTRK-2 .....	24
Tabelle 1-23: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1-24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie STARTRK-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	26
Tabelle 1-25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie STARTRK-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
Tabelle 1-26: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-27: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-28: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	32
Tabelle 1-29: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	33
Tabelle 1-30 Empfohlene Dosierung bei Kindern und Jugendlichen .....	34
Tabelle 1-31 Dosisreduktionsschema für erwachsene Patienten .....	35
Tabelle 1-32 Dosisreduktionsschema für Kinder und Jugendliche.....	35
Tabelle 1-33 Empfohlene Dosisanpassungen von Rozlytrek bei Nebenwirkungen für Erwachsene und Kinder und Jugendliche.....	36

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1-1 Wirkmechanismus von Entrectinib.....	9
Abbildung 1-2 Optimierung der Struktur für eine verbesserte Überwindung der Blut-Hirnschranke. NMS bezeichnet die Vorstufe von Entrectinib in seiner chemischen Entwicklung. ....	10

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	anaplastische Lymphom-Kinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BICR	verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium (Blinded independent central review)
BSC	Best-Supportive-Care
CCOD	Datum der letzten klinischen Erhebung (Clinical cut off date)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of response)
ECOD	Datum des letzten Patienteneinschlusses (Enrollment cut off date)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IPWT	Inverse probability of treatment weighting
KI	Konfidenzintervall
n. e.	nicht erreicht
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
NTRK	neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase
NTRK EE	NTRK Wirksamkeits-Analysepopulation (Efficacy evaluable)
NTRK SE	NTRK Verträglichkeits-Analysepopulation (Safety evaluable)
NTRKf+	NTRK-fusionspositiv
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
ROS1	ROS Protoonkogen 1
ROS1 EE	ROS1 Wirksamkeits-Analysepopulation (Efficacy evaluable)
ROS1 SE	ROS1 Verträglichkeits-Analysepopulation (Safety evaluable)
RTK	Rezeptortyrosin-Kinase
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TRK	Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Roche Pharma AG
<b>Anschrift:</b>	Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Roche Registration GmbH
<b>Anschrift:</b>	Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Entrectinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>ROZLYTREK®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01EX14</b>

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Entrectinib ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer Inhibitor folgender Rezeptortyrosin-Kinasen (RTKs):

- a) Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen (pan-Trk: TrkA, TrkB und TrkC),
- b) C-Ros Onkogen 1 (ROS1) und
- c) anaplastischer Lymphom-Kinasen (ALK).

Entrectinib bindet an die Kinasedomäne der RTKs und unterbricht dadurch die – durch das onkogene Fusionsprotein dauerhaft aktivierte – Signalübertragung (vgl. Abbildung 1-1).

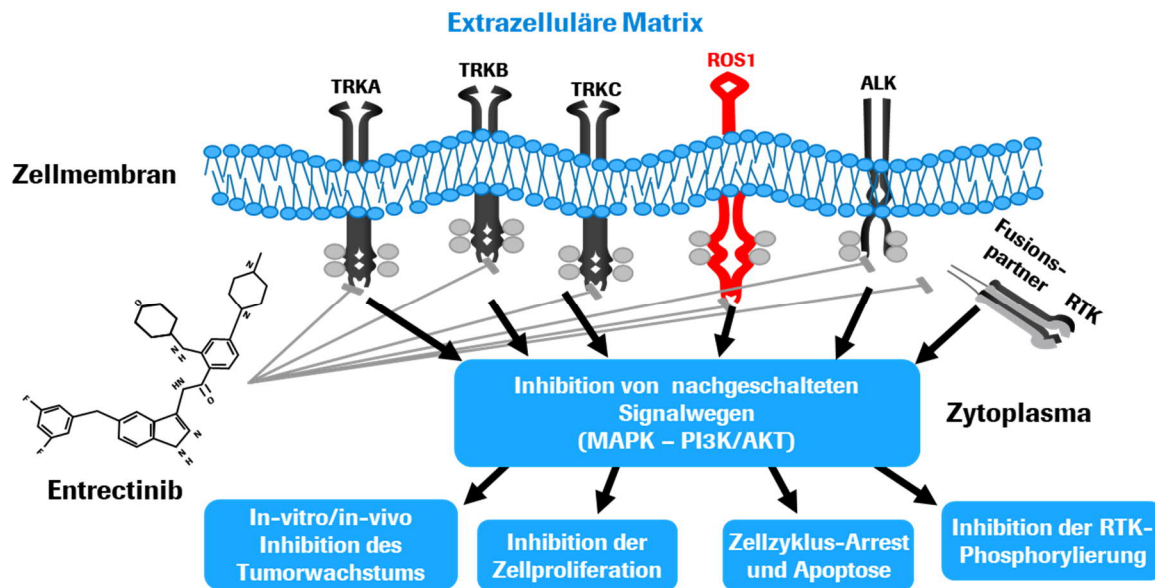


Abbildung 1-1 Wirkmechanismus von Entrectinib

Als Folge wird die unkontrollierte Proliferation der Tumorzellen inhibiert und der programmierte Zelltod initiiert.

Metastasierungen im Zentralnervensystem (ZNS) stellen für Krebspatienten aller Entitäten eine erhebliche zusätzliche Krankheitslast dar und haben negative Auswirkungen auf die Prognose und Morbidität des Patienten. Viele systemische Therapien erreichen diese Hirnmetastasen jedoch nicht, weil sie die Blut-Hirnschranke nicht überwinden können. Entrectinib wurde in seiner Entwicklung dahingehend optimiert, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden (vgl. Abbildung 1-2) und hat so neben der systemischen Wirksamkeit auch nachgewiesene Aktivität im ZNS.

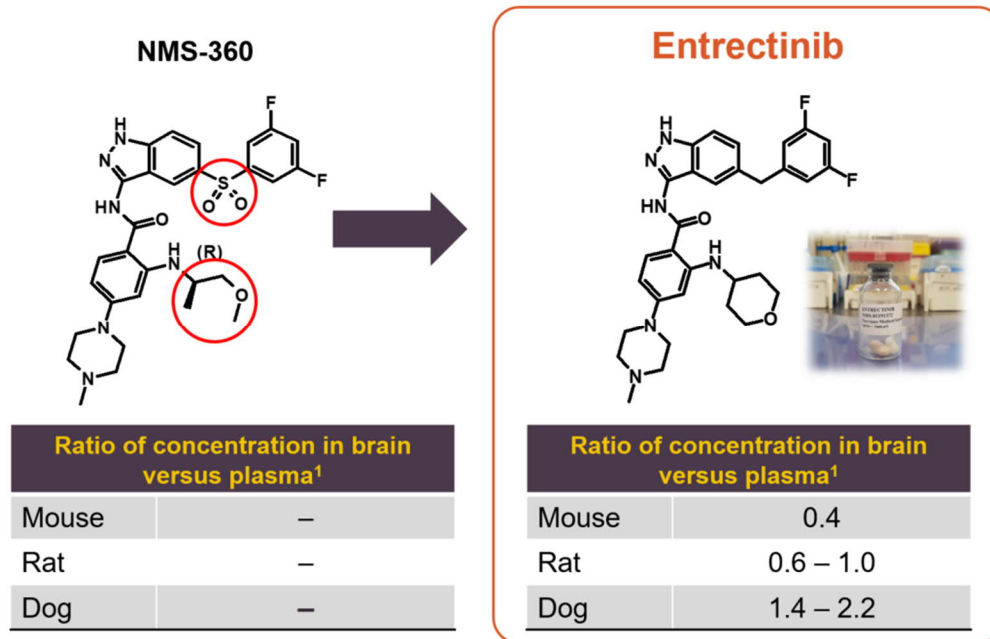


Abbildung 1-2 Optimierung der Struktur für eine verbesserte Überwindung der Blut-Hirnschranke. NMS bezeichnet die Vorstufe von Entrectinib in seiner chemischen Entwicklung.

Die überzeugende systemische Wirksamkeit sowie die gute ZNS-Aktivität stellen die Grundlage für die klinisch bedeutsame Anti-Tumor-Wirkung von Entrectinib auf lokal fortgeschrittene oder metastasierte Tumore sowohl inner- als auch außerhalb des ZNS dar.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
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.	31.07.2020	A
<p>Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und</li> <li>• die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben</li> <li>• für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</li> </ul> <p><u>Abschnitt 4.4:</u> <u>Wirksamkeit bei unterschiedlichen Tumorarten</u> Der Nutzen von Rozlytrek wurde in einarmigen Studien unter Einbeziehung einer relativ kleinen Stichprobe von Patienten nachgewiesen, deren Tumoren eine NTRK-Genfusion aufwiesen. Positive Wirkungen von Rozlytrek wurden basierend auf der Gesamtansprechrate und der Ansprechdauer bei einer begrenzten Anzahl an Tumorarten gezeigt. Die Wirkung kann sowohl in Abhängigkeit von Tumorart als auch von weiteren</p>	31.07.2020	B

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>genomischen Veränderungen quantitativ unterschiedlich sein (siehe Abschnitt 5.1). 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).</p> <p><u>Abschnitt 5.1</u></p> <p>[...] Aufgrund der Seltenheit von NTRK-Genfusions-positiven Tumoren wurden die Patienten mit verschiedenen Tumorarten zusammen ausgewertet, wobei bei manchen Tumorarten nur eine begrenzte Anzahl an Patienten eingeschlossen war, was zu einer Unsicherheit bezüglich der ORR-Schätzung pro Tumorart führt. Die ORR der Gesamtpopulation spiegelt womöglich nicht das erwartete Ansprechen bei einer bestimmten Tumorart wider. [...]</p>		
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC	Crizotinib
B	NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Best-Supportive-Care und antineoplastischer Standardtherapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Tumorerkrankung, des betreffenden Erkrankungs- und Behandlungsstadiums in Verbindung mit der Feststellung, ob die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Standardtherapien ausgeschöpft sind.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

**A: ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC**

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).

Nach der Anpassung des Anwendungsgebietes „Erwachsene Patienten mit C-Ros Oncogene 1 (ROS-1) positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, Non-

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

small cell lung cancer), die nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden.“ im Rahmen des Zulassungsverfahrens gab es eine erneute Beratung am 15.11.2019 (2019-B-218-G).

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

- Crizotinib.

*B: NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore*

Am 28. August 2019 hat ein Beratungsgespräch beim G-BA stattgefunden (2019-B-141).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) im Anwendungsgebiet „Erwachsene und pädiatrische Patienten mit neurotrophen Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-fusionspositiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren, die nach vorherigen Behandlungen progredient wurden oder für die keine angemessenen Standardbehandlungen zur Verfügung stehen“ lautete gemäß G-BA:

- die patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Best-Supportive-Care und antineoplastischer Standardtherapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Tumorerkrankung, des betreffenden Erkrankungs- und Behandlungsstadiums in Verbindung mit der Feststellung, ob die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Standardtherapien ausgeschöpft sind.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Das Anwendungsgebiet von Entrectinib hat sich im Laufe der Zulassung geändert. Das aktuelle Anwendungsgebiet lautet „Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotrophen Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“.

Derzeit ist neben Entrectinib (Rozlytrek®) nur Larotrectinib (Viktrakvi®) für die Behandlung von NTRK-fusionspositiven (NTRKf+) soliden Tumoren zugelassen (vgl. EPAR Viktrakvi). Durch die fehlende Erfahrung kann man nicht davon ausgehen, dass Larotrectinib nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehört.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Anwendungsgebiet von Entrectinib beginnt bei der Behandlung, wenn keine zufriedenstellenden Therapieoptionen mehr zur Verfügung stehen. Dieser Fall tritt auf, wenn die Standardtherapien erschöpft sind oder keine Standardtherapien in dieser Entität zur Verfügung stehen. In dieser Situation stehen dem behandelnden Arzt noch immer Therapien zur Auswahl, die zwar keinen belegten jedoch definitiv einen klinischen Nutzen haben. Hier muss der behandelnde Arzt patientenindividuell, auf Basis des Gesundheitsstatus des Patienten, der Tumorentität, der Therapielinien und in Abhängigkeit der Vortherapie feststellen, welche Therapieoptionen für den Patienten noch bzw. nicht mehr zufriedenstellend sind. Nach der Feststellung, dass keine Therapieoptionen mehr zufriedenstellend sind, wird häufig Best-Supportive-Care (BSC) zur reinen Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität angewandt, gleichzeitig wird für viele Patienten versucht mit antineoplastischen Therapien positiv auf den Tumor einzuwirken. Aktuelle Zahlen aus dem Nieren-, Darm- und Lungenkrebsregister belegen diese Vorgehensweise (vgl. Modul 3B).

Folglich ist die patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Best-Supportive-Care und antineoplastischer Standardtherapie noch immer die zweckmäßige Vergleichstherapie.



### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

*A: ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC*

Tabelle 1-7: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Datenbank

STARTRK-2 vs Flatiron Heath-Datenbank							
	Entrectinib			Crizotinib			
Daten	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignissen (%)	medianes Überleben Monate [95 %-KI]	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignissen (%)	medianes Überleben Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI]
Original	78	24 (30,8)	30,75 [28,32.;n.e.]	69	33 (47,8)	19,87 [15,1, n.e.]	0,529 [0,308; 0,906]
<b>Gewichtet nach IPWT</b>	<b>78</b>	<b>24 (30,8)</b>	<b>30,75 [28,32.;n.e.]</b>	<b>75</b>	<b>44 (58,7)</b>	<b>15,49 [15,1, 19,93]</b>	<b>0,457 [0,275; 0,76]</b>

KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard ratio; n. e.: nicht erreicht; IPWT: Inverse probability of treatment weighting; Crizotinib basierend auf WO40977  
 Entrectinib-Daten: Analysepopulation Entrectinib: ROS1 EE; Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019  
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die Daten der STARTRK-2 einen positiven statistisch signifikanten Effekt im Propensity Score-Vergleich zur Flatiron Health-Registerdatenbank

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

<b>STARTRK-2 ROS1 EE</b>			
<b>Datenschnitt</b>	<b>Analysepopulation N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n</b>	<b>ORR (BICR, RECIST) % [95 %-KI]</b>
<b>EMA-D194-ROS1- Wirksamkeit</b>	<b>145</b>	<b>95</b>	<b>65,5 [57,5; 72,8]</b>

BICR, RECIST: Blinded Independent Central Review anhand RECIST-Kriterien v1.1; KI: Konfidenzintervall;  
 ORR: Objektive Ansprechrate, Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 31.10.2018 CCOD  
 01.05.2019  
 95%-KI: Wilson-Intervall

Tabelle 1-9: Ergebnisse für den Endpunkt Intrakranielle Objektive Ansprechrate bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

<b>STARTRK-2 ROS1 EE-ZNS-RECIST</b>			
<b>Datenschnitt</b>	<b>Analysepopulation N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n</b>	<b>Intrakranielle ORR (BICR, RECIST) % [95 %-KI]</b>
<b>EMA-D194-ROS1- Wirksamkeit</b>	<b>43</b>	<b>22</b>	<b>51,2 [36,8; 65,4]</b>

BICR, RECIST: Blinded Independent Central Review anhand RECIST-Kriterien v1.1; KI: Konfidenzintervall;  
 ORR: Objektive Ansprechrate, 95%-KI: Wilson-Intervall; Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit:  
 ECOD 31.10.2018, CCOD 01.05.2019

Tabelle 1-10: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

<b>STARTRK-2 ROS1 EE</b>			
<b>Datenschnitt</b>	<b>Analysepopulation N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>mediane DOR (BICR) Monate [95 %-KI]</b>
<b>EMA-D194-ROS1- Wirksamkeit</b>	<b>95</b>	<b>41 (43,2)</b>	<b>14,88 [11,37;n.e.]</b>

DOR: Dauer des Ansprechens; BICR: Blinded Independent Central Review anhand RECIST-Kriterien v1.1;  
 KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 31.10.2018,  
 CCOD 01.05.2019  
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben durch den Prüfarzt der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Datenbank

STARTRK-2 vs Flatiron Health-Datenbank							
	Entrectinib			Crizotinib			
Daten	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignissen n (%)	medianes Überleben Monate [95 %-KI]	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignissen n (%)	medianes Überleben Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Original	78	46 (59,0)	15,69 [9,97; 21,38]	69	50 (72,5)	8,49 [6,18; 10,13]	0,54 [0,34; 0,85]; 0,008
<b>Gewichtet nach IPWT</b>	<b>78</b>	<b>46 (59,0)</b>	<b>15,69 [9,97; 21,38]</b>	<b>69</b>	<b>57 (82,2)</b>	<b>8,82 [7,73; 9,9]</b>	<b>0,57 [0,38; 0,85] 0,006</b>

KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard ratio; n. e.: nicht erreicht; IPWT: Inverse probability of treatment weighting; Crizotinib basierend auf WO40977  
Entrectinib-Daten: Analysepopulation Entrectinib: ROS1 EE; Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019  
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson

Tabelle 1-12: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress bewertet durch BICR nach RECIST der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC mit ZNS-Beteiligung zur Baseline in STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE-ZNS-RECIST			
Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignissen n (%)	medianes ZNS-PFS (BICR, RECIST) Monate [95 %-KI]
<b>EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit</b>	<b>43</b>	<b>28 (65,1)</b>	<b>8,8 [6,67; 15,74]</b>

BICR, RECIST: Blinded Independent Central Review anhand RECIST-Kriterien v1.1; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; ZNS-PFS: Progressionsfreies Überleben der Patienten mit ZNS-Beteiligung zur Baseline  
Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 31.10.2018, CCOD 01.05.2019  
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson

Die überzeugende systemische Wirksamkeit sowie die gute ZNS-Aktivität stellen die Grundlage für die klinisch bedeutsame Anti-Tumor-Wirkung von Entrectinib auf lokal fortgeschrittene oder metastasierte Tumore sowohl inner- als auch außerhalb des ZNS dar.

Tabelle 1-13: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit für Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

<b>Domäne</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N</b>	<b>Ereignisrate % [95 %-KI]</b>
<b>Patienten mit UE</b>	178/180	<b>98,9</b> [96,99,7]
<b>Patienten mit UE Grad 1/2</b>	71/180	<b>39,4</b> [32,6;46,7]
<b>Patienten mit UE Grad 1</b>	11/180	<b>6,1</b> [3,4;10,6]
<b>Patienten mit UE Grad 2</b>	60/180	<b>33,3</b> [26,9;40,5]
<b>Patienten mit UE Grad ≥ 3</b>	107/180	<b>59,4</b> [52,1;66,3]
<b>Patienten mit UE Grad 3</b>	91/180	<b>50,6</b> [43,3;57,8]
<b>Patienten mit UE Grad 4</b>	10/180	<b>5,6</b> [3;9,9]
<b>Patienten mit UE Grad 5</b>	6/180	<b>3,3</b> [1,5;7,1]
<b>Patienten mit SUE</b>	64/180	<b>35,6</b> [28,9;42,8]
<b>Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE</b>	12/180	<b>6,7</b> [3,9;11,3]
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Analysepopulation: ROS1 SE Datenschnitt: EMA-Verträglichkeit: ECOD 31.10.2018, CCOD 31.10.2018 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Spezifische Verträglichkeit**

Tabelle 1-14: Ergebnisse für die Endpunkte der spezifischen Verträglichkeit für Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

<b>Domäne</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N</b>	<b>Ereignisrate % [95 %-KI]</b>
Kongestive Herzinsuffizienz	7/180	3,9 [1,9;7,8]
QT-Zeit-Verlängerung	4/180	2,2 [0,9;5,6]
Kognitive Veränderungen	44/180	24,4 [18,7;31,2]
Periphere sensorische Neuropathie	30/180	16,7 [11,9;22,8]
Dysästhesie	55/180	30,6 [24,3;37,6]
Ataxie	29/180	16,1 [11,5;22,2]
Frakturen	10/180	5,6 [3;9,9]
Sehstörungen	23/180	12,8 [8,7;18,4]
Neutropenie	16/180	8,9 [5,5;14]
Anämie	41/180	22,8 [17,3;29,4]
Gewichtszunahme	62/180	34,4 [27,9;41,6]
Fatigue	59/180	32,8 [26,3;39,9]
Gastrointestinale Erkrankungen	147/180	81,7 [75,4;86,6]
Lungeninfektionen	39/180	21,7 [16,3;28,2]
Ödeme	75/180	41,7 [34,7;49]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis  
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson; Analysepopulation: ROS1 SE  
Datenschnitte: EMA-Verträglichkeit: ECOD 31.10.2018, CCOD 31.10.2018

In der Gesamtschau der Verträglichkeit waren die beobachteten UE oftmals von milder oder moderater Ausprägung (Grad 1 und Grad 2). Die überwiegende Mehrheit der Patienten

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(93,3 %) konnte die Therapie mit Entrectinib bei Auftreten eines UE fortsetzen und brach die Therapie nicht ab. Hinweise zum Umgang mit UE sind zudem in der Fachinformation beschrieben, z. B. Dosisanpassungen bei Auftreten von UE, so dass die UE mehrheitlich als handhabbar zu beurteilen sind.

*B: NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore*

Tabelle 1-15: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren in STARTRK-2

<b>STARTRK-2 NTRK EE</b>			
<b>Datenschnitt</b>	<b>Analysepopulation N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>medianes Überleben Monate [95%-KI]</b>
<b>EMA-NTRK- Wirksamkeit</b>	<b>71</b>	<b>24 (33,8)</b>	<b>23,92 [16,03; n.e.]</b>
KI: Konfidenzintervall ; n.e.: nicht erreicht Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95%-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson			

Tabelle 1-16: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates bewertet durch BICR der Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren in STARTRK-2

<b>STARTRK-2 NTRK EE</b>			
<b>Datenschnitt</b>	<b>Analysepopulation N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n</b>	<b>ORR (BICR, RECIST) % [95%-KI]</b>
<b>EMA-NTRK- Wirksamkeit</b>	<b>71</b>	<b>43</b>	<b>60,6 [48,9;71,1]</b>
BICR, RECIST: Blinded Independent Central Review anhand RECIST-Kriterien v1.1; KI: Konfidenzintervall;; ORR: Objektive Ansprechrates Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Ergebnisse für den Endpunkt Intrakranielle Objektive Ansprechrate bewertet durch BICR nach RECIST der Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren in STARTRK-2

<b>STARTRK-2 NTRK-EE-ZNS-RECIST</b>			
<b>Datenschnitt</b>	<b>Analysepopulation N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n</b>	<b>Intrakranielle ORR (BICR, RECIST) % [95%-KI]</b>
<b>EMA-NTRK- Wirksamkeit</b>	<b>15</b>	<b>7</b>	<b>46,7 [24,8; 69,9]</b>

BICR, RECIST: Blinded Independent Central Review anhand RECIST-Kriterien v1.1; KI: Konfidenzintervall;  
 ORR: Objektive Ansprechrate  
 Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018  
 95%-KI: Wilson-Intervall;

Tabelle 1-18: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch BICR der Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren in STARTRK-2

<b>STARTRK-2 NTRK EE</b>			
<b>Datenschnitt</b>	<b>Analysepopulation N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>mediane DOR (BICR) Monate [95%-KI]</b>
<b>EMA-NTRK- Wirksamkeit</b>	<b>43</b>	<b>19 (44,2)</b>	<b>12,91 [9,26;n.e.]</b>

BICR: Blinded Independent Central Review anhand RECIST-Kriterien v1.1; DOR: Dauer des Ansprechens;  
 KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht  
 Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018  
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95%-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson

Tabelle 1-19: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch BICR der Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren in STARTRK-2

<b>STARTRK-2 NTRK EE</b>			
<b>Datenschnitt</b>	<b>Analysepopulation N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>medianes PFS (BICR, RECIST) Monate [95%-KI]</b>
<b>EMA-NTRK- Wirksamkeit</b>	<b>71</b>	<b>39 (54,9)</b>	<b>11,24 [7,66;15,74]</b>

BICR, RECIST: Blinded Independent Central Review anhand RECIST-Kriterien v1.1; KI: Konfidenzintervall;  
 PFS: Progressionsfreies Überleben  
 Datenschnitte: EMA-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018  
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95%-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress bewertet durch BICR nach RECIST der Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren und ZNS-Beteiligung zur Baseline in STARTRK-2

<b>STARTRK-2 NTRK EE-ZNS-RECIST</b>			
<b>Datenschnitt</b>	<b>Analysepopulation N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>medianes ZNS-PFS (BICR, RECIST) Monate [95%-KI]</b>
<b>EMA-NTRK- Wirksamkeit</b>	<b>15</b>	<b>10 (66,7)</b>	<b>7,89 [5,55;14,32]</b>
BICR, RECIST: Blinded Independent Central Review anhand RECIST-Kriterien v1.1; ZNS-PFS: Progressionsfreies Überleben der Patienten mit ZNS-Beteiligung zur Baseline Datenschnitte: EMA-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95%-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson			

Die überzeugende systemische Wirksamkeit sowie die gute ZNS-Aktivität stellen die Grundlage für die klinisch bedeutsame Anti-Tumor-Wirkung von Entrectinib auf lokal fortgeschrittene oder metastasierte Tumore sowohl inner- als auch außerhalb des ZNS dar.

Tabelle 1-21: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit der Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren in STARTRK-2

<b>Datenschnitt</b>	<b>EMA-Verträglichkeit</b>	
<b>Domäne</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N</b>	<b>Ereignisrate % [95%-KI]</b>
<b>Patienten mit UE</b>	<b>107/108</b>	<b>99,1 [94,9;99,8]</b>
<b>Patienten mit UE Grad 1/2</b>	<b>33/108</b>	<b>30,6 [22,7;39,8]</b>
<b>Patienten mit UE Grad 1</b>	<b>9/108</b>	<b>8,3 [4,4;15,1]</b>
<b>Patienten mit UE Grad 2</b>	<b>24/108</b>	<b>22,2 [15,4;30,9]</b>
<b>Patienten mit UE Grad ≥ 3</b>	<b>74/108</b>	<b>68,5 [59,3;76,5]</b>
<b>Patienten mit UE Grad 3</b>	<b>57/108</b>	<b>52,8 [43,4;61,9]</b>



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Patienten mit UE Grad 4</b>	<b>9/108</b>	<b>8,3</b> <b>[4,4;15,1]</b>
<b>Patienten mit UE Grad 5</b>	<b>8/108</b>	<b>7,4</b> <b>[3,8;13,9]</b>
<b>Patienten mit SUE</b>	<b>53/108</b>	<b>49,1</b> <b>[39,8;58,4]</b>
<b>Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE</b>	<b>13/108</b>	<b>12</b> <b>[7,2;19,5]</b>
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Analysepopulation: NTRK SE; Datenschnitte: EMA-Verträglichkeit: ECOD 30.10.2018, CCOD 31.10.2018 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95%-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson		

Tabelle 1-22: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit der Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren in STARTRK-2

<b>Datenschnitt</b>	<b>EMA-Verträglichkeit</b>	
	<b>Patienten mit Ereignis n/N</b>	<b>Ereignisrate % [95%-KI]</b>
<b>Kongestive Herzinsuffizienz</b>	<b>3/108</b>	<b>2,8</b> <b>[0,9;7,9]</b>
<b>QT-Zeit-Verlängerung</b>	<b>0/108</b>	<b>0</b> <b>[0;3,4]</b>
<b>Kognitive Veränderungen</b>	<b>22/108</b>	<b>20,4</b> <b>[13,9;28,9]</b>
<b>Periphere sensorische Neuropathie</b>	<b>18/108</b>	<b>16,7</b> <b>[10,8;24,8]</b>
<b>Dysästhesie</b>	<b>27/108</b>	<b>25</b> <b>[17,8;33,9]</b>
<b>Ataxie</b>	<b>14/108</b>	<b>13</b> <b>[7,9;20,6]</b>
<b>Frakturen</b>	<b>8/108</b>	<b>7,4</b> <b>[3,8;13,9]</b>
<b>Sehstörungen</b>	<b>10/108</b>	<b>9,3</b> <b>[5,1;16,2]</b>
<b>Neutropenie</b>	<b>17/108</b>	<b>15,7</b> <b>[10,1;23,8]</b>
<b>Anämie</b>	<b>41/108</b>	<b>38,0</b> <b>[29,4;47,4]</b>
<b>Gewichtszunahme</b>	<b>29/108</b>	<b>26,9</b> <b>[19,4;35,9]</b>
<b>Fatigue</b>	<b>46/108</b>	<b>42,6</b> <b>[33,7;52]</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>86/108</b>	<b>79,6</b> <b>[71,1;86,1]</b>
<b>Lungeninfektionen</b>	<b>20/108</b>	<b>18,5</b> <b>[12,3;26,9]</b>
<b>Ödeme</b>	<b>43/108</b>	<b>39,8</b> <b>[31,1;49,2]</b>
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Analysepopulation: NTRK SE; Datenschnitte: EMA-Verträglichkeit: ECOD 30.10.2018, CCOD 31.10.2018 95%-KI: Wilson-Intervall		

Die beobachteten UE waren vielfach von milder oder moderater Ausprägung (Grad 1 und Grad 2) und oftmals reversibel. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (88 %) konnte die Therapie mit Entrectinib bei Auftreten eines UE fortsetzen, insgesamt brachen die Behandlung mit Entrectinib nur 12 % aufgrund eines UE ab.

Entrectinib bietet die Möglichkeit einer zielgerichteten medikamentösen Therapie bei NTRK-fusionspositiven malignen Erkrankungen und besitzt eine nachgewiesene sehr gute intrakranielle Wirksamkeit. Dies sollte bei der Beurteilung der Verträglichkeit und der einzelnen Raten an unerwünschten Ereignissen entsprechend berücksichtigt werden, ebenso wie die Tatsache, dass viele der Patienten bereits mehrfach vortheraPIert sind.

*Geben Sie in Tabelle 1-23 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-23: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

<b>Anwendungsgebiet</b>		<b>Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht<sup>b</sup></b>
<b>Kodierung<sup>a</sup></b>	<b>Kurzbezeichnung</b>	
A	ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC	ja
B	NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

**A: ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC**

Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positiven NSCLC erfahren im Verlauf ihrer Erkrankung eine Vielzahl von tumorbedingten Symptomen, die sich mit Voranschreiten der Erkrankung verschlechtern. Im Vergleich zu anderen NSCLC-Patienten entwickeln ROS1-positive Patienten erstens häufiger Hirnmetastasen und zweitens ist bei Krankheitsprogress das Gehirn ein häufiger Ort des Progresses. Um das Wachstum von Hirnmetastasen - insbesondere Mikrometastasen - zu kontrollieren bzw. eine deutliche Verzögerung der Entwicklung zerebraler Metastasen zu erreichen, ist neben einem guten systemischen Ansprechen eine hohe intrakranielle Wirksamkeit notwendig.

Tabelle 1-24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie STARTRK-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Endpunkt</b>	<b>Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Entrectinib</b>
<b>Mortalität</b>	
Gesamtüberleben	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>	
Tumoransprechen (Intrakranielles Ansprechen, Progressionsfreies Überleben)	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
Symptomatik anhand des EQ-5D und EORTC QLQ-C30	Kein Unterschied zur ZVT
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30</b>	
Gesamtschau	Kein Unterschied zur ZVT
<b>Verträglichkeit</b>	
Gesamtschau	Kein Unterschied zur ZVT
<b>Gesamtaussage zum Zusatznutzen</b>	<b>Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen</b>

Entrectinib bietet erstmalig die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie mit Wirksamkeit im ZNS bei Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC. Es zeigt gute Vorteile im

Gesamtüberleben, besitzt eine nachgewiesene sehr gute intrakranielle Wirksamkeit und sein Verträglichkeitsprofil ist vergleichbar mit Crizotinib.

**In der Gesamtschau zeigt sich für Entrectinib ein Anhaltspunkt für nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib.**

***B: NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore***

Die NTRK-Fusion wurde in mehr als 20 verschiedenen soliden Tumoren nachgewiesen. Die bisherige in der Onkologie vorherrschende Betrachtungsweise klassifiziert und therapiert Tumore vor allem nach ihrer Entität bzw. Histologie. Entrectinib bricht dieses Konzept auf, da es unabhängig von der Tumorentität wirkt. Um das histologieunabhängige Konzept der NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumore in der frühen Nutzenbewertung adäquat bewerten zu können, müssen neue Denkweisen und Methoden der Bewertung angestrebt werden.

In der Zukunft der Onkologie werden Therapien immer häufiger auf den einzelnen Patienten mit seinem individuellen Krankheitsverlauf und seinen Tumorcharakteristika inkl. Biomarker und Resistenzen zugeschnitten. Gleichzeitig werden zukünftig aufgrund der beeindruckenden Wirksamkeit zielgerichteter Behandlung Therapien in Abhängigkeit von Biomarkern entwickelt, die für immer seltener vorkommende Tumorcharakteristika zugeschnitten sind. Dadurch werden Indikation und Therapien immer weiter in derartig niedrig prävalente Entitäten zerfallen, dass vergleichende Studien mit klassischen Annahmen zum Signifikanzniveau  $\alpha=0.05$  und einer Power  $\beta=0.8$  nahezu unmöglich bzw. unrealistisch sind.

NTRKf+ solide Tumore sind sehr selten (0,2 – 0,4 % aller soliden Tumore) und ihr natürlicher Verlauf kann bisher nur punktuell durch die Literatur beschrieben werden, da der Biomarker und seine zielgerichtete Therapie im medizinischen Alltag noch sehr neu sind.

Bisher standen für Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren keine zielgerichteten Therapien zur Verfügung. In naiven Vergleichen hat sich gezeigt, dass Patienten im Allgemeinen stärker von einer zielgerichteten Therapie profitieren als von nicht-zielgerichteten Therapien. Aufgrund der niedrigen Prävalenz wäre die Screening- und Rekrutierungsphase eines RCT für einen spezifischen Tumortyp mit NTRK-Fusion sehr langwierig und ist daher nicht realistisch durchführbar. Zum Vergleich: 325 Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in Deutschland resultiert in einer Prävalenz von 0,04 pro 10.000 Bürgern und würde unter anderen Umständen eine seltene Erkrankung repräsentieren (vgl. Modul 3B). Das vorliegende Basket-Studienkonzept ist daher die passende Alternative.

Es gibt Hinweise darauf, dass Genfusionen in NTRK mit einem signifikant verkürzten OS einhergehen. Therapieziele bei Patienten im lokal fortgeschrittenen, metastasierten Stadium sind die Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums und die Linderung der belastenden Begleitsymptome. Ein schwerwiegendes klinisches Problem stellen Hirnmetastasen dar. Diese betreffen etwa 20 bis 40 % aller Krebspatienten und kommen auch bei Tumortypen vor, für die

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NTRK-Fusionen identifiziert wurden. Die Prognose bei Hirnmetastasen ist sehr schlecht – unbehandelt wird mit einem mittleren Überleben von 1 bis 2 Monaten gerechnet.

Entrectinib zeigt hohe Ansprechraten mit tiefem sowie langanhaltendem Ansprechen. Dabei zeichnet sich Entrectinib außerdem durch eine gute intrakranielle Wirksamkeit aus und hemmt effektiv das Wachstum von Hirnmetastasen. Die guten Ergebnisse in den in Modul 4 beschriebenen Entitäten MASC, NSCL und Weichteilsarkom unterstreicht die entitätsübergreifende Wirksamkeit von Entrectinib.

Tabelle 1-25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie STARTRK-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Endpunkt</b>	<b>Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Entrectinib</b>
<b>Mortalität</b>	
Gesamtüberleben	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>	
Tumoransprechen (Intrakranielles Ansprechen, Progressionsfreies Überleben)	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
Symptomatik anhand des EQ-5D und EORTC QLQ-C30	Kein Unterschied zur ZVT
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30</i>	
Gesamtschau	Kein Unterschied zur ZVT
<b>Verträglichkeit</b>	
Gesamtschau	Kein Unterschied zur ZVT
<b>Gesamtaussage zum Zusatznutzen</b>	<b>Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen</b>

Entrectinib bietet die Möglichkeit einer zielgerichteten medikamentösen Therapie bei Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren.

**In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der Datenlage, die keine Quantifizierung zulässt, jedoch die bestmögliche Evidenz zeigt, ergibt sich für Entrectinib ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der ZVT patientenindividueller Therapie.**

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### *A: ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC*

Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben. Entsprechend der S3-Leitlinie und den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie soll für den Nachweis von Fusionen eine qualitätsgesicherte, gewebssparende und umfassende Methodik verwendet werden. Laut Fachinformation ist zudem die Verwendung eines validierten Testes zum Nachweis eines positiven ROS1-Status vor Einleitung der Therapie mit Rozlytrek erforderlich. 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 keine Indikation zur kurativen Resektion, Radiation oder Radiochemotherapie besteht.

### *B: NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore*

Entrectinib-Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive soliden Tumoren befinden sich in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung. Somit befindet sich ein Großteil der Patienten in einem palliativen Stadium. Auch zählen Patienten, die nicht ohne schwere Morbidität zu operieren sind, zum Anwendungsgebiet. Für die Patienten existiert zudem keine zufriedenstellende Therapieoption: Dies kann der Fall sein, wenn die Standardtherapie versagt hat oder wenn eine solche Standardtherapie nicht existiert oder zu schwerer Morbidität führen würde. Mit der Zulassung steht Entrectinib als eine zielgerichtete, personalisierte Therapie für Patienten mit NTRKf+ Tumorerkrankungen zur Verfügung.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*A: ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC*

Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positiven NSCLC leiden unter einer Vielzahl von tumorbedingten Symptomen, die sich mit Voranschreiten der Erkrankung verschlechtern. Sie zeigen bereits bei Diagnose überhäufig Hirnmetastasen. 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 ein hohes intrakranielles Ansprechen notwendig.

Die überzeugende systemische Wirksamkeit sowie die gute ZNS-Aktivität stellen die Grundlage für die klinisch bedeutsame Anti-Tumor-Wirkung von Entrectinib auf lokal fortgeschrittene oder metastasierte Tumore sowohl inner- als auch außerhalb des ZNS dar.

*B: NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore*

Therapieziele bei Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium sind Lebensverlängerung sowie Kontrolle des Tumorwachstums und die Linderung der belastenden Begleitsymptome. Bei Patienten mit einer Tumorerkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, steht das Verhindern dieser schweren Morbidität im Vordergrund. Insbesondere Hirnmetastasen stellen eine schwerwiegende und bisher nicht zufriedenstellend therapierbare Komplikation von Tumorerkrankungen dar.

Bisher standen für Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren nur nicht-zielgerichtete Therapien zur Verfügung. In Studien hat sich gezeigt, dass Patienten nach Versagen der Standardtherapie mehr von einer zielgerichteten Therapie profitieren als von nicht-zielgerichteten Therapien.

Seit kurzem stehen zielgerichtete Therapien wie Entrectinib und Larotrectinib zur Verfügung. Entrectinib inhibiert spezifisch die NTRK-Fusionen und hemmt somit das Tumorwachstum. Entrectinib führt histologieunabhängig zu hohen Ansprechraten mit tiefem sowie langanhaltendem Ansprechen. Entrectinib zeichnet sich durch eine gute intrakranielle Wirksamkeit aus und hemmt effektiv das Wachstum von Hirnmetastasen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-26 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-26: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC	773 (462 – 1.274)
B	NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore	285 (180 – 341)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-27 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-27: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC	Gesamt	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen	773
B	NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore	Gesamt	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen	285

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.



### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-28 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-28: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC	111.758,62 €
B	NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore	111.758,62 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Geben Sie in Tabelle 1-29 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-29: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC	Crizotinib	Gesamt	65.993,70 €
B	NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore	Patienten-individuelle Therapie unter Auswahl von Best-Supportive-Care und antineoplastischer Standardtherapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Tumorerkrankung, des betreffenden Erkrankungs- und Behandlungsstadiums in Verbindung mit der Feststellung, ob die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Standardtherapien ausgeschöpft sind.	Gesamt	patienten-individuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

### Diagnostik

*NTRK-Genfusions-positive solide Tumoren und ROS1-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom*

Ein validierter Test ist für die Auswahl der Patienten erforderlich. Ein Genfusions-positiver Status muss vor Einleitung der Therapie mit Rozlytrek bestätigt werden.

### Dosierung

*Erwachsene*

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

*Kinder und Jugendliche*

Die empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren beträgt 300 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) Entrectinib einmal täglich (siehe Tabelle 1-30).

Tabelle 1-30 Empfohlene Dosierung bei Kindern und Jugendlichen

KOF	Einmal tägliche Dosis
1,11 m <sup>2</sup> - 1,50 m <sup>2</sup>	400 mg
≥ 1,51 m <sup>2</sup>	600 mg

### 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 1-33) oder basierend auf der Beurteilung des verschreibenden Arztes hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit für den Patienten, kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion oder einen Behandlungsabbruch mit Rozlytrek erforderlich machen.

### *Erwachsene*

Bei Erwachsenen kann die Dosis von Rozlytrek bis zu zweimal reduziert werden, abhängig von der Verträglichkeit (siehe Tabelle 1-31). Die Behandlung mit Rozlytrek ist dauerhaft abzubrechen, wenn Patienten die Dosis von 200 mg einmal täglich nicht vertragen.

Tabelle 1-31 Dosisreduktionsschema für erwachsene Patienten

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

### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren kann die Dosis von Rozlytrek bis zu zweimal reduziert werden, abhängig von der Verträglichkeit (siehe Tabelle 1-32).

Bei manchen Patienten ist ein intermittierendes Dosisschema erforderlich, um die empfohlene reduzierte wöchentliche Gesamtdosis für Kinder und Jugendliche zu erreichen. Die Behandlung mit Rozlytrek ist dauerhaft abzubrechen, wenn die Patienten die niedrigste reduzierte Dosis nicht vertragen.

Tabelle 1-32 Dosisreduktionsschema für Kinder und Jugendliche

Maßnahme	KOF von 1,11 m <sup>2</sup> bis 1,50 m <sup>2</sup> (einmal/Tag)	KOF ≥ 1,51 m <sup>2</sup> (einmal/Tag)
Empfohlene Dosis	400 mg	600 mg
Erste Dosisreduktion	300 mg	400 mg
Zweite Dosisreduktion	200 mg über 5 Tage pro Woche*	200 mg
*5 Tage pro Woche: Montag, Mittwoch, Freitag, Samstag und Sonntag		

Empfehlungen für Dosisanpassungen von Rozlytrek bei spezifischen Nebenwirkungen für Erwachsene und Kinder und Jugendliche sind in Tabelle 1-33 aufgelistet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-33 Empfohlene Dosisanpassungen von Rozlytrek bei Nebenwirkungen für Erwachsene und Kinder und Jugendliche

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad*</b>	<b>Dosisanpassung</b>
<b>Kongestive Herzinsuffizienz</b>	Symptomatisch bei leichter bis mäßiger Aktivität oder Anstrengung, einschließlich wenn eine Intervention indiziert ist (Grade 2 oder 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis</li> </ul>
	Schwer mit Symptomen in Ruhe, bei minimaler Aktivität oder Anstrengung oder wenn eine Intervention indiziert ist (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis oder Absetzen, wie klinisch angemessen</li> </ul>
<b>Kognitive Störungen</b>	Nicht tolerierbare, mäßige Veränderungen, die die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen (Grad 2, nicht tolerierbar)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1 oder Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, entsprechend der klinischen Notwendigkeit</li> </ul>
	Schwere Veränderungen, die die Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken (Grad 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1 oder Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis</li> </ul>
	Dringende Intervention für das Ereignis indiziert (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei anhaltenden, schweren oder nicht tolerierbaren Ereignissen Rozlytrek absetzen, wie klinisch angemessen</li> </ul>
<b>Hyperurikämie</b>	Symptomatisch oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapie mit Urat-senkenden Arzneimitteln einleiten</li> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Verbesserung der Anzeichen und Symptome</li> <li>• Wiederaufnahme von Rozlytrek mit gleicher oder reduzierter Dosis</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
<b>QT- Intervallverlängerung</b>	QTc 481 bis 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit gleicher Dosis</li> </ul>
	QTc größer als 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung des QTc-Intervalls auf Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher Dosis, wenn die für die QT-Verlängerung verantwortlichen Faktoren identifiziert und behoben sind</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis, wenn andere Faktoren, die für eine QT-Verlängerung verantwortlich sein können, <u>nicht</u> identifiziert wurden</li> </ul>
	Torsade de pointes; polymorphe ventrikuläre Tachykardie; Anzeichen/Symptome schwerwiegender Arrhythmie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
<b>Erhöhte Transaminasewerte</b>	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1 oder Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt</li> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen, falls ein Abklingen der Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen auftritt</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis bei wiederkehrenden Ereignissen von Grad 3, die innerhalb von 4 Wochen abklingen</li> </ul>
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1 oder Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt</li> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen, falls ein Abklingen der Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen auftritt</li> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen bei wiederkehrenden Ereignissen von Grad 4</li> </ul>
	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"> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen</li> </ul>
<b>Anämie oder Neutropenie</b>	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 2 oder Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, entsprechend der klinischen Notwendigkeit</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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