

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Entrectinib (ROZLYTREK®)

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	6
Tabelle 2-3 Mittlere inhibitorische Konzentration von Entrectinib gegenüber verschiedenen RTKs modifiziert nach (1)	7
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1 Chemische Struktur von Entrectinib.....	6
Abbildung 2-2 Wirkmechanismus von Entrectinib modifiziert nach (10).....	8
Abbildung 2-3 Optimierung der Struktur für eine verbesserte Überwindung der Blut-Hirnschranke (22).....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
AML	Akute myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
CRC	Kolorektal Karzinom (Colorectal cancer)
EPAR	European Public Assessment Report
EPAR-PI	EPAR-Produktinformationen
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung carcinoma)
NTRK	Neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase
NTRKf+	NTRK-fusionspositiv
P-gp	P-Glykoprotein
PZN	Pharmazentralnummer
ROS1	C-ROS Onkogen 1
RTK	Rezeptortyrosin-Kinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
Trk	Tropomyosin-Rezeptor-Kinase
ZNS	Zentralnervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Entrectinib
Handelsname:	ROZLYTREK®
ATC-Code:	L01EX14

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15393554	EU/1/20/1460/001	100 mg	30 Kapseln
15292830	EU/1/20/1460/002	200 mg	90 Kapseln

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

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

Die Summenformel von Entrectinib lautet $C_{31}H_{34}F_2N_6O_2$ (siehe Abbildung 2-1). Das Molekulargewicht beträgt 560,65 g/mol. Gemäß IUPAC-Nomenklatur handelt es sich bei Entrectinib um das Molekül N-[5-(3,5-Difluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)benzamid.

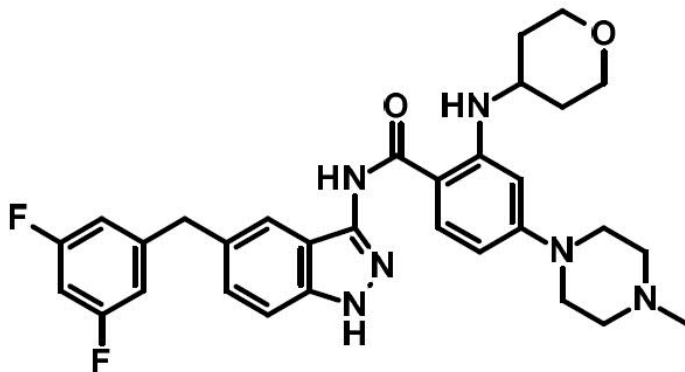


Abbildung 2-1 Chemische Struktur von Entrectinib

Dabei inhibiert Entrectinib Trk A/B/C, ROS1 und ALK bereits im niedrigen nanomolaren Bereich (siehe Tabelle 2-3 Mittlere inhibitorische Konzentration von Entrectinib gegenüber verschiedenen RTKs modifiziert nach Tabelle 2-3) (1)

Tabelle 2-3 Mittlere inhibitorische Konzentration von Entrectinib gegenüber verschiedenen RTKs modifiziert nach (1)

Fusionsprotein	IC₅₀ (nM)
TrkA	2
TrkB	0,6
TrkC	1,1
ROS1	7
ALK	19

C-ROS Onkogen 1 (ROS1)

Die RTK ROS1 wird vor allem in der Niere, dem Kleinhirn sowie dem Magen-Darm-Trakt exprimiert (1, 2). Über die physiologische Funktion von ROS1 ist bisher wenig bekannt (3). Analog zur Pathogenese der NTRK-Fusionsgene (siehe nächster Abschnitt), entstehen ROS1-Fusionsgene durch eine Fusion in ROS1, bei der das 3'-Ende des Gens, das für die Kinasedomäne kodiert, mit dem 5'-Ende eines anderen Gens fusioniert (2, 4). Es resultiert ein Fusionsgen, das zur Expression einer konstitutiv aktiven ROS1-Variante führt, die starkes onkogenes Potential hat. Wie das Fusionsprotein aktiviert wird, ist noch nicht aufgeklärt (3); man beobachtet aber eine Überaktivierung der PI3K-AKT-mTOR-, JAK-STAT- und RAS-RAF-MEK-ERK-Signalwege, die folglich Tumorentstehung, Tumorwachstum und -aufrechterhaltung fördert (5).

Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen (pan-Trk: TrkA, TrkB und TrkC)

Trk A/B/C steuern über verschiedene Signalwege das Überleben, die Proliferation und die Differenzierung von Zellen. Sie werden jeweils durch die neurotrophen Tyrosinrezeptorkinase-Gene NTRK 1/2/3 codiert (1, 6). Durch Genumlagerungen kann es zu Fusionsgenen mit anderen Genen kommen. NTRK-Fusionsgene sind starke Treibermutationen, die typischerweise zur Expression von chimären, konstitutiv aktiven, onkogenen RTKs führen (7). Die daraus resultierende konstitutive Aktivierung intrazellulärer Signalwege kann die Initiation der Tumorgenese und die Entstehung von NTRK-fusionspositiven (NTRKf+) soliden Tumoren bedingen (8).

Entrectinib bindet an die Kinasedomäne der RTKs und unterbricht dadurch die durch das onkogene Fusionsprotein dauerhaft aktivierte Signalübertragung. Als Folge wird die unkontrollierte Proliferation der Tumorzellen inhibiert und der programmierte Zelltod initiiert (vgl. Abbildung 2-2) (9).

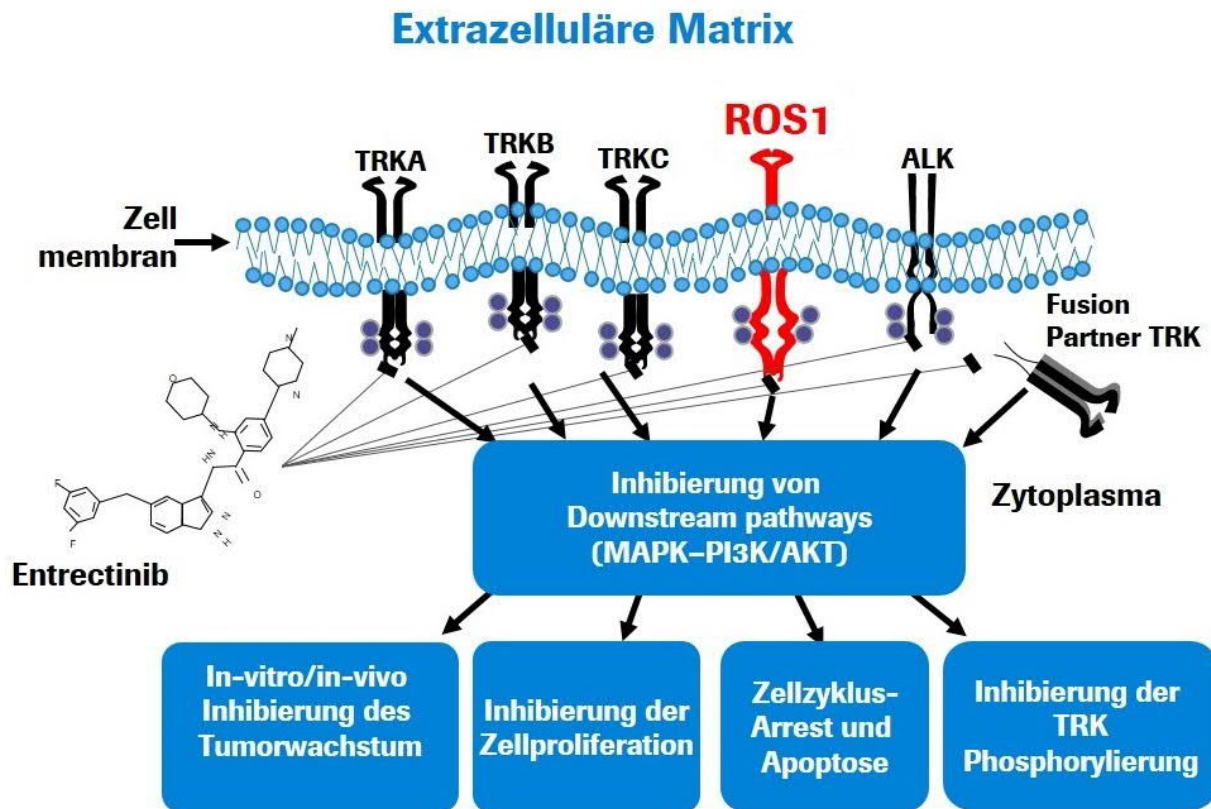


Abbildung 2-2 Wirkmechanismus von Entrectinib modifiziert nach (10)

Präklinische Daten

Entrectinib inhibiert die Proliferation verschiedener Krebszelllinien mit NTRK-, ROS1- und ALK-Fusionsgenen (9, 11, 12). Durch die starke anti-proliferative Wirkung führt eine Behandlung mit Entrectinib zu einem Tumorrückgang oder Verlangsamung des Tumorwachstums in einer Vielzahl von NTRK-, ROS1- und ALK-fusionspositiven Tumormodellen unabhängig von deren Histologie, wie beispielsweise Sarkomen, Kopf- und Hals-Karzinomen (Head and neck carcinoma), nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (Non-small cell lung carcinoma; NSCLC), kolorektalen Karzinomen (Colorectal cancer; CRC), akuter myeloischer Leukämie (Acute myeloid leukemia; AML) und Gliomen (13, 14).

Resistenzmechanismen

Die Wirksamkeit von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) kann durch verschiedene Mechanismen umgangen werden. Bei Fusions-positiven Tumoren stellen dies vor allem erworbene on-target Resistenzen dar. Beispielhaft betrifft dies erworbene Mutationen in der Kinasedomäne, wie ROS1^{G2032R} und ROS1^{D2033N} bei ROS1-positiven Tumoren und TRKA^{G595R} sowie TRKC^{G623R} bei NTRK1-, respektive NTRK3-f+ Tumoren (15–18). So zeigen circa ein Drittel von ROS1-positiven Patienten nach Progress auf eine Crizotinib-Therapie eine ROS1^{G2032R} Mutation und weitere 5% eine ROS1^{D2033N} Substitution, die die Kinasedomäne betreffen (19, 18).

Zentralnervensystem-Aktivität von Entrectinib

Entrectinib hat neben der systemischen Wirksamkeit auch nachgewiesene Aktivität im Zentralnervensystem (ZNS) (10, 20, 21). Die Substanz wurde in ihrer Entwicklung dahingehend optimiert, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden sowie ein schwaches Substrat des Efflux-Transporters P-Glykoprotein (P-gp) zu sein (12, 22) (Abbildung 2-3).

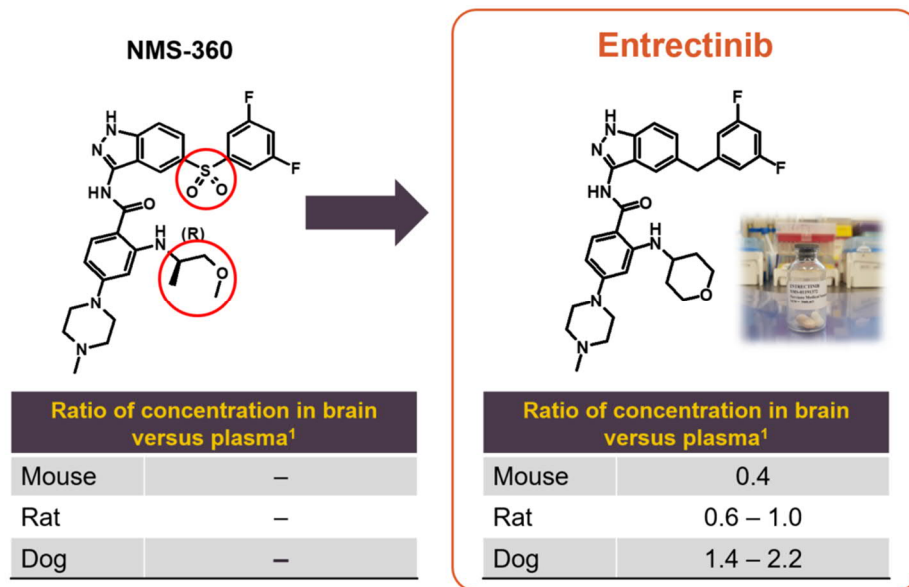


Abbildung 2-3 Optimierung der Struktur für eine verbesserte Überwindung der Blut-Hirnschranke (22).

NMS-360 bezeichnet die Vorstufe von Entrectinib in seiner chemischen Entwicklung.

So passiert Entrectinib die Blut-Hirn-Schranke und wird im Gegensatz zu anderen Therapieoptionen nicht durch die aktiven Eliminierungsprozesse des Gehirns ausgeschleust. Dadurch liegt Entrectinib in ausreichender Konzentration im ZNS vor und kann dort seine Wirksamkeit entfalten (12, 22, 23). Dies wurde in verschiedenen Tiermodellen durch ein hohes Hirn-Blut-Konzentrationsverhältnis belegt und kann neben der Wirksamkeit bei bereits vorliegender ZNS-Metastasierung auch eine protektive Wirkung von Entrectinib auf das ZNS haben (22).

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 (siehe Modul 4A und B) (13, 14, 24, 20).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	nein	31.07.2020	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<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"> • 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). <p><u>Abschnitt 4.4:</u> <u>Wirksamkeit bei unterschiedlichen Tumorarten</u></p> <p>Der Nutzen von Rozlytrek wurde in einarmigen Studien unter Einbeziehung einer relativ kleinen Stichprobe von Patienten nachgewiesen, deren Tumoren eine NTRK-Genfusion aufwiesen. Positive Wirkungen von Rozlytrek wurden basierend auf der Gesamtansprechrate und der Ansprechdauer bei einer begrenzten Anzahl an Tumorarten gezeigt. Die Wirkung kann sowohl in Abhängigkeit von Tumorart als auch von weiteren genomischen Veränderungen quantitativ unterschiedlich sein (siehe Abschnitt 5.1). 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>	nein	31.07.2020	B
---	------	------------	---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[...] 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. [...]			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet wurden aus den Zulassungsunterlagen für Entrectinib (ROZLYTREK®) übernommen (25).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Entrectinib wurden Ergebnisse präklinischer und klinischer Studien von Roche herangezogen, die im European Public Assessment Report (EPAR) dokumentiert sind, und diese durch eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE ergänzt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Liu D, Offin M, Harnicar S, Li BT, Drilon A: Entrectinib, An orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of NTRK, ROS1, and ALK fusion-positive solid tumors. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14:1247–52.
2. 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.
3. Davies KD, Doebele RC: Molecular pathways, ROS1 fusion proteins in cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(15):4040–5.
4. Charest A, Lane K, McMahon K, Park J, Preisinger E, Conroy H et al.: Fusion of FIG to the receptor tyrosine kinase ROS in a glioblastoma with an interstitial del(6)(q21q21). *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 37(1):58–71.
5. Chan JL, Lai M, Wang LH: Effect of dimerization on signal transduction and biological function of oncogenic Ros, insulin, and insulin-like growth factor I receptors. *J Biol Chem* 1997; 272(1):146–53.
6. Huang EJ, Reichardt LF: Neurotrophins, Roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:677–736.
7. Tognon C, Garnett M, Kenward E, Kay R, Morrison K, Sorensen PH: The chimeric protein tyrosine kinase ETV6-NTRK3 requires both Ras-Erk1/2 and PI3-kinase-Akt signaling for fibroblast transformation. *Cancer Res* 2001; 61(24):8909–16.
8. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C: The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun* 2014; 5:4846.

9. Ardini E, Menichincheri M, Banfi P, Bosotti R, Ponti C de, Pulci R et al.: Entrectinib, a Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor with Activity in Multiple Molecularly Defined Cancer Indications. *Mol Cancer Ther* 2016; 15(4):628–39.
10. 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.
11. Li G, Kim ST, Kim K-M, Lee J, Russo M, Misale S et al.: Abstract A173, Potent anti-tumor activity of entrectinib in patient-derived models harboring oncogenic gene rearrangements of NTRKs. *Mol Cancer Ther* 2015; 14(12 Supplement 2):A173-A173.
12. 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.
13. Ardini E, Menichincheri M, Ponti C de, Amboldi N, Saccardo MB, Texido G et al.: Abstract A243, Characterization of NMS-E628, a small molecule inhibitor of anaplastic lymphoma kinase with antitumor efficacy in ALK-dependent lymphoma and non-small cell lung cancer models. *Mol Cancer Ther* 2009; 8(Supplement 1):A244-A244.
14. Cook PJ, Thomas R, Kannan R, Leon ES de, Drilon A, Rosenblum MK et al.: Somatic chromosomal engineering identifies BCAN-NTRK1 as a potent glioma driver and therapeutic target. *Nat Commun* 2017; 8:15987.
15. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A: NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(12):731–47.
16. Awad MM, Katayama R, McTigue M, Liu W, Deng Y-L, Brooun A et al.: Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. *N Engl J Med* 2013; 368(25):2395–401.
17. Song A, Kim TM, Kim D-W, Kim S, Keam B, Lee S-H et al.: Molecular Changes Associated with Acquired Resistance to Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21(10):2379–87.
18. 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.
19. Drilon A, Somwar R, Wagner JP, Vellore NA, Eide CA, Zabriskie MS et al.: A Novel Crizotinib-Resistant Solvent-Front Mutation Responsive to Cabozantinib Therapy in a Patient with ROS1-Rearranged Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22(10):2351–8.
20. Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, Liu SV, Chawla SP, Tosi D et al.: LBA4 Efficacy 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).
21. 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.
22. 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.
 23. Katayama R, Sakashita T, Yanagitani N, Ninomiya H, Horiike A, Friboulet L et al.: P-glycoprotein Mediates Ceritinib Resistance in Anaplastic Lymphoma Kinase-rearranged Non-small Cell Lung Cancer. *EBioMedicine* 2016; 3:54–66.
 24. Patel MR, Bauer TM, Liu SV, Drilon AE, Wheler JJ, Shaw AT et al.: STARTRK1, Phase 1/2a study of entrectinib, an oral PanTrk, ROS1, and ALK inhibitor, in patients with advanced solid tumors with relevant molecular alterations. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 33(15).
 25. Roche Registration GmbH: Fachinformation: Entrectinib, Stand Juli 2020.