

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Entrectinib (ROZLYTREK®)

Roche Pharma AG

Modul 3 B

NTRK-fusionspositive NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
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.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	67
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	76
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	82
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	96
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	97
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	102
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	102
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	103
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) der soliden Tumoren, nach Lokalisation und Geschlecht, der Jahre 2014 – 2016, in Deutschland (Datenstand 17.12.2019)	31
Tabelle 3-2: 5-Jahres-Prävalenz (je 100.000 Einwohner) der soliden Tumoren*, nach Geschlecht und Altersgruppe, der Jahre 2014 – 2016, in Deutschland (Datenstand 17.12.2019)	32
Tabelle 3-3: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen für Krebsneuerkrankungen insgesamt (C00-C97 ohne C44)	33
Tabelle 3-4: Inzidenz der soliden Tumoren* (je 100.000 Einwohner), nach Altersgruppe und Geschlecht, der Jahre 2014-2016, in Deutschland (Datenstand 17.12.2019)	34
Tabelle 3-5: Mortalität der Patienten mit soliden Tumoren* (je 100.000 Einwohner), nach Geschlecht und Altersgruppe, der Jahre 2014 – 2016, in Deutschland (Datenstand 17.12.2019)	35
Tabelle 3-6: Verwendete Studien zur Abschätzung der Patienten mit Zweitlinientherapie.....	39
Tabelle 3-7: Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Anteil und Anzahl der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten, nach Lokalisation, in 2020	40
Tabelle 3-8: Studien zu Profilanalysen von NTRK-Fusionen bei soliden Tumoren	41
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet im Jahr 2020 (plausibelster Wert)	43
Tabelle 3-10: Verwendete Parameter zur Bildung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation	44
Tabelle 3-11: Resultierende Unsicherheitsspanne der Patienten im Anwendungsgebiet.....	44
Tabelle 3-12: Einfluss verwendeter Annahmen/Parameter auf die errechnete Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-13: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation der Jahre 2020 bis 2025.....	46
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	47
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Entrectinib in Frage kommen, Prognose für 2020	49
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	50
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	73
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	75
Tabelle 3-23: 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).....	76
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	76
Tabelle 3-25 Empfohlene Dosierung bei Kindern und Jugendlichen	83
Tabelle 3-26 Dosisreduktionsschema für erwachsene Patienten	84
Tabelle 3-27 Dosisreduktionsschema für Kinder und Jugendliche.....	84
Tabelle 3-28 Empfohlene Dosisanpassungen von Rozlytrek bei Nebenwirkungen für Erwachsene und Kinder und Jugendliche.....	84
Tabelle 3-29 Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken.....	97
Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1 Weiterentwicklung der molekularen Tumorklassifikation am Beispiel von Lungenkarzinomen nach (8) Abkürzungen: MSK-Impact: Memorial Sloan Kettering (Integriertes Mutationsprofiling behandelbarer Krebsmutationen); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; UMD: keine behandelbare Mutation	14
Abbildung 3-2 Tumorentitäten bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, bei denen NTRK-Fusionen beschrieben wurden (3, 2).....	17
Abbildung 3-3 Schematische TrkA/B/C-Signaltransduktion modifiziert nach (38).....	18
Abbildung 3-4: Historische Entwicklung der Mortalität (je 100.000 Einwohner) der Patienten mit soliden Tumoren, nach Geschlecht, in Deutschland.	36
Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells	37
Abbildung 3-6: Registrierte (1999-2016, durchgezogenen Linien) und prognostizierte (2017-2025, gestrichelte Linien) Sterbefälle infolge solider Tumoren, nach Geschlecht (Frauen rot, Männer blau).	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	anaplastische Lymphomkinase
BDNF	Wachstumsfaktor Brain-derived neurotrophic factor
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase
CCI	Charlson Comorbidity Index
CMN	congenitales mesoblastisches Nephrom
CRC	kolorektales Karzinom (Colorectal cancer)
CT	Computertomographie
CUP	Krebs mit unbekanntem Primärtumor (Cancer of unknown primary)
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
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
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
HCC	Hepatozelluläres Karzinom

HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2)
IHC	Immunhistochemie
IFS	infantiles Fibrosarkom
IU	International Unit
MASC	Brustdrüsenanalogen sekretorisches Karzinom (Mammary analogue secretory carcinoma)
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGF	Nervenwachstumsfaktor (Nerve growth factor)
NGS	Next Generation Sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
NT	Neurotrophin
NTRK	Neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase
NTRKf+	NTRK-fusionspositiv
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase chain reaction)
PD-L1	Programmed death ligand 1
P-gp	P-Glykoprotein
RCT	randomisierte, kontrollierte klinische Studien (Randomised controlled trial)
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-Ros Oncogene 1
RTK	Rezeptortyrosin-Kinasen
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small cell lung cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
SRS	stereotaktische Radiochirurgie (Stereotactic radiosurgery)
STS	Soft Tissue Sarcoma
TMB	Tumormutationslast
Trk	Tropomyosin-Rezeptor-Kinase
TRM	Tumorregister München

UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale contre le Cancer)
WBRT	Gesamthirnstrahlentherapie (Whole brain radiation therapy)
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
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 zu bewertende Anwendungsgebiet lautet: „Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher 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).“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für dieses Anwendungsgebiet ist:

- 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.

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 28. August 2019 hat ein Beratungsgespräch beim G-BA stattgefunden (2019-B-141) (1).

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 neurotropher 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).“.

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.

Derzeit ist neben Enrectinib (Rozlytrek®) nur Larotrectinib (Viktrakvi®) für die Behandlung von NTRK-fusionspositiven (NTRKf+) soliden Tumoren zugelassen (2). 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.

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 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 (3–5).

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

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.

Als Quelle für den oben genannten Abschnitt wurden die Niederschriften aus den Beratungsgesprächen durch den G-BA herangezogen (1). Zur Darstellung der Versorgungsrealität wurden exemplarisch Daten aus dem Nieren-, Darm- und Lungenkrebsregister herangezogen (3–5). Weitere Recherchen wurden nicht durchgeführt.

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 NTRK-fusionspositiven soliden Tumoren, 2019-B-141; 28.08.2019.
2. European Medicines Agency: Assessment report VITRAKVI, International non-proprietary name: larotrectinib Procedure No. EMEA/H/C/004919/0000; 25.07.2019; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitrakvi-epar-public-assessment-report_en.pdf; [aufgerufen 03.02.2020].
3. iOMEDICO AG: Tumor Registry Advanced Renal Cell Carcinoma RCC Registry; Datenschnitt vom 15.05.2018.
4. iOMEDICO AG: Tumorregister Kolorektales Karzinom, Auswertung August 2016; Datenstand 31.03.2016.
5. 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].

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.

Zusammenfassung

NTRKf+ solide Tumore wurden in mehr als 20 verschiedenen Tumortypen beschrieben (1–4). Sie bilden eine genetische, histologieunabhängige Entität und sind gekennzeichnet durch pathologische Genfusionen von Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen (Trk), die sogenannten NTRK-Fusionen. Die NTRK-Fusionen sind onkogene Treibermutationen und induzieren bei unterschiedlichen soliden und auch hämatologischen Tumoren die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen. NTRK-Fusionen treten über die Tumorentitäten hinweg nicht gemeinsam mit anderen medikamentös adressierbaren Alterationen oder weiteren onkogenen Treibern auf.

NTRKf+ solide Tumore sind sehr selten und ihr natürlicher Verlauf ist nur punktuell in der Literatur beschrieben. Es gibt Hinweise darauf, dass Genfusionen in NTRK mit einem signifikant verkürzten Gesamtüberleben einhergehen (5, 6). Der Nachweis der Treibermutation erfolgt mittels Immunhistochemie (ICH) gefolgt von Next Generation Sequencing (NGS).

Zielgerichtete Therapien wie Entrectinib sind erst seit kurzem verfügbar. Zuvor wurden Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren mit nicht-zielgerichteten Standardtherapien behandelt.

Histologieunabhängige Onkologie

Krankhafte genetische Veränderungen (Alterationen) spielen eine zentrale Rolle in der Entstehung und dem Verlauf onkologischer Erkrankungen. Die Zahl identifizierter, krankheitsrelevanter Alterationen nimmt stetig zu.

Einige dieser Alterationen bilden einen Ansatzpunkt für zielgerichtete Therapien (siehe Abbildung 3-1). Diese Erkenntnis führt zu einer genaueren Beschreibung der Erkrankung „Krebs“. So spaltet sich das Krankheitsbild heute in eine Vielzahl verschiedener Erkrankungen auf, das nach individuellen Merkmalen beurteilt und therapiert wird (7).

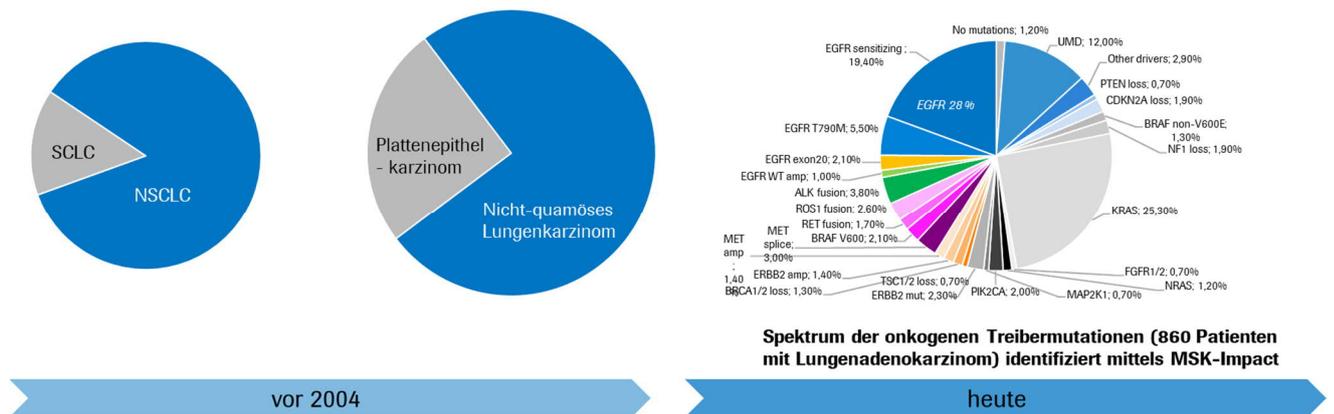


Abbildung 3-1 Weiterentwicklung der molekularen Tumorklassifikation am Beispiel von Lungenkarzinomen nach (8)

Abkürzungen: MSK-Impact: Memorial Sloan Kettering (Integriertes Mutationsprofilung behandelbarer Krebsmutationen); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; UMD: keine behandelbare Mutation

Möglich gemacht haben diesen Fortschritt Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der molekularen Tumordiagnostik, wie das NGS. Dieses ist ein neues Hochdurchsatz-Verfahren zur Analyse von DNA-Sequenzen (7), dessen Stärke vor allem in der Schnelligkeit der Analyse liegt.

Neben der genaueren Kenntnis von genetischen Alterationen innerhalb einer Tumorentität, die klassischerweise durch die Lokalisation des Primärtumors festgelegt wird, beobachtet man auch Alterationen, die über Indikationen hinweg auftreten und als onkogener Treiber wirken. So können ein Tumor des Magens und der Brust mit der gleichen Treibermutation mehr therapeutisch relevante Gemeinsamkeiten haben als zwei Brusttumore ohne die gleiche Treibermutation (2). Diese Feststellung ist die Basis der histologieunabhängigen Onkologie.

Die beschriebenen Entwicklungen haben Auswirkungen auf die Art und Weise wie klinische Studien durchgeführt werden und wie Medizin praktiziert wird.

Der in der klinischen Entwicklung traditionell verfolgte Ansatz randomisierter, kontrollierter Studien (Randomised controlled trial, RCT) zur Untersuchung der Wirksamkeit von Krebstherapien lässt sich bei den neuen, histologieunabhängigen Therapiestrategien schwer umsetzen (9, 10). Diese personalisierten Therapieansätze stehen für gut charakterisierte Patientengruppen zur Verfügung, die in Bezug auf ein genetisches Merkmal homogen sind, aber bei anderen Merkmalen, wie Tumorhistologie oder Therapielinie, heterogen sein können.

Bei der klinischen Entwicklung von Entrectinib kommt die Seltenheit der NTRK-Fusionen erschwerend hinzu. Bei den sehr kleinen Patientengruppen stoßen konventionelle Studiendesigns an ihre Grenzen. In diesen Indikationen mit einer sehr niedrigen Prävalenz - wie den NTRKf+ soliden Tumoren - müssen sehr viele Patienten gescreent werden, um die für tumorspezifische RCTs benötigte Fallzahl zu erreichen. Allein die Screeningphase für

entsprechende RCTs würde mehrere Jahrzehnte in Anspruch nehmen, daher bedarf es neuartiger Studienansätze (11).

In diesen Fällen eignen sich sogenannte Basket-Studien, bei denen Patienten mit Tumoren gleicher genetischer Merkmale aber unterschiedlicher Tumor-Primärlokalisationen oder Histologien zusammengefasst werden und die Wirkdauer und Wirkintensität einer zielgerichteten Therapie in dem so definierten Patientenkollektiv dokumentiert und beschrieben werden (12). In solchen Ansätzen werden auch Patienten verschiedener Therapielinien in eine Studie eingeschlossen. Die Wahl einer Vergleichstherapie ist bei diesen Studiendesigns schwer. Prinzipiell stellt nur die Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes oder der Verzicht auf einen Vergleichsarm eine sinnvolle Wahl dar. Daher gibt es oft keine vergleichende Evidenz in diesen begrenzten Patientenpopulationen, aber es ist möglich die Patienten in einer angemessenen Zeit in die Studie einzuschließen. Dieses Vorgehen stellt sicher, dass den Patienten personalisierte therapeutische Innovationen in einem vertretbaren Zeitraum zur Verfügung gestellt werden. Zudem ermöglicht es, mit dem sich extrem rasch entwickelnden Erkenntnisstand und -fortschritt für betroffene Patienten mithalten zu können.

Auch die Therapie onkologischer Erkrankungen hat sich in den letzten Jahren stark gewandelt: Obwohl zytotoxische Chemotherapien weiterhin eine wichtige Therapiesäule in der Tumorbehandlung sind, spielen Krebsimmuntherapien und zielgerichtete Therapien eine immer größere Rolle (13). So wurden zwischen 2004 und 2014 über 40 zielgerichtete Arzneimittel durch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (U.S. Food and Drug Administration) zugelassen. Im gleichen Zeitraum traf das nur für zehn Chemotherapien zu (13, 14).

Bisher erfolgten die Zulassungen von zielgerichteten Therapien Indikations-gebunden, selbst wenn aus frühen Studienphasen oder Basket-Studien eine histologie-übergreifende Wirksamkeit bekannt war. Diese Indikationserweiterungen erfolgten erst zeitverzögert, wie am Beispiel der BRAF (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase)- und MEK (Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase)-Inhibitoren gut ersichtlich ist (15, 16). Dieses Vorgehen verzögerte die Verfügbarkeit der Medikamente für die betroffenen Patienten.

Um Patienten eine personalisierte Therapie bieten zu können, sind an den renommierten Tumorzentren in Deutschland sogenannte molekulare Tumorboards entstanden. Bestimmten Patientengruppen, meist junge Patienten oder Patienten mit seltenen Tumoren, wird heute schon eine frühzeitige und breite molekulare Diagnostik angeboten. Im Fall einer therapierbaren genetischen Alteration wird sich nicht wie bisher strikt an der Lokalisation und der Histologie des Primärtumors orientiert, sondern ein histologieunabhängiger Weg beschritten, bei dem die genetischen Merkmale des Tumors die Therapieentscheidung leiten und nicht allein die histopathologischen Merkmale (17).

Dass dieses Vorgehen zu besseren Therapieoutcomes führen kann, wurde in einigen Studien bestätigt (18, 19). In der IMPACT-Studie wurden Patienten nach Versagen der Standardtherapie mittels eines breiten NGS-Panels getestet, das über die bekannten genetischen Alterationen der einzelnen Tumorentitäten hinausging (18). Wurde bei den Patienten eine therapiebare Alteration festgestellt und diese mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

behandelt, erreichten die Patienten ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben als Patienten mit einer zielgerichtet behandelbaren Treibermutation, die keine zielgerichtete Therapie erhielten (medianes Gesamtüberleben nicht erreicht vs. 6,1 Monate; $p = 0,0027$). Die Therapieentscheidung fällt der jeweils behandelnde Arzt. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einer weiteren histologieunabhängigen Studie mit Patienten mit einer zielgerichtet behandelbaren Treibermutation gezeigt. Das Gesamtüberleben nach einer zielgerichteten Therapie war signifikant länger als nach einer Therapie die nicht gegen die Treibermutation gerichtet war (13,4 vs. 9,0 Monate; $p = 0,017$) (19).

NTRK-Genfusionen stellen solche histologieunabhängigen genetischen Merkmale von Tumoren dar, welche im Weiteren als NTRKf+ Tumore bezeichnet werden. Die NTRK-Genfusionen induzieren bei unterschiedlichen soliden und auch hämatologischen Tumoren die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen (1).

NTRKf+ solide Tumoren

Epidemiologie und Vorkommen

NTRK-Fusionen treten sehr selten auf: Nur circa 0,2 – 0,4 % aller soliden Tumoren sind NTRKf+ (siehe auch 3.2.3). Zudem sind NTRK-Fusionen nicht auf einzelne Tumorentitäten beschränkt (20, 4, 21, 22). So wurden NTRKf+ Tumore bereits in mehr als 20 verschiedenen Histologien beschrieben (1, 4, 2, 3). Entsprechend der Prävalenz von NTRKf+ soliden Tumoren im Erwachsenenalter kann man zwei Gruppen unterscheiden: Bei prinzipiell häufig vorkommenden Tumorentitäten wie dem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, Non-small cell lung cancer) oder dem kolorektalen Karzinom (CRC, Colorectal cancer) beobachtet man eine niedrige Prävalenz (23, 24), wohingegen bei einigen seltenen Tumoren wie dem sekretorischen Mammakarzinom (25–27) oder einer Art von Speicheldrüsenkarzinom (Mammary analogue secretory carcinoma, MASC) NTRK-Fusionen als pathognomonisch gelten (28, 29).

Auch bei pädiatrischen Patienten wurden NTRK-Fusionen als onkogene Treibermutationen beschrieben. Hierzu zählen Tumoren wie das infantile Fibrosarkom (IFS) (30–32), das kongenitale mesoblastische Nephrom (CMN) (33) sowie das hochgradige Gliom des Kindesalters (bei Kindern < 3 Jahren Lebensalter) (34) (siehe Abbildung 3-2).

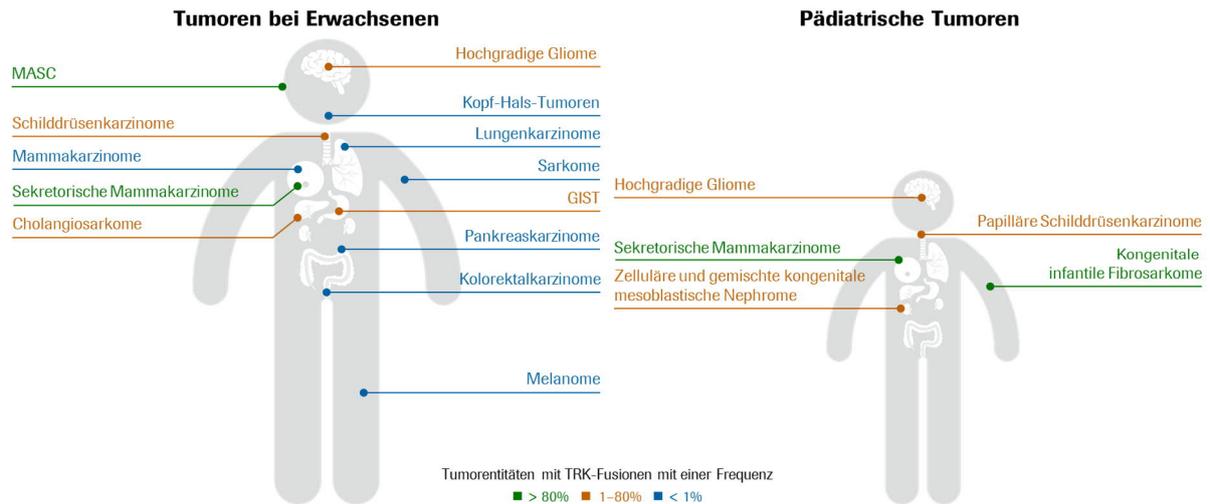


Abbildung 3-2 Tumorentitäten bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, bei denen NTRK-Fusionen beschrieben wurden (3, 2)

Durch die Seltenheit und Heterogenität des Auftretens der NTRKf+ Tumore wurden die meisten soliden Tumore bisher nicht auf diese Genfusion getestet. Eine breite molekulardiagnostische Testung, die über bekannte, therapierbare genetische Alterationen hinausgeht, ist außerhalb von akademischen Projekten nicht etabliert. Die Konstellation aus der Seltenheit der Erkrankung und der mangelnden Testung auf NTRK-Fusionen, wegen bisher fehlender Therapiekonsequenz, erschwert die Bestimmung der Häufigkeit von NTRK-Fusionen.

Pathogenese

Rezeptortyrosin-Kinasen (RTK) befinden sich in der Zellmembran und besitzen eine extramembranäre Domäne zur Bindung von Liganden, eine Transmembranregion sowie eine intrazelluläre Kinasedomäne. Ligandenbindung an die extrazelluläre Komponente führt üblicherweise zur Dimerisierung und Autophosphorylierung des Rezeptors, wodurch intrazelluläre Signalkaskaden ausgelöst werden. Diese Signalwege haben Einfluss auf das Zellüberleben und die Zellproliferation. Physiologisch ist die RTK-Aktivität daher streng reguliert (35).

Die drei Isoformen der Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen TrkA, TrkB und TrkC gehören zu einer Gruppe von RTKs, die im gesunden Gewebe die Differenzierung, das Wachstum und Überleben von peripheren und zentralen Neuronen sowie die synaptische Plastizität regulieren (36). Neben dem Nervensystem werden Trks auch in nicht-neuronalen Geweben oder Zelltypen, wie Lunge, Knochen, Bauchspeicheldrüse und Monozyten, exprimiert (37).

Zwischen den extrazellulären Domänen der Trk-Isoformen bestehen große strukturelle Ähnlichkeiten (3). Die Liganden-abhängige Aktivierung der Trks erfolgt durch verschiedene Neurotrophine mit unterschiedlicher Affinität zu den einzelnen Trks: Primäre aktivierende Liganden sind der Nervenwachstumsfaktor (NGF, Nerve growth factor), Wachstumsfaktor

BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), Neurotrophin (NT)-3, NT-4/5 und NT-6 (38, 37). Eine Aktivierung der Trk resultiert in der Homodimerisierung und Autophosphorylierung der intrazellulären Kinasedomäne. Diese dient als Bindungspartner für Proteine (SHC1, PLC γ , and GAB1), die nachgeschaltete Signalkaskaden, wie den RAS–RAF–MEK–ERK, PI3K–AKT–mTOR und den PLC γ –PKC-Signalweg, aktivieren (siehe Abbildung 3-3). Über diese Signalwege werden Überleben, Proliferation und Differenzierung der Zellen gesteuert (39, 40).

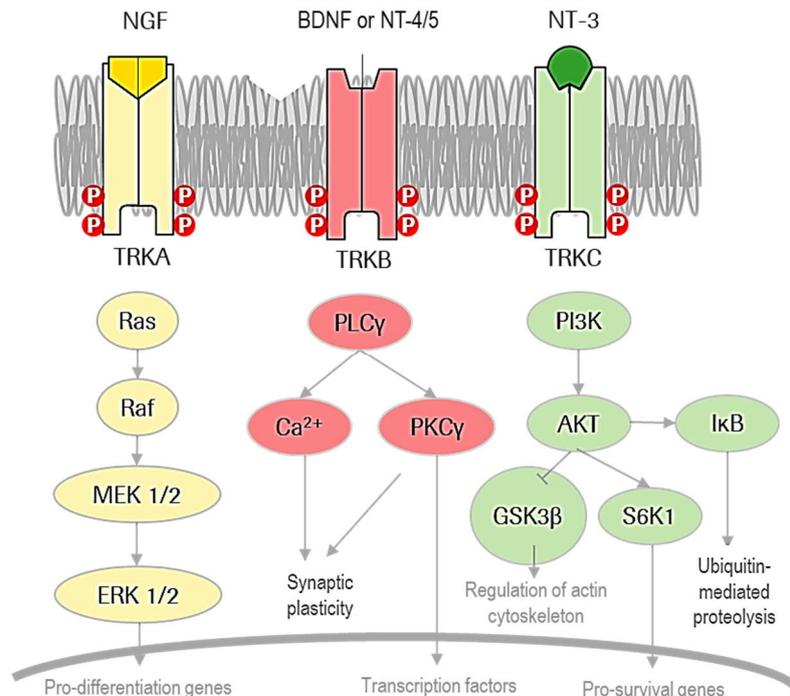


Abbildung 3-3 Schematische TrkA/B/C-Signaltransduktion modifiziert nach (38)

Durch Translokationen, überwiegend in-frame Genfusionen, können in den genannten Genen onkogene Fusionsproteine entstehen. Diese onkogenen Fusionsproteine weisen eine ligandenunabhängige, konstitutive (d.h. dauerhafte) Aktivierung der Kinasedomäne auf. Durch die daraus resultierende Überaktivierung des nachgeschalteten Signalwegs kann es zu einer ungebremsten Zellproliferation kommen. Am häufigsten beobachtet man NTRK-Fusionen, bei denen das 3'-Ende des Gens NTRK1, NTRK2 oder NTRK3, das für die Kinasedomäne kodiert, mit dem 5'-Ende eines anderen Gens fusioniert. Es entsteht ein Fusionsgen, das zur Expression einer konstitutiv aktiven, onkogenen RTK führt (41).

Zudem treten NTRK-Fusionen meist ohne weitere Treibermutationen wie zum Beispiel ALK (anaplastische Lymphomkinase), ROS1 (C-Ros Oncogene 1), HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2), BRAF oder EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) auf (42). Eine Analyse von mehr als 165.000 Tumorproben zeigte, dass NTRK-Genfusionen nicht gemeinsam mit anderen medikamentös adressierbaren Alterationen oder weiteren onkogenen Treibern auftreten (43). Die Tumormutationslast (Tumor mutational burden, TMB) ist bei NTRK-f+ gegenüber -fusionsnegativen soliden Tumoren vergleichbar, mit

erkrankungsspezifischen Ausnahmen: Die mediane TMB ist bei NTRKf+ kolorektalem Karzinom (CRC, Colorectal cancer) (26,1 mut/Mb) höher als bei NTRK-fusionsnegativen CRC (3,8 mut/Mb). Dies ist konsistent mit der Anreicherung von MSI-H (hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität) in NTRKf+-CRC Proben (43).

Bisher wurden NTRK-Fusionen in mehr als 20 verschiedenen Tumorentitäten beschrieben, bei denen unterschiedliche Fusionspartner für NTRK identifiziert wurden (1–4, 23). Die entstandenen Fusionsproteine finden sich als Treibermutationen in verschiedensten soliden Tumoren bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten (siehe Abbildung 3-2) (23, 25, 28, 34, 44–49).

Risikofaktoren

Spezifische Risikofaktoren für das Entstehen eines NTRKf+ soliden Tumors sind bisher nicht bekannt. Bei Patienten im Erwachsenenalter können hypothetisch für solide Tumoren beschriebene, allgemeine Risikofaktoren wie fortgeschrittenes Lebensalter, Tumorerkrankungen in der Familienanamnese, chronische Infektionen (z.B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen oder chronische virale Infektionen), Tabak- und Alkoholkonsum oder UV-Strahlung von Bedeutung sein .

Beschreibung der Erkrankung und ihres Verlaufs

Symptomatik

Patienten mit metastasierten soliden Tumoren in einer palliativen Therapiesituation leiden häufig unter Fatigue, Schmerzen, fehlender Kraft/Energie, Schwäche, Appetitverlust, Nervosität, ungewollter Gewichtsabnahme, trockenem Mund, depressiver Stimmung, Obstipation, Grübeln/sich sorgen, Schlaflosigkeit, Atemnot, Übelkeit, Angst, Reizbarkeit, Völlegefühl, Husten, kognitiven Symptomen, schnellem Sättigungsgefühl, Änderungen des Geschmacks, Stomatitis, Erbrechen und Benommenheit (51).

Die Symptome von Patienten mit Fernmetastasen sind überwiegend unabhängig von der Lokalisation und Histologie des Primärtumors (51). Sie können sowohl durch den Primärtumor als auch durch Metastasen hervorgerufen werden und sind zum großen Teil durch deren Größe und Ausbreitung bedingt.

So basiert die Anwendung des European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) als validiertes Testinstrument für die Erhebung von Lebensqualität bei onkologischen Patienten darauf, dass die Symptome onkologischer Patienten sich im palliativen Stadium unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors ähneln. Die abgefragten Symptome umfassen hier Atemnot, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen sowie Obstipation (52).

Auch Patienten mit lokal-fortgeschrittenen und/oder nicht operablen Tumoren leiden unter den Symptomen ihrer Erkrankung. Diese können denen von Patienten im metastasierten Stadium

ähneln und zudem durch lokale Komplikationen des Primärtumors ausgelöst sein. Zu den lokalen Symptomen gehören chronische Wunden mit der Gefahr von Infektionen, Nerven- und Gefäßkompression mit resultierenden neurologischen Ausfällen (sensorische Ausfälle und motorische Ausfälle) und Ödemen oder Minderversorgung von Gewebe, Einwachsen des Tumors in Gefäße mit resultierenden Thrombosen, die sich ablösen und zu Embolien führen können, und Schmerzen sowie Bewegungseinschränkungen (53).

Die Symptommhäufigkeit und -intensität nimmt im Verlauf der Erkrankung zu (51). Ein wesentliches Ziel der palliativen Tumorthherapie besteht daher in der Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums, um die Beschwerden der Patienten zu lindern oder deren Auftreten hinauszuzögern (54). Ein Therapieansprechen ist Voraussetzung, um Einfluss auf das Tumorwachstum nehmen zu können. Die deutsche S3-Leitlinie zur Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung weist mehrfach darauf hin, dass bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen Störungen vitaler Funktionen auftreten können, die eine akute Behandlung notwendig machen (55). Solche Situationen sollten für betroffene Patienten durch eine adäquate, möglichst lang wirksame Therapie bestenfalls vermieden, mindestens aber verringert oder zeitlich verzögert werden.

Die hier dargestellten Aussagen zur Symptomatik und Krankheitsverlauf basieren auf Daten zu Patienten mit soliden Tumoren, nicht NTRKf+ soliden Tumoren im Speziellen. Spezifische Daten für Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren fehlen derzeit.

Prognose

Es gibt Hinweise darauf, dass Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren eine schlechtere Prognose aufweisen als Patienten ohne NTRK-Fusion. Bisher werden diese Daten nur durch Ergebnisse einzelner Tumortypen gestützt: NTRKf+ Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom haben ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben als Patienten ohne NTRK-Fusion (5). Patienten mit metastasiertem CRC, die eine ALK-, ROS1- oder NTRK-Alteration aufweisen, haben ebenfalls ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben als Patienten ohne diese Genalteration (15,6 Monate vs. 33,7 Monate; $p = < 0,01$) (6).

Dagegen ist beim sekretorischen Mammakarzinom, das durch eine Genfusion von NTRK3 und dem ETV6-Gen, das für einen Transkriptionsfaktor kodiert, charakterisiert ist (ETV6-NTRK3), ein im Vergleich zu anderen Brustkrebstypen vorteilhafter Verlauf beschrieben (56, 57).

Verlauf der Erkrankung

Generell ist die Prognose von Patienten nach Ausschöpfen der Standardtherapien schlecht. Klinische Krebsregister zeigen über verschiedene onkologische Entitäten gemittelt, dass circa 40 % der Patienten keine Zweitlinientherapie erhalten (58–65). In der palliativen Therapiesituation ist dies vor allem durch das Versterben des Patienten während oder nach der Erstlinientherapie zu erklären. Zudem ist die Wirksamkeit von Zweitlinientherapie und weiteren Therapielinien mit Ansprechraten unter 30 % mit einer medianen Dauer des Therapieansprechens von unter zehn Monaten oft eingeschränkt (42).

Angaben zu Metastasierungsmustern bei Erstdiagnose und im Verlauf der Erkrankung fehlen für Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren. Generell treten Fernmetastasen bei soliden Tumoren häufig im Knochen, der Leber und der Lunge auf (66). Dieses Muster kann sich von Tumorentität zu Tumorentität unterscheiden.

Eine große Herausforderung ist die Behandlung von Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS), welche mit Fortschreiten der Tumorerkrankung häufig entstehen. Hirnmetastasen haben unmittelbare, negative Auswirkungen auf die Prognose und Morbidität des Patienten (67). Hirnmetastasen können viele Symptome auslösen, wie Kopfschmerzen, Hirndruckzeichen, kognitive Defizite, Ataxie, neurologische Ausfälle, Krampfanfälle, psychische Auffälligkeiten sowie Seh- und Sprachstörungen. Sie stellen neben dem Primärtumor eine weitere gravierende Belastung dar und reduzieren die Lebensqualität zusätzlich. Nicht alle Hirnmetastasen verursachen Symptome, allerdings führt eine Tumorprogression lokalisationsabhängig insbesondere aufgrund der physiologischen Grenzen bei intrakranieller Volumenzunahme zu Symptomen (67).

Das Gesamtüberleben von Patienten mit Hirnmetastasen ist stark eingeschränkt und liegt im Median bei circa ein bis zwei Monaten, wenn Patienten keine wirksame systemische und/oder lokale Therapie erhalten. Hirnmetastasen werden in der Regel multidisziplinär behandelt: Neben lokalen Eingriffen (bspw. Resektion, stereotaktische Bestrahlung oder Ganz-Hirnbestrahlung) stehen auch systemische und supportive Therapien zur Verfügung (68, 69).

Diagnose

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren können allgemeine, für solide Tumoren beschriebene diagnostische Algorithmen angenommen werden:

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung
- Bildgebung und endoskopische Verfahren
- Laborwerterhebung
- Gewinnung von Tumorzellen oder -gewebe
- Pathologische und molekularpathologische Diagnostik

Je nach Lage des Primärtumors ist eine intensive lokoregionäre Diagnostik und ein Tumorstaging mittels geeigneter Bildgebung erforderlich, wobei auch auf asymptomatische zerebrale Metastasierungen geachtet werden sollte.

Wegen des Fehlens von tumoragnostischen Leitlinien und der Heterogenität des Krankheitsbildes lassen sich zum aktuellen Zeitpunkt keine allgemeingültigen Aussagen zum Diagnosealgorithmus von NTRKf+ soliden Tumoren treffen.

Testung

Die Testung von Tumorgewebe im Hinblick auf NTRK-Fusionen wird bisher nicht routinemäßig durchgeführt. Testmethoden und Testempfehlungen sind noch nicht vereinheitlicht und abgestimmt. Die European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Working Group hat bereits einen Vorschlag zur Diagnostik von NTRK-Fusionen vorgestellt (70). Sie empfiehlt zur Diagnostik von NTRK-Fusionen einen differenzierten Ansatz, bei dem vor Auswahl des diagnostischen Verfahrens die Prävalenz von NTRK-Fusionen bei der vorliegenden Tumorphistologie in Betracht gezogen wird:

Liegt die Prävalenz der NTRK-Fusionen, wie bei den meisten soliden Tumoren, in einem niedrigen Bereich, wird – sofern verfügbar – die Anwendung neuer, NGS-basierter DNA/RNA-Sequenzierungsverfahren empfohlen (71–74). NGS-basierte Verfahren gelten aktuell als die Methodik in der NTRK-Diagnostik mit der höchsten Testsensitivität sowie -spezifität (3, 72, 74). Nach Reis-Filho JS et al. ist es zielführend ein Vor-Screening mit immunhistochemischer Untersuchung des Tumors durchzuführen und die positiv getesteten Tumore mit anschließendem NGS zu bestätigen (70). Eine rein immunhistochemische Untersuchung ist für die klinische Entscheidungsfindung und Diagnosestellung hingegen nicht ausreichend, da Antikörperklone, die derzeit für die IHC verwendet werden, nicht spezifisch genug zwischen Wildtyp TRK-Protein und TRK-Fusionsprotein unterscheiden können und keine prädiktive Aussagekraft besitzen (70).

Weist die Histologie eine hohe Prävalenz an NTRK-Fusionen auf (beispielsweise sekretorisches Mammakarzinom oder MASC), so werden Verfahren wie Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder die Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) angewendet.

Das Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zu NTRK-Inhibitoren empfiehlt bei Patienten mit einigen seltenen Tumorerkrankungen die Testung auf Nachweis von NTRK-Genfusionen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, da der Nachweis des Fusionsgens ETV6-NTRK3 entscheidend für die exakte Diagnose und bei diesen Patienten zudem prädiktiv für den Einsatz eines NTRK-Inhibitors ist (75). Bei den restlichen geeigneten Patienten soll die Testung rechtzeitig eingeleitet werden; spätestens während der letzten leitliniengerechten Therapielinie (75). Die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfehlen die NTRK-Testung im Rahmen der Diagnostik eines Rezidivs oder der Erstdiagnose einer Metastasierung unter anderem bei Patienten mit NSCLC, Schilddrüsenkarzinomen, Kopf-Hals-Tumoren, gynäkologischen und hepatobiliären Tumoren (76–80). Bei Weichteilsarkomen ist die Testung auf den Nachweis von NTRK-Genfusionen Teil der initialen Diagnostik (81).

Untersuchungen einer größeren Anzahl von Gewebeproben solider Tumore bzw. große genomische Tumordatenbanken weisen auf ein eher seltenes Auftreten der NTRKf+ Tumore mit einer globalen Prävalenz über alle Entitäten von deutlich unter 1% hin (20, 4, 22) (siehe auch 3.2.3). Daher und aufgrund niedriger Testungsraten liegen derzeit keine belastbaren Daten zum natürlichen Verlauf NTRKf+ solider Tumore vor. Dies betrifft Angaben zu Risiko- und Prognosefaktoren sowie dem klinischen Bild und dem Verlauf der Erkrankung. Die aktuell

umfassendste Datenbasis bieten die Studiendaten zu den Molekülen Entrectinib (siehe auch Modul 4B) und Larotrectinib (82, 83).

Klassifikation

Das zur Stadieneinteilung oder Klassifikation von soliden Tumoren am häufigsten angewendete System ist das international gültige TNM-System. Es beschreibt die Krebserkrankung mittels Angaben zur Größe und Ausbreitung des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) und der (Fern-)Metastasierung (M).

Aus diesen Angaben lässt sich das Krankheitsstadium ableiten, das sogenannte „Staging“. Zum Staging der meisten Tumorarten werden das System der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC, Union Internationale contre le Cancer) oder das System des American Joint Committee on Cancer (AJCC) verwendet. Sie bauen auf der TNM-Klassifikation auf. Daneben bestehen weitere, indikationsspezifische Klassifikationssysteme, wie das der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) für gynäkologische Tumoren oder das der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) für Tumoren des zentralen Nervensystems (84).

Beschreibung ausgewählter Tumorentitäten

Mammary Analogue Secretory Carcinoma (MASC)

Das sekretorische Mamma-analoge Speicheldrüsenkarzinom (Mammary Analogue Secretory Carcinoma, MASC) ist eine seltene Form des Speicheldrüsenkarzinoms und wurde erstmals 2010 von Skálová et al. beschrieben (28). Das MASC betrifft rund 5 von 100.000 Menschen und wurde durch die EMA als seltene Erkrankung eingestuft (85). Dabei weist MASC eine sehr hohe Rate an NTRK-Fusionen (90 - 100 %) auf (86). Die Erkrankung verläuft im kurativen Setting indolent mit guter Prognose und geringer Symptomatik (87). Es wurden jedoch auch Fälle von aggressivem Tumorwachstum, einschließlich lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasierung beschrieben. Besonders Patienten mit Tumoren mit undifferenzierten Zellen (Highgrade G-Transformation) haben eine schlechte Prognose und ein höheres Risiko an der Tumorerkrankung zu versterben (88). Das MASC zeigt morphologische und immunhistochemische Analogien zum sekretorischen Brustkrebs – dies spiegelt sich in der Namensgebung, bzw. der histologischen Beschreibung wider (88).

NSCLC

Zur ausführlichen Beschreibung des Lungenkarzinoms wird auf Modul 3A dieses Dokuments verwiesen.

Lungenkarzinome gehören weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen (89). Es werden gemeinhin zwei histologische Hauptformen unterschieden: das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Non-Small-Cell-Lung-Cancer, NSCLC) ist dabei mit 80 - 85 % am häufigsten vertreten, daneben gibt es noch das kleinzellige Lungenkarzinom (10 - 15 %) und andere Formen wie bspw. Karzinoide, die jedoch deutlich seltener vertreten sind. Unter allen NSCLC-Fällen sind 0,1 - 3 % NTRKf+ (3, 4, 90). Während Risikofaktoren für Lungenkrebs allgemein gut bekannt sind (allen voran Rauchen (91–93)), daneben gibt es aber auch weniger

wichtige Risikofaktoren wie Exposition gegenüber Asbest, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Quarz- und Nickelstäube, Radon oder ionisierende Strahlung sowie Belastungen durch Dieselmotorabgase und vermutlich Feinstaub (94)), sind für NTRKf+ NSCLC keine spezifischen Risikofaktoren bekannt. Geeignete Methoden zur Früherkennung von Lungenkrebs in der Bevölkerung gibt es derzeit nicht (95). Bei sämtlichen Lungenkarzinomtypen treten Symptome wie Husten, Gewichtsverlust, Atemnot und Brustschmerzen oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf (96). Sofern aus der klinischen Allgemeinuntersuchung und einem auffälligen Befund bei der Thorax-Röntgenaufnahme ein Verdacht auf ein Lungenkarzinom besteht, sollten eine Anamnese, eine klinische Untersuchung mit Berücksichtigung möglicher Tumorinfiltrationen (wie beispielsweise linksseitige Stimmbandparese, Horner-Syndrom, obere Einflusstauung), eine Beurteilung des Allgemeinzustandes nach dem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/WHO-Performance Status sowie Laboruntersuchungen (wie Blutbild, Differentialblutbild, Elektrolyte, Leber-/Nierenwerte, Gerinnungswerte) folgen. 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 Gewebeproben. Die histologische sowie zytologische Untersuchung der Biopsate ist für die Diagnosesicherung (97) und für die Unterscheidung zwischen NSCLC und SCLC unverzichtbar, da abhängig vom Ergebnis unterschiedliche Therapiestrategien resultieren (98). Eine molekularbiologische Untersuchung ist ebenfalls bedeutsam, um Mutationen zu identifizieren (wie EGFR, ALK und ROS1).

Die Klassifikation der Lungenkarzinome erfolgt einheitlich für alle Entitäten nach der TNM-Klassifikation. 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) (99) wurde am 1. Januar 2017 durch eine überarbeitete und ergänzte Version ersetzt (100–102, 98). Die Prognose bei fortgeschrittenem Lungenkarzinom ist schlecht, das relative 5-Jahres-Überleben liegt im Stadium IV bei 5 % für Frauen und 3 % für Männer (103). Während bei Patienten im Stadium IV bei unselektionierter Behandlung von einem medianen Überleben von ca. 8-18 Monate ausgegangen wird, ist die Prognose bei zielgerichteten Therapien deutlich günstiger (104).

Weichgewebssarkome

Sarkome bilden eine heterogene Gruppe seltener solider Tumoren mesenchymalen Zellursprungs mit unterschiedlichen klinischen und pathologischen Merkmalen. Sie stellen insgesamt die Mehrheit der Weichteiltumoren dar und werden üblicherweise in zwei Gruppen unterteilt: Weichgewebssarkome (Soft Tissue Sarcoma, STS) und Knochensarkome (81). Auch die Gruppe der STS ist sehr heterogen: Es sind etwa 15 klinisch bedeutende Untergruppen von Sarkomen beschrieben, welche pathologisch noch einmal in zahlreiche weitere Untergruppen unterteilt werden können (105). Sarkome machen zusammen etwa 1 % aller malignen Tumorerkrankungen bei Erwachsenen und 15 % aller malignen Tumorerkrankungen bei Kindern aus (81). Im Jahr 2016 sind in Deutschland ca. 4.240 Neuerkrankungen, bei 1.760 Sterbefällen, aufgetreten (103). Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten führen das Leiomyosarkom und das Liposarkom als zwei der häufigsten Formen im Erwachsenenalter. Die

dem Gewebe der Skelettmuskulatur entstammenden Rhabdomyosarkome treten dagegen fast ausschließlich bei Kindern und Jugendlichen auf (103). Die Ursachen und Risikofaktoren für die Entstehung von Sarkomen sind weitgehend ungeklärt. Eine vorangegangene Strahlentherapie wird mit der Entstehung von Sarkomen im Bereich der bestrahlten Körperregion als Risikofaktor beschrieben. Zudem werden Sarkome bei bestimmten angeborenen Gendefekten beobachtet. Die Mehrzahl aller Sarkome tritt jedoch spontan auf (105). Die Lokalisation des Primärtumors prägt die initialen Symptome oder das Fehlen dieser. Zunächst tritt eine Schwellung durch den wachsenden Tumor auf. Wenn angrenzende Strukturen, wie Nerven, verdrängt oder infiltriert werden, kann es zu Schmerzen oder anderen Beschwerden kommen. Fernmetastasen des STS finden sich meist in der Lunge; bei STS mit Ursprung in der Bauchhöhle sind häufig auch Leber und Peritoneum betroffen (81). Im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadium leiden Patienten vor allem unter belastenden Symptomen wie Schmerzen, Kurzatmigkeit und Husten, Übelkeit und Erbrechen, Fatigue sowie Appetitverlust (106). Patienten mit NTRKf+ Weichteilsarkomen leiden nach Versagen der Standardtherapie an einer Vielzahl belastender Symptome. Daten zeigen, dass Schmerzen und andere Symptome wie Luftnot, im Verlauf der Erkrankung zunehmen (106, 107). Fast die Hälfte der Patienten gibt an, unkontrollierbare Schmerzen zu erfahren (106). Bei Verdacht auf ein Weichgewebssarkom erfolgt die lokale Ausbreitungsdiagnostik vor Durchführung der Biopsie (108). Die Diagnosestellung erfolgt mittels der Biopsie des Tumors. Nach Bestätigung der Diagnose ist die systemische Ausbreitungsdiagnostik mittels einer Computertomographie (CT)-Untersuchung von Thorax und Abdomen/Becken empfohlen (108). Zur pathologischen Untersuchung des Biopsats wird der Verweis an ein Referenzzentrum – aufgrund der Seltenheit und Heterogenität der Tumorentität – empfohlen (108). Hier kommen zur Typisierung und Bestimmung des Subtyps immunhistochemische und molekularpathologische Techniken zur Anwendung. Die NCCN-Leitlinien empfehlen eine Testung auf das Vorliegen einer NTRK-Fusion im Rahmen der initialen Diagnostik (81). Prognostisch sind neben dem histopathologischen Differenzierungsgrad, die Tumorgöße und die Tumorlokalisation (oberflächliche versus tiefsitzende Tumoren) relevant; diese drei Prognosefaktoren bilden die Grundlage der Stadieneinteilung der UICC bzw. AJCC (108, 109). Die 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit vom UICC/AJCC-Stadium betragen ca. 85 – 96 % im Stadium I, 72 – 78 % im Stadium II, 50 % im Stadium III und ca. 10% im Stadium IV (108, 109). Die Behandlung des STS erfolgt multidisziplinär und wird vom Tumorstadium, Histologie, Grading, Tumorgöße und -lokalisation sowie patientenindividuellen Faktoren bestimmt (108). An Therapiemodalitäten stehen beobachtendes Abwarten, die chirurgische Therapie (Primärtumor und Metastasenchirurgie), die Strahlentherapie, regionale Hyperthermie, die isolierte Extremitätenperfusion sowie die systemische Therapie (im neoadjuvanten, adjuvanten und systemischen Therapiesetting) zur Verfügung (108, 81). Für einige Subentitäten (z.B. Rhabdomyosarkome, extraskelettale Knochensarkome, gastrointestinale Stromatumoren und uterine Leiomyosarkome) bestehen distinkte Therapiekonzepte (108, 81). Die Doxorubicin-Monotherapie ist Standard in der palliativen Erstlinientherapie des STS. Bei Patienten mit aggressiver Tumorbiologie wird eine Kombinationschemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid (oder Dacarbazin beim Leiomyosarkom) empfohlen (108). In Abhängigkeit von Vortherapie, STS-Subentität und Zulassungsstatus werden nach Versagen der Erstlinientherapie folgende Medikamente empfohlen: Ifosfamid, Trabectedin, Pazopanib,

Eribulin, Dacarbazin oder Gemcitabin ggfs. in Kombination mit Docetaxel (108). Entrectinib wird von der NCCN für die Behandlung NTRKf+ STS empfohlen (81).

Charakterisierung der Zielpopulation

Pädiatrische Patienten ab 12 Jahren und erwachsene Patienten mit NTRKf+, NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren stellen die Zielpopulation für die Anwendung von Entrectinib dar. Somit ist der molekulardiagnostische Nachweis einer NTRK-Fusion im Tumorgewebe die Rationale für die Therapie mit Entrectinib.

Die Patienten befinden sich in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung. Somit sind 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 eine zielgerichtete, personalisierte Therapie für Patienten mit sehr seltenen Tumorerkrankungen, für die bisher keine Therapien zur Verfügung standen, und für Patienten nach dem Versagen einer Standardtherapie zur Verfügung.

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.

Zusammenfassung

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. Zudem zeichnet sich Entrectinib durch eine gute intrakranielle Wirksamkeit aus und hemmt effektiv das Wachstum von Hirnmetastasen.

Derzeitige Behandlungsoptionen

Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren können erst seit wenigen Monaten mit einer zielgerichteten Therapie behandelt werden. Entrectinib und Larotrectinib sind die einzigen bisher verfügbaren Wirkstoffe, die spezifisch gegen NTRK-Fusionsproteine gerichtet sind (110, 111). Alle weiteren in der Vergangenheit und auch aktuell zugelassenen und angewendeten Therapieoptionen zur Behandlung solider Tumore sind nach heutigem Kenntnisstand nicht spezifisch gegen NTRK-Fusionen wirksam. Für die Behandlung von NTRKf+ soliden Tumoren wurden bislang, sofern verfügbar, die Therapieoptionen auf Basis der unterschiedlichen Lokalisation und Histologie des Primärtumors sowie in Abhängigkeit der Vortherapie ausgewählt.

MASC

Die Therapie von MASC im kurativen Setting variiert stark und reicht von operativer Entfernung des Primärtumors über die Entnahme der regionären Lymphknoten mittels Neck-Dissection bis zu adjuvanter Strahlentherapie und/oder adjuvanter systemischer Chemotherapie (88). Explizit für das lokal fortgeschrittene oder metastasierende MASC existieren bisher keine Standardtherapien. Durch die Zulassung der NTRK-Inhibitoren sind erstmals Behandlungsoptionen vorhanden (85, 111).

NSCLC

Die Therapie eines fortgeschrittenen NSCLC zielt darauf ab, den Krankheitsprogress zu verlangsamen und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Die Therapie hängt von diversen Faktoren ab, unter anderem ob bestimmte Mutationen vorliegen, wie hoch die Expression von PD-L1- (Programmed death ligand 1) ist, welche Komorbiditäten vorhanden sind und welcher ECOG-Performance-Status vorliegt (98, 104, 112).

Da die Therapie des NSCLC entscheidend von eventuell vorliegenden Treibermutationen abhängt, soll vor Beginn einer Therapie auf molekularpathologische Veränderungen bei allen Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom unabhängig vom Raucherstatus sowie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom bei Nie- oder Leichtrauchern getestet werden (104). Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom-Histologie und Wildtyp-Konfiguration von EGFR, ALK und ROS1 sowie BRAF wird empfohlen, spätestens im Rezidiv nach Platin-basierter Chemotherapie eine Testung auf die bekannten Therapie-relevanten Treibermutationen (wie beispielsweise NTRK 1/2/3-Fusionen) anzustreben (104). Bei Vorliegen einer Treibermutation soll versucht werden, die Patienten in eine entsprechende klinische Studie einzuschließen. Die Onkopedia-Leitlinie empfiehlt eine Testung auf NTRK-Fusionen bereits vor Beginn der medikamentösen Erstlinientherapie (112), während das ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets)-Framework der ESMO-Arbeitsgruppe für zielgerichtete Therapien, die NTRK-Inhibitoren als Standardtherapien für NTRK-Genfusionen befürworten (113).

Weichteilsarkome

Für Patienten mit NTRKf+ Weichteilsarkomen sind mit der Zulassung von Entrectinib und Larotrectinib nun erstmals zielgerichtete Therapien nach Versagen der Standardtherapie verfügbar. Vormals konnte Patienten mit STS in dieser Situation nur eine supportive Therapie (BSC) ohne Anspruch auf Lebensverlängerung oder die Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten werden. Studiendaten zeigen, dass Patienten unter BSC oder Placebo ein medianes Gesamtüberleben zwischen 6,7 und 10,8 Monaten haben, der Progress der Erkrankung setzt meist unmittelbar ein (mPFS 0,9 -1,8 Monate) (114). Ein Großteil der Patienten in den genannten Studien erhielt nach Progress unter Placebo oder BSC eine antineoplastische Therapie. Exemplarisch wechselten 91,8 % der Patienten in der Studie T-SAR nach Progress unter BSC in den Behandlungsarm mit Trabectedin (115). Britische Daten zeigen dahingegen, dass zwischen der Entscheidung für BSC und dem Tod der Patienten nur 3,4 Wochen liegen (106). Diese Daten zeigen auch, dass STS-Patienten häufig an Schmerzen, auch neuropathischen Schmerzen leiden, die mit Krankheitsprogress zunehmen (106, 107). Im Verlauf der Erkrankung gaben 48 % an, unkontrollierbare Schmerzen zu erfahren (106).

Begrenzte Wirksamkeit aktueller Therapieoptionen

Metastasen im ZNS entstehen häufig im Zuge des Fortschreitens der Tumorerkrankung. Durch den wissenschaftlichen Fortschritt der Krebstherapien und der damit verbundenen Verlängerung der Überlebenszeit steigt die Inzidenz der Hirnmetastasen nicht nur im Lungenkrebs, sondern in allen Entitäten (116). Sie stellen neben dem Primärtumor eine weitere gravierende Belastung für den Patienten dar und reduzieren die Lebensqualität zusätzlich (67). Patienten leiden unter Symptomen wie Kopfschmerzen, kognitiven Defiziten, Ataxie, neurologischen Ausfällen, Krampfanfällen, psychischen Auffälligkeiten und/oder Seh- und Sprachstörungen (116).

Als strahlentherapeutische Maßnahmen kommen für Patienten mit soliden Tumoren und Hirnmetastasen die stereotaktische Radiochirurgie (SRS, Stereotactic Radiosurgery) oder Gesamthirnstrahlentherapie (WBRT, whole brain radiation therapy) in Frage. Gerade bei multiplen Hirnmetastasen ist die allgemein gut wirksame und verträgliche SRS nicht indiziert (117). In diesen Fällen wird auf die WBRT zurückgegriffen, die neben ihrer limitierten Wirksamkeit auch häufig zu neurokognitiven Veränderungen führt (118). Die Radiotherapie ist begleitet von kurzfristigen und langfristigen Nebenwirkungen. Akute Exazerbationen von peritumoralen Ödemen können innerhalb weniger Wochen zu Fatigue, Kopfschmerzen, Übelkeit und Haarausfall führen. Somnolenz, Einschränkungen des Kurzzeitgedächtnisses oder eine akute Leukenzephalopathie können typischerweise innerhalb von sechs Monaten nach der Therapie auftreten. Nach mehr als sechs Monaten kann es zu einem strahlenbedingten Absterben des Nervengewebes (Radionekrose), Gefäßschädigungen sowie Entmarkung der Nervenzellen (Demyelinisation) kommen, die sich in Symptomen wie Gedächtnisverlust, Stimmungsschwankungen, verminderter Konzentrationsfähigkeit sowie in reduzierter kognitiver Kontrolle äußern (69, 118). Sie werden vorwiegend bei der WBRT beobachtet (119).

ZNS-Metastasen können mit den aktuellen Therapieoptionen nur unzureichend behandelt werden. 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. Dies setzt die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke durch das Medikament voraus.

Mit den aktuellen lokalen und systemischen Therapieoptionen lässt sich das Wachstum von Hirnmetastasen noch nicht optimal kontrollieren (69). Neue Therapieoptionen sollten die Entwicklung zerebraler Metastasierungen verhindern bzw. zu einer Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen führen und damit auch beispielsweise die gravierenden Auswirkungen einer zusätzlichen Ganzhirnbestrahlung für die Patienten reduzieren (69). Es besteht ein großer Bedarf an neuen, zielgerichteten Behandlungen, die neben einem guten systemischen Ansprechen auch Wirksamkeit im ZNS aufweisen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Entrectinib

Entrectinib ist ein neuer, selektiver, oraler, ROS1-/TRK-/ALK-Inhibitor mit hoher ZNS-Gängigkeit und -Wirksamkeit (120).

Entrectinib hat neben der systemischen Wirksamkeit auch belegte ZNS-Aktivität (121, 122). Entrectinib ist nur ein schwaches Substrat des Efflux-Transporters P-Glykoprotein (P-gp) und wird so – im Gegensatz zu anderen Therapieoptionen – nicht durch die aktiven Eliminierungsprozesse des Gehirns ausgeschleust, sondern überwindet damit die Blut-Hirn-Schranke (123). Dadurch ist Entrectinib in ausreichender Konzentration im ZNS und kann seine Wirksamkeit entfalten (123–125).

Entrectinib wird derzeit bereits in den amerikanischen NCCN-Leitlinien für Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NTRKf+ soliden Tumoren empfohlen (76–80). Das DGHO-Positionspapier zu NTRK-Inhibitoren empfiehlt bei Patienten mit einigen seltenen Tumorerkrankungen die Testung auf Nachweis von NTRK-Genfusionen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, da der Nachweis des Fusionsgens ETV6-NTRK3 entscheidend für die exakte Diagnose und bei diesen Patienten zudem prädiktiv für den Einsatz eines NTRK-Inhibitors ist (75). Bei den restlichen geeigneten Patienten soll die Testung rechtzeitig eingeleitet werden; spätestens während der letzten leitliniengerechten Therapielinie (75).

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 im vorliegenden Dossier wie folgt definiert:

Entrectinib als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (126).

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit soliden Tumoren und nachgewiesener NTRK-Fusion ohne zufriedenstellende Behandlungsoptionen und ohne Vorbehandlung mit einem NTRK Inhibitor.

Da für Deutschland keine bundesweiten epidemiologischen Daten zu NTRKf+ lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren vorliegen, beziehen sich die allgemeinen Darstellungen zur Prävalenz, Inzidenz und Mortalität auf die soliden Tumoren insgesamt. Diese lassen sich, nach Auskunft des Robert Koch-Instituts (RKI), in die ICD-10 Codes C00-C80 zusammenfassen (127).

Zur besseren Lesbarkeit werden die in den nachfolgenden Kapiteln 3.2.3 bis 3.2.5 berichteten Anteilswerte und Rechenergebnisse auf eine Nachkommastelle gerundet dargestellt. Im epidemiologischen Modell zur Schätzung der Patientenzahlen wird jedoch mit exakten Werten gerechnet. Des Weiteren bezieht sich der nachfolgend verwendete Terminus „Stadium“, wenn nicht anders angegeben, grundsätzlich auf die TNM-Klassifikation maligner Tumoren nach UICC, 8. Auflage (128).

Prävalenz der soliden Tumoren

Daten zur Prävalenz der soliden Tumoren werden von der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI nur für einzelne Lokalisationen ausgewiesen. Demzufolge lag die 5-Jahres-Prävalenz der soliden Tumoren im aktuell verfügbaren Jahr 2016 in Deutschland (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurückliegt) bei 1.441.239 Patienten (722.889 weibliche und 718.350 männliche, Datenstand 17.12.2019) (129). In Tabelle 3-1 sind die 5-jahresprävalenten Fallzahlen, nach Lokalisation und Geschlecht, der zuletzt verfügbaren drei Jahre dargestellt. In Tabelle 3-2 sind die korrespondierenden 5-jahresprävalenten Raten (je 100.000 Einwohner), nach Geschlecht und Altersgruppe, gezeigt.

Tabelle 3-1: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) der soliden Tumoren, nach Lokalisation und Geschlecht, der Jahre 2014 – 2016, in Deutschland (Datenstand 17.12.2019)

Lokalisation	2014		2015		2016	
	w	m	w	m	w	m
Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	14.679	32.771	15.058	32.352	14.960	31.890
Speiseröhre (C15)	2.773	10.720	2.871	10.937	2.975	11.064
Magen (C16)	14.584	22.337	14.154	22.399	13.763	22.056
Dünndarm (C17)	3.525	3.968	3.640	4.114	3.789	4.213
Darm (C18-C20)	95.091	117.606	93.731	116.483	91.869	114.973
Anus u. Analkanal (C21)	4.479	2.370	4.560	2.490	4.708	2.579
Leber (C22)	3.412	9.914	3.560	9.798	3.602	9.747
Gallenblase und Gallenwege (C23-C24)	4.573	4.016	4.550	4.175	4.425	4.245
Bauchspeicheldrüse (C25)	10.295	11.048	10.443	11.435	10.579	11.529
Kehlkopf (C32)	2.020	11.878	2.084	11.442	2.045	11.326
Lunge (C33-C34)	35.575	58.609	37.100	58.722	38.151	58.264
Malignes Melanom der Haut (C43)	50.781	49.448	50.861	49.934	50.971	50.932
Mesotheliom (C45)	595	1.865	592	1.821	559	1.696
Weichteilgewebe ohne Mesotheliom (C46-C49)	6.425	7.355	6.460	7.509	6.417	7.583
Brustdrüse (C50)	320.778	2.598	317.082	2.557	313.514	2.615
Vulva (C51)	11.869	-	12.088	-	12.239	-
Gebärmutterhals (C53)	17.954	-	17.671	-	17.427	-
Gebärmutterkörper (C54-C55)	46.046	-	45.702	-	45.670	-
Eierstöcke (C56)	22.793	-	22.647	-	22.393	-
Prostata (C61)	-	275.586	-	266.272	-	258.026
Hoden (C62)	-	20.478	-	20.552	-	20.565
Niere (C64)	22.419	38.166	22.167	38.230	21.858	37.887
Harnblase (C67)	11.956	39.107	12.078	39.643	11.965	39.682
Zentrales Nervensystem (C70-C72)	6.802	8.464	6.843	8.514	6.945	8.410
Schilddrüse (C73)	21.112	8.439	21.549	8.654	22.065	9.068
Solide Tumoren insgesamt	730.536	736.743	727.491	728.033	722.889	718.350
Quelle: ZfKD (129)						

Tabelle 3-2: 5-Jahres-Prävalenz (je 100.000 Einwohner) der soliden Tumoren*, nach Geschlecht und Altersgruppe, der Jahre 2014 – 2016, in Deutschland (Datenstand 17.12.2019)

Alter, von...bis in Jahren	2014		2015		2016	
	w	m	w	m	w	m
0-44 Jahre	315,5	167,4	304,8	161,6	298,6	160
45-54 Jahre	1745	912,4	1756,2	907,7	1764	910,2
55-64 Jahre	2762,8	2746	2728,7	2681,7	2685	2614
65-74 Jahre	4018,6	6211,8	3966,9	6014,4	3903	5815,6
75+ Jahre	4167,7	7181,7	4094,8	6931,6	4017,6	6697,6
0-75+ Jahre	1766,2	1849,5	1746,2	1797	1728,4	1765,1

* Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Speiseröhre (C15), Magen (C16), Dünndarm (C17), Darm (C18-C20), Anus u. Analkanal (C21), Leber (C22), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), Bauchspeicheldrüse (C25), Kehlkopf (C32), Lunge (C33-C34), Malignes Melanom der Haut (C43), Mesotheliom (C45), Weichteilgewebe ohne Mesotheliom (C46-C49), Brustdrüse (C50), Vulva (C51), Gebärmutterhals (C53), Gebärmutterkörper (C54-C55), Eierstöcke (C56), Prostata (C61), Hoden (C62), Niere (C64), Harnblase (C67), Zentrales Nervensystem (C70-C72), Schilddrüse (C73)

Quelle: ZfKD (130, 131)

Absolut und relativ betrachtet nahm die Anzahl der lebenden Patienten, die in den letzten 5 Jahren neu an soliden Tumoren erkrankt waren, zwischen 2014 und 2016 ab. Insgesamt sind in der relativen Betrachtung Jungen/Männer etwas häufiger betroffen. Die altersgruppenspezifische Betrachtung zeigt jedoch eine bedeutsame Interaktion von Alter und Prävalenz (je 100.000 Einwohner). Der Mädchen/Frauenanteil bei den unter 54-Jährigen war etwa doppelt so hoch wie der der Jungen/Männer. Er erreichte bei den 55-64-Jährigen einen Gleichstand und kehrte sich danach um.

Inzidenz der soliden Tumoren

Die Angaben zur Inzidenz konnten ebenfalls der Datenbank des ZfKD entnommen werden. Demzufolge waren im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2016 449.730 Patienten (214.617 weibliche und 235.113 männliche) neu an soliden Tumoren erkrankt (Datenstand 17.12.2019) (132). An Krebs insgesamt waren im selben Jahr 492.096 Personen neu erkrankt (133). Damit machten die soliden Tumoren in 2016 91,4 % aller Krebsneuerkrankungen aus (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen für Krebsneuerkrankungen insgesamt (C00-C97 ohne C44)

	w	m
Krebsneuerkrankungen in 2016 (absolute Zahl)	233.570	258.520
Mittleres Erkrankungsalter	69	70
Prognose der Krebsneuerkrankungen für 2020 (absolute Zahl)	242.260	267.520
Quelle: RKI (103)		

Die Neuerkrankungsraten der soliden Tumoren (je 100.000 Einwohner), nach Geschlecht und Altersgruppe, der letzten verfügbaren drei Jahre sind in Tabelle 3-4 dargestellt. Über den betrachteten Zeitraum hinweg war bei beiden Geschlechtern eine leichte Abnahme zu beobachten. Bis Mitte Fünfzig erkrankten Mädchen/Frauen häufiger an soliden Tumoren als Jungen/Männer, danach kehrte sich das Verhältnis um. Bei den über 65-jährigen Männern war das Erkrankungsrisiko fast doppelt so hoch wie bei den gleichaltrigen Frauen. Der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) und dem ZfKD zufolge gilt diese Interaktion von Geschlecht und Alter auch für alle Krebsneuerkrankungen insgesamt (103).

Tabelle 3-4: Inzidenz der soliden Tumoren* (je 100.000 Einwohner), nach Altersgruppe und Geschlecht, der Jahre 2014-2016, in Deutschland (Datenstand 17.12.2019)

Alter von – bis in Jahren	2014		2015		2016	
	w	m	w	m	w	m
0 – 4	11,7	12	11,6	13,4	11,3	12,1
5 – 9	5,2	5,5	5,9	5,5	4,6	4,5
10 – 14	5,3	6	6,2	5,7	6,4	6
15 – 19	13,1	14,8	13,4	14,8	13,3	14,3
20 – 24	25,4	29	25,7	28,6	24	27,8
25 – 29	54,6	45,1	54,4	44,8	54,4	43,5
30 – 34	95,7	60,5	95,2	59,6	94,4	58,2
35 – 39	160,1	82,2	154,4	80,8	162,6	81,3
40 – 44	251,3	120,2	251,5	119,6	248,9	117,8
45 – 49	373,6	211,6	374,8	206,8	354	201,5
50 – 54	540,8	400	536,7	381,1	538	377
55 – 59	659	709	650,1	708,2	635,1	676,4
60 – 64	859,1	1143,8	852,3	1117,8	842,3	1108,4
65 – 69	1081	1617,7	1081,7	1606,9	1090,3	1595,8
70 – 74	1155,6	2053,8	1157,1	2035,8	1132,2	2028,2
75 – 79	1362,2	2318,6	1348,8	2316,5	1312,2	2286,6
80 – 84	1496	2509,6	1517,5	2499,4	1494,9	2413,7
85+	1673,3	2779,1	1679,8	2729,2	1599,8	2624,1
0-85+	521	590,4	522,1	587	514,1	579

* Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Verdauungsorgane (C15-C26), Atmungs- und Brustorgane (C30-C39), Knochen u. Gelenknorpel (C40-C41), Malignes Melanom der Haut (C43), Weichteile u. mesotheliales Gewebe (C45-C49), Brustdrüse (C50), weibliche Geschlechtsorgane (C51-C58), männliche Geschlechtsorgane (C60-C63), Harnorgane (C64-C68), Auge, Gehirn u. Zentrales Nervensystem (C69-C72), Endokrine Drüsen (C73-C75), sonstige, ungenau und nicht bezeichnete Lokalisationen (C76-C80)

Quelle. ZfKD (134)

Mortalität der Patienten mit soliden Tumoren

Die Daten zur Mortalität von Patienten mit soliden Tumoren konnten ebenfalls beim ZfKD abgerufen werden. Den Angaben zufolge verstarben im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2016 in Deutschland 210.106 Personen (96.198 Frauen und 113.908 Männer) an soliden Tumoren (135). An Krebs insgesamt waren im selben Jahr 229.827 Personen gestorben (136). Damit machen die soliden Tumoren im Jahr 2016 91,4 % aller krebsbedingten Sterbefälle aus (136, 135).

In Tabelle 3-5 sind die Mortalitätsraten (je 100.000 Einwohner) der Patienten mit soliden Tumoren, nach Geschlecht und Altersgruppe, der letzten verfügbaren drei Jahre dargestellt. Insgesamt ist die tumorbedingte Sterblichkeit der Jungen/Männer um rund 19 % gegenüber den Mädchen/Frauen erhöht. Bei den 30-49-Jährigen ist das Verhältnis jedoch umgekehrt.

In dem gesamten betrachteten Zeitraum nahm die tumorbedingte Sterblichkeit der Mädchen/Frauen zu. Die der Jungen/Männern nahm in 2015 zunächst ab, in 2016 jedoch wieder zu und übertraf dort sogar ihre Ausgangslage von 2014.

Tabelle 3-5: Mortalität der Patienten mit soliden Tumoren* (je 100.000 Einwohner), nach Geschlecht und Altersgruppe, der Jahre 2014 – 2016, in Deutschland (Datenstand 17.12.2019)

Alter von – bis in Jahren	2014		2015		2016	
	w	m	w	m	w	m
0 – 4	1,5	1,9	1,3	1	1,4	2
5 – 9	1,4	2,2	1,3	1,8	1,8	1,6
10 – 14	1,4	1,5	1,3	1,6	1,7	1,3
15 – 19	1,9	2,2	1,2	2,3	1,8	2
20 – 24	1,9	2,4	2,6	2,9	1,4	2,8
25 – 29	4,1	4	3,6	4,5	4	3,5
30 – 34	8,8	7	9	7,3	9,5	6,7
35 – 39	19,2	12	17,1	12	18,7	12,6
40 – 44	34,2	27,5	33,6	27,4	36,8	26,4
45 – 49	65,6	61,2	66,2	58,1	66,9	57,1
50 – 54	123,9	135,7	120,6	128,8	116,7	125,1
55 – 59	195,5	267,8	198,6	261,3	198,5	254,7
60 – 64	292,8	446,9	294,7	448,4	291,9	435,8
65 – 69	408,9	640,9	413,1	650,3	417	657,5
70 – 74	534,1	925,4	547,2	915,2	551,7	917,5
75 – 79	700,7	1212,7	692,9	1194,1	701,4	1197,2
80 – 84	951,9	1717,5	964,8	1660,7	969,1	1619,2
85+	1388,7	2492,3	1374,4	2434,4	1394	2483,7
0-85+	225,4	280,4	227,4	279,2	230,5	280,5

* Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Verdauungsorgane (C15-C26), Atmungs- und Brustorgane (C30-C39), Knochen u. Gelenkknorpel (C40-C41), Malignes Melanom der Haut (C43), Weichteile u. mesotheliales Gewebe (C45-C49), Brustdrüse (C50), weibliche Geschlechtsorgane (C51-C58), männliche Geschlechtsorgane (C60-C63), Harnorgane (C64-C68), Auge, Gehirn u. Zentrales Nervensystem (C69-C72), sonstige, ungenau und nicht bezeichnete Lokalisationen (C76-C80), Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen (C97)

Quelle: ZfKD (137)

Betrachtet man jedoch die historische Entwicklung der altersadjustierten Mortalitätsraten der Patienten mit soliden Tumoren (je 100.000 Einwohner) seit 1999, kann auch bei den Mädchen/Frauen augenscheinlich nicht von einer Zunahme der Mortalität ausgegangen werden (Abbildung 3-4).

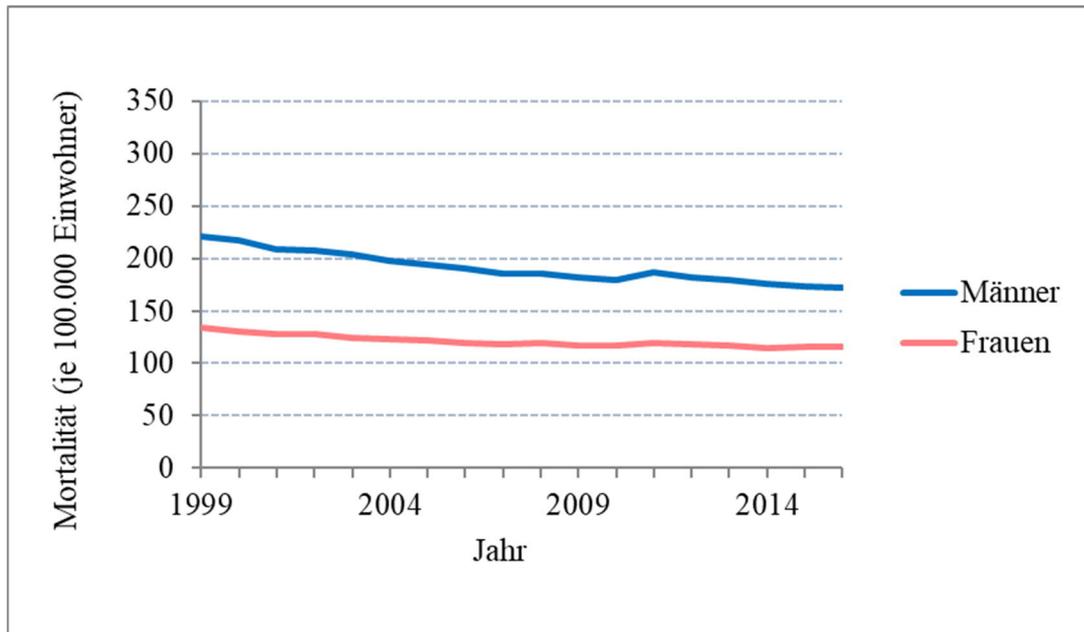


Abbildung 3-4: Historische Entwicklung der Mortalität (je 100.000 Einwohner) der Patienten mit soliden Tumoren, nach Geschlecht, in Deutschland.

Bei den dargestellten Daten handelt es sich um altersadjustierte Raten der Lokalisationen Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Verdauungsorgane (C15-C26), Atmungs- und Brustorgane (C30-C39), Knochen u. Gelenkknorpel (C40-C41), Malignes Melanom der Haut (C43), Weichteile u. mesotheliales Gewebe (C45-C49), Brustdrüse (C50), weibliche Geschlechtsorgane (C51-C58), männliche Geschlechtsorgane (C60-C63), Harnorgane (C64-C68), Auge, Gehirn u. Zentrales Nervensystem (C69-C72), Endokrine Drüsen (C73-C75) sonstige, ungenau und nicht bezeichnete Lokalisationen (C76-C80); (Datenstand 29.11.2017); Quelle: ZfKD (138).

Modellierung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Zur Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet (Zielpopulation) liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Die aktuellen epidemiologischen Kennzahlen zu den soliden Tumoren reichen nur bis 2016. Folglich musste zu deren Schätzung im Einreichungsjahr des Dossiers (2020) eine Prognose erstellt werden. Da es sich bei der Zielpopulation um eine Patientengruppe im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ohne zufriedenstellende Therapieoption handelt, wurde diese anhand eines mortalitätsbasierten Ansatzes abgeleitet. Die dabei verwendeten Modellannahmen werden im Folgenden dargestellt.

Grundsätzliche vereinfachte Modellannahmen

- Die Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium lassen sich durch Rückverschiebung der tumorbedingten Sterbefälle auf der Zeitachse um die mediane Überlebenszeit bei metastasierten Tumorerkrankungen approximieren.
- Eine weitere Modellvereinfachung war, die Zweit- und nachfolgenden Therapielinien als nicht zufriedenstellende Therapieoptionen zu betrachten und damit nur Patienten, die für eine Erstlinientherapie in Frage kommen, von der Zielpopulation auszuschließen.

- Bei der Bestimmung des NTRKf+ Patientenanteils wurde jeweils eine Test- und Therapierate von 100 % verwendet.

Das epidemiologische Modell umfasst folgende Schritte

- (1) Anzahl der Sterbefälle infolge solider Tumoren
- (2) Anzahl der Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium
- (3) Patienten ohne zufriedenstellende Therapieoption
- (4) Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren

Das Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation ist in Abbildung 3-5 dargestellt.

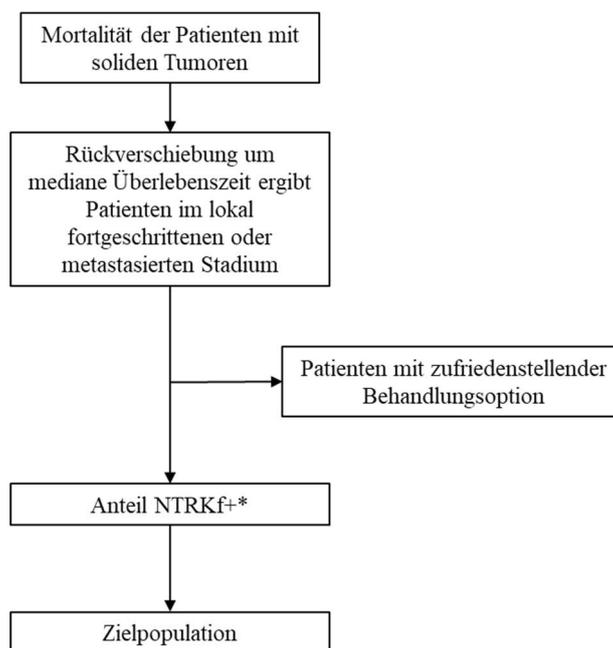


Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

*Annahme: Testrate 100 %, Therapierate 100 %

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. Alle Berechnungen wurden mit exakten Zahlen durchgeführt. Bei den dargestellten Werten handelt es sich um gerundete Zahlen. Eine detaillierte Beschreibung des Modells ist im Excel Modell enthalten (139).

Ad (1) Anzahl der Sterbefälle infolge solider Tumoren

Bei der Prognose der Sterbefälle infolge solider Tumoren in 2020 in Deutschland wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt (103). Anhand einer Joinpoint Regression wurde auf Basis von altersgruppen-, geschlechts- und lokalisationspezifischen loglinearen Modellen

aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Mortalität (je 100.000 Einwohner) ermittelt (140). Deren mittlere jährliche prozentuale 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.

Diese Vorgehensweise führte zu einer eigenen Schätzung von 206.694 Sterbefällen (95.406 weibliche und 111.288 männliche) in 2020 infolge solider Tumoren in Deutschland.

Ad (2) Anzahl der Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Zur Bestimmung der Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium wurden Daten aus einer speziellen Auswertung zum Überleben ab Fernmetastasierung aus dem Tumorregister München (TRM) herangezogen. Das mediane Überleben von 57.932 Patienten mit Fernmetastasen der Diagnosejahrgänge 1978 – 2016 lag, je nach Histologie oder Geschlecht, zwischen 6 und 15 Monaten. Berücksichtigt wurden hierbei Plattenepithel-, Adeno- und Urothelkarzinome, sowie sonstige epitheliale Tumoren, Sarkome und Mischtumoren (141). Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde daher vereinfachend angenommen, dass sich alle tumorbedingten Sterbefälle rund ein Jahr zuvor noch im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ihrer Erkrankung befanden. Durch die Verschiebung der Sterbefälle in 2021 aus 1) um ein Jahr zurück ergaben sich somit die Patienten mit soliden Tumoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium in 2020.

Ad (3) Patienten ohne zufriedenstellende Therapieoption

Der überwiegende Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet hat im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bereits eine Erstlinientherapie erhalten. Rezidiert die Erkrankung, wird bei überlebenden Patienten, Eignung und Zustimmung vorausgesetzt, die Zweitlinientherapie angewendet. Um deren Anteil abschätzen zu können, wurde anhand einer unsystematischen Literaturrecherche (Schneeballsystem) nach lokalisationspezifischen Daten gesucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-6 gezeigt.

Tabelle 3-6: Verwendete Studien zur Abschätzung der Patienten mit Zweitlinientherapie

Autor, Jahr Land Beobachtungszeitraum Lokalisation	Studie und Studienpopulation	Patientenanteil mit Zweitlinientherapie
Verschuer et al., 2017 Deutschland 2010-2016 NSCLC (61)	Prospektive Beobachtungsstudie mit n=1.239 Patienten; medianes Alter bei Erstlinientherapie 67,1 Jahre alt; 55 % mit Metastasen; 24 % ECOG ^a =0; 49 % ECOG ^a =1; 15,4% ECOG ^a ≥ 2; 78,5 % komorbid; 57 % CCI ^b =0; 43 % CCI ^b ≥ 1	46 % (n=570)
Fietz et al., 2017 Deutschland 2007-2016 Brustkrebs (62)	Prospektive Beobachtungsstudie mit n=1.395 Palliativpatienten mit Brustkrebs; medianes Alter bei Erstlinienbehandlung 62,9 Jahre alt; 62,2 % komorbid; 83,1 % CCI ^b =0; 16,9 % CCI ^b ≥1	72,4 % (n=608) ^c
Hegewisch-Becker et al., 2019 Deutschland 2014-2017 Pankreaskarzinom (60)	Prospektive Beobachtungsstudie mit n=1.174 lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten Patienten; bei Erstlinientherapie im Median 70 Jahre alt; 90 % mit Metastasen; 36,2 % ECOG ^a =0; 53,1 % ECOG ^a =1; 10,7 % ECOG ^a ≥2; 82,5 % komorbid; 71,8 % CCI ^b =0; 28,2 % CCI ^b ≥1	40 % (n=470) ^c
Oh et al., 2017 USA 2011-2014 Prostatakarzinom (65)	Retrospektive Beobachtungsstudie mit n=2.186 Patienten und Erstlinienbehandlung mit Abiraterone/Enzalutamide ab 2011	27 % (n=602)
Galsky et al., 2013 International 2006-2011 Urothelkarzinom (63)	Retrospektive Beobachtungsstudie mit n=758 metastasierten Patienten; medianes Alter bei Diagnose 66 Jahre; 23 % ECOG ^a =0; 29 % ECOG ^a =1; 10% ECOG ^a ≥2	45,9 % (n=348)
Iomedico, 2016 Deutschland 2006-2013 Kolorektalkarzinom (59)	Registerauswertung mit n=3.190 Patienten, mittleres Alter bei Zweitlinientherapie 66,7 Jahre; mittlerer CCI ^b =0,5	67,7 % (n=2160)
Iomedico, 2018 Deutschland 2007-2017 Nierenzellkarzinom (58)	Registerauswertung mit n=1.465 Patienten; mittleres Alter bei Zweitlinientherapie 67 Jahre; 31,8 % CCI ^b ≥1; 18,4% MSKCC ^d =0; 61,6% MSKCC ^d =1-2; 20,1% MSKCC ^d ≥3-5	67,7 % (n=854)
Nadler et al., 2018 USA 2011-2015 Kopf-Hals Tumoren (64)	Registerauswertung mit n=325 Patienten, medianes Alter bei Erstlinientherapie 62 Jahre, 72% ECOG ^a =0-1, 17% ECOG ^a ≥2	52,6 % (n=171)
^a Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG)		
^b Charlson Comorbidity Index (CCI)		
^c gewichteter Anteil der Subtypen HR+/HER-, HR+/HER2, HR-/HER2+, HR-/HER2+, Triple-		
^d Memorial Sloan Kettering Cancer Centre (MSKCC)		

Die in Tabelle 3-6 gezeigten Patientenanteile mit Zweitlinientherapie wurden auf die Patientenpopulation aus 2), nach Lokalisation, angewendet. Für die Lokalisationen, für die keine Daten zur Verfügung standen, wurde ein über alle Lokalisationen, nach Patienten gewichteter, Mittelwert (59,8 %) verwendet. Die Patientenpopulation aus 2), nach Lokalisation,

die verwendeten Patientenanteile mit Zweitlinientherapie sowie die daraus resultierenden Patientenzahlen in der Zweitlinie sind in Tabelle 3-7 gezeigt.

Tabelle 3-7: Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Anteil und Anzahl der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten, nach Lokalisation, in 2020

Lokalisation	Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium		Anteil mit Zweitlinien-therapie	Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium in der Zweitlinie	
	w	m	%	w	m
Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	1.391	3.997	52,6 ¹	732	2.103
Verdauungsorgane (C15-C26)	30.883	38.574	60,3 ²	18.609	23.244
Atmungs- und Brustorgane (C30-C39)	16.744	29.918	46,0 ³	7.703	13.764
Knochen u. Gelenkknorpel (C40-C41)	186	275	59,8 ⁴	111	165
Malignes Melanom der Haut (C43)	1.256	1.785	59,8 ⁴	751	1.067
Weichteile u. mesotheliales Gewebe (C45-C49)	1.245	1.884	59,8 ⁴	745	1.126
Brustdrüse (C50)	18.480	197	72,4 ⁵	13.378	142
weibliche Geschlechtsorgane (C51-C58)	10.814	-	59,8 ⁴	6.465	-
männliche Geschlechtsorgane (C60-C63)	-	14.295	59,8 ⁴	-	8.546
Harnorgane (C64-C68)	5.170	9.807	54,1 ⁶	2.796	5.303
Auge, Gehirn u. Zentrales Nervensystem (C69-C72)	3.039	3.692	59,8 ⁴	1.817	2.207
Endokrine Drüsen (C73-C75)	591	538	59,8 ⁴	353	321
sonstg., ungenau u. n. bez. Lokalisationen (C76-C80)	5.464	5.449	59,8 ⁴	3.267	3.257
Insgesamt	95.264	110.412	57,3⁷	56.726	61.246

Alle Berechnungen erfolgten in exakten Zahlen. Differenzen in den Summen sind rundungsbedingt.
¹ Nadler et al. (2018) (64)
² eigene Berechnung, nach Patientenzahlen gewichtet, Quelle: Hegewisch-Becker et al. (2019), Iomedico (2018) (59, 58, 60)
³ Verschuer et al. (2017) (61)
⁴ eigene Berechnung, über alle Lokalisationen nach Patientenzahlen gewichteter Mittelwert, Quelle: Fietz et al. (2017), Galsky et al. (2013), Hegewisch-Becker et al. (2019), Iomedico (2016, 2018), Oh et al. (2017), Nadler et al. (2018), Verschuer et al. (2017) (62, 63, 60, 58, 59, 142, 61, 65)
⁵ eigene Berechnung, nach Patientenzahlen gewichtet, Quelle: Fietz et al. (2017) (62)
⁶ Galsky et al. (2013) (63)
⁷ eigene Berechnung, Anteil Patienten mit soliden Tumoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ohne zufriedenstellende Therapieoption (139)

In der Summe ergeben sich im Kalenderjahr 2020 117.972 Patienten (56.726 weibliche und 61.246 männliche) mit soliden Tumoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ohne zufriedenstellende Therapieoption.

Ad (4) Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren

Die Voraussetzung für eine Behandlung mit Entrectinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ist der Nachweis eines NTRK-Fusionsgens bei Patienten mit soliden Tumoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ohne zufriedenstellende Therapieoption. Um deren Anteil abschätzen zu können wurde anhand einer weiteren unsystematischen Literaturrecherche (Schneeballsystem) nach Studien zu Tumorprofilanalysen gesucht, welche Angaben zu NTRK-Fusionen bei soliden Tumoren enthalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Studien zu Profilanalysen von NTRK-Fusionen bei soliden Tumoren

Autor, Jahr Datenbasis	Anzahl sequenzierter Tumorproben, NTRK-Fusionen und Lokalisation	Anteil NTRK-Fusionen bei soliden Tumoren
Zehir et al., 2017 Memorial Sloan Kettering Center (22)	Sequenzierung von 10.945 Tumorproben von 10.336 vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen in 2014 bis 2016; Identifikation von NTRK1 (1xNSCLC, 2xKolonkarzinom, 1xSarkom, 1xMelanom, 1xHCC, 1xCUP, 4xParotiskarzinom) und NTRK3 (1xKolorektales Karzinom, 1x Gliom, 2xPankreaskarzinom, 2xSchilddrüsenkarzinom)	0,174 % (18/10.336)
Stransky et al., 2014 Cancer Genome Atlas (4)	Sequenzierung von 6.893 Tumorproben; Identifikation von NTRK1 (5xSchilddrüsenkarzinom, 1xGlioblastom, 1xSarkom), NTRK2 (1x Adenokarzinom der Lunge, 2xGliom, 1xKopf-Hals-Tumor), NTRK3 (7xSchilddrüsenkarzinom, 1xMelanom, 2xKolonkarzinom, 1xKopf- Hals-Tumor, 1xMammakarzinom)	0,330 % (23/6.893)
Gatalica et al., 2019 Caris Life Sciences, USA 2015-2018 (143)	Sequenzierung von Tumorproben von 11.502 Patienten; Identifikation von NTRK1(3xGliom, 1xSarkom, 2xKolorektales Karzinom, 1xCervixkarzinom, 1xAdenokarzinom der Lunge), NTRK2 (9x Gliom, 1xAdenokarzinom der Lunge), NTRK3 (2xGliom, 2xAdenokarzinom der Lunge, 4xSchilddrüsenkarzinom, 1xMammakarzinom, 1xSarkom, 2xCUP, 1xSinonasales Karzinom)	0,270 % (31/11.502)
Okamura et al., 2018 Cancer Genome Atlas und St. Jude PeCan database (21)	Sequenzierung von Tumorproben von 9.966 erwachsenen und 3.501 pädiatrischen Patienten; Am häufigsten fanden sich NTRK3-Fusionen. Bei erwachsenen Patienten waren es 0,16 %, bei pädiatrischen Patienten 2,34%. NTRK-Fusionen insgesamt wurden am häufigsten beim pädiatrischen Melanom (11,1 %) und Gliom (3,97 %) und bei dem erwachsenen Schilddrüsenkarzinom (2,34 %) nachgewiesen	Kinder: 0,340 % (12/3.501) Erwachsene: 0,310 % (31/9.966)
Rosen et al., 2020 Memorial Sloan Kettering Center (90)	Sequenzierung von Tumorproben von 26.312 pädiatrischen und erwachsenen Patienten im Rahmen eines Screeningprogramms. NTRK-Fusionen wurden am häufigsten bei den Karzinomen der Speicheldrüse (15,8 %), Schilddrüse (13,2 %), des Darms (10,5 %) und bei Sarkomen (11,8 %) gefunden.	0,281 % (74/26.312)

Nach Tumorproben gewichteter mittlerer Anteil	0,276 % (189/68.510)
--	-------------------------

Aufgrund der Heterogenität der Verteilung der Tumorproben auf die verschiedenen Lokalisationen, der verwendeten Methoden sowie der geringen Fallzahlen, schien eine Berechnung des NTRKf+ Anteils nach Lokalisation zu unsicher. Daher wurde zur Bestimmung des plausibelsten Werts der in Tabelle 3-8 gezeigt, nach Tumorproben gewichtete mittlere Anteil von 0,276 % verwendet. Dadurch ergeben sich in 2020 325 Patienten (156 weibliche und 169 männliche) mit NTRKf+ lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren ohne zufriedenstellende Therapieoption, die für eine Behandlung mit Entrectinib in Frage kommen.

Zusammenfassung:

Die Berechnung der Zielpopulation von Entrectinib erfolgte in mehreren Schritten:

- (1) Prognose der Sterbefälle infolge solider Tumoren für das Jahr 2020 (206.694 Patienten)
- (2) Rückverschiebung der Sterbefälle aus 2021 um mediane Überlebenszeit von einem Jahr ergeben die Patienten mit soliden Tumoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium in 2020 (205.675 Patienten)
- (3) 57,4 % haben keine zufriedenstellende Therapieoption (117.972 Patienten)
- (4) 0,276 % sind Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren (325 Patienten)

Die resultierenden Patientenzahlen der unter 1) bis 4) beschriebenen Schritte sind in Tabelle 3-9, nach Geschlecht, dargestellt.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet im Jahr 2020 (plausibelster Wert)

Ad	Populationen in Deutschland	w	m	gesamt
1)	Bevölkerung in Deutschland in 2020 (in tausend) ¹	42.193	41.152	83.345
1)	Krebsbedingte Sterbefälle mit soliden Tumoren in 2020 ²	95.406	111.288	206.694
2)	Rückverschiebung um mediane Überlebenszeit von einem Jahr ergeben die Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium in 2020 ³	95.264	110.412	205.675
3)	Patienten ohne zufriedenstellende Therapieoption ⁴	56.726	61.246	117.972
4)	Zielpopulation: 0,276 % sind Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren ⁵	156	169	325

Alle Berechnungen erfolgten in exakten Zahlen. Differenzen in den Summen sind rundungsbedingt.
¹ Quelle: Statistisches Bundesamt (144)
eigene Prognose der Mortalitätsraten (je 100.000 Personen), nach Lokalisation, Altersgruppe und Geschlecht, der Vorgehensweise von RKI und GEKID folgend, multipliziert mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts. Für die Bevölkerungszahlen wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6) verwendet, Quellen: ZfKD (137), Statistisches Bundesamt (144), Technisches Dokument (139)
³ TRM (141)
⁴ Fietz et al. (2017) (62), Galsky et al. (2013) (63), Hegewisch-Becker et al. (2019) (60), Iomedico (2016, 2018) (59, 58), Oh et al. (2017) (65), Nadler et al. (2018) (64), Verschuer et al. (2017) (61)
⁵ Gatalica et al. (2019) (143), Rosen et al. (2020) (90), Stransky et al. (2014) (4), Okamura et al. (2017) (21), Zehir et al. (2017) (22)

Auf Grundlage des vorliegenden epidemiologischen Modells werden für Deutschland im Kalenderjahr 2020 325 Patienten (156 weibliche und 169 männliche) mit NTRKf+ lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren ohne zufriedenstellende Therapieoptionen geschätzt, die für eine Behandlung mit Entrectinib in Frage kommen.

Variation der Modellparameter – Berücksichtigung von Unsicherheiten

Für den Modellparameter Anteil der NTRKf+ soliden Tumoren finden sich in der Literatur unterschiedliche Werte. Das Ergebnis der Modellrechnung ist daher mit Unsicherheit behaftet. Diese Unsicherheit wird durch Szenarien, die die Spannweite für die Größe der Zielpopulation angeben, quantifiziert.

Für die Szenarien wurde der folgende Parameter variiert:

- **Variation zu (4):** Patientenanteil mit NTRKf+ soliden Tumoren

Wie oben beschrieben schien eine Berechnung des NTRKf+ Anteils, nach Lokalisation, aufgrund der Heterogenität der Verteilung der Tumorproben auf die verschiedenen Lokalisationen, der verwendeten Methoden sowie der zu geringen Fallzahlen zu unsicher. Daher wurde zur Bestimmung des plausibelsten Werts der Zielpopulation ein mittlerer, nach Tumorproben gewichteter Anteil (0,276 %) auf alle Patienten angewandt. Um der Unsicherheit Rechnung zu tragen wurden die Extremwerte aus

Tabelle 3-8 zur Bildung einer Unsicherheitsspanne herangezogen. In der Studie von Zehir et al. (2017) waren 0,174 % der 10.336 vorbehandelten Patienten des Memorial Sloan Kettering Centers mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen NTRKf+ (22). Bei Stransky et al. 2014 waren es 0,330 % von 6.893 Tumorproben (4). Die Daten stammen aus dem Genome Atlas. Die verwendete Parametervariation zur Berechnung des plausibelsten Werts, der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ist in Tabelle 3-10 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-10: Verwendete Parameter zur Bildung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation

	Untergrenze	Plausibelster Wert	Obergrenze
Anteil NTRKf+ solider Tumoren	0,174 % ¹	0,276 % ²	0,330 % ³
¹ Zehir et al. (2017) (22) ² eigene Berechnung, Quelle: Gatalica et al. (2019) (143), Rosen et al. (2020) (90), Stransky et al. (2014) (4), Okamura et al. (2017) (21), Zehir et al. (2017) (22) ³ Stransky et al. (2014) (4)			

Durch die in Tabelle 3-10 gezeigte Parametervariation ergab sich eine Ober- und Untergrenze der geschätzten Zielpopulation. Die resultierende Unsicherheitsspanne ist in Tabelle 3-11 gezeigt. Die Ober- und Untergrenze der Zielpopulation von Entrectinib bei NTRKf+, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren ohne zufriedenstellende Therapieoption in Deutschland in 2020 beträgt somit 389 bzw. 205 Patienten, bei einem plausibelsten Wert von 325 Patienten.

Tabelle 3-11: Resultierende Unsicherheitsspanne der Patienten im Anwendungsgebiet

	Untergrenze	Plausibelster Wert	Obergrenze
Prognose der Zielpopulation in 2020	205	325	389

Fazit

Die Zielpopulation für Entrectinib umfasst 325 Patienten für das Jahr 2020 (siehe Tabelle 3-11). Diese Anzahl wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet. Die Angabe ist plausibel, stellt jedoch in der Tendenz eine Überschätzung dar (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Einfluss verwendeter Annahmen/Parameter auf die errechnete Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Parameter	Einfluss	Begründung
Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	Überschätzung	Sterbefälle enthalten auch Patienten, die sich zum Todeszeitpunkt nicht im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befanden. Das relative 1-Jahresüberleben beträgt z.B. beim Lungenkarzinom in den UICC Stadien I bis III 93 % bis 54 % (145)
NTRKf+: Testrate wurde auf 100 % gesetzt	Überschätzung	Es wird angenommen, dass die Testrate im deutschen Versorgungsalltag niedriger ist. Einer repräsentativen epidemiologischen Studie zufolge nutzen nur 34 % der befragten Onkologen in den USA regelmäßig NGS zur Therapieauswahl im fortgeschrittenen refraktären Krankheitsstadium (146)
NTRKf+: Therapierate wurden auf 100 % gesetzt	Überschätzung	Es wird angenommen, dass die Therapierate im deutschen Versorgungsalltag niedriger ist. Patienten könnten mit einem NTRKf+ Inhibitor vorbehandelt sein oder eine Behandlung ablehnen.

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

Entwicklung der Zielpopulation bis zum Kalenderjahr 2025

Die registrierten Sterbefälle infolge solider Tumoren bis 2016 (durchgezogene Linien) sowie deren Prognose ab 2017 (gestrichelte Linien) nach Geschlecht (Frauen rot, Männer blau) sind in Abbildung 3-6 dargestellt. Bei der Prognose wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt. In seinem Berichtsheft „Krebs in Deutschland in 2015/2016“ geht das RKI ebenfalls von einem Rückgang der krebsbedingten Sterberate bei beiden Geschlechtern aus (103).

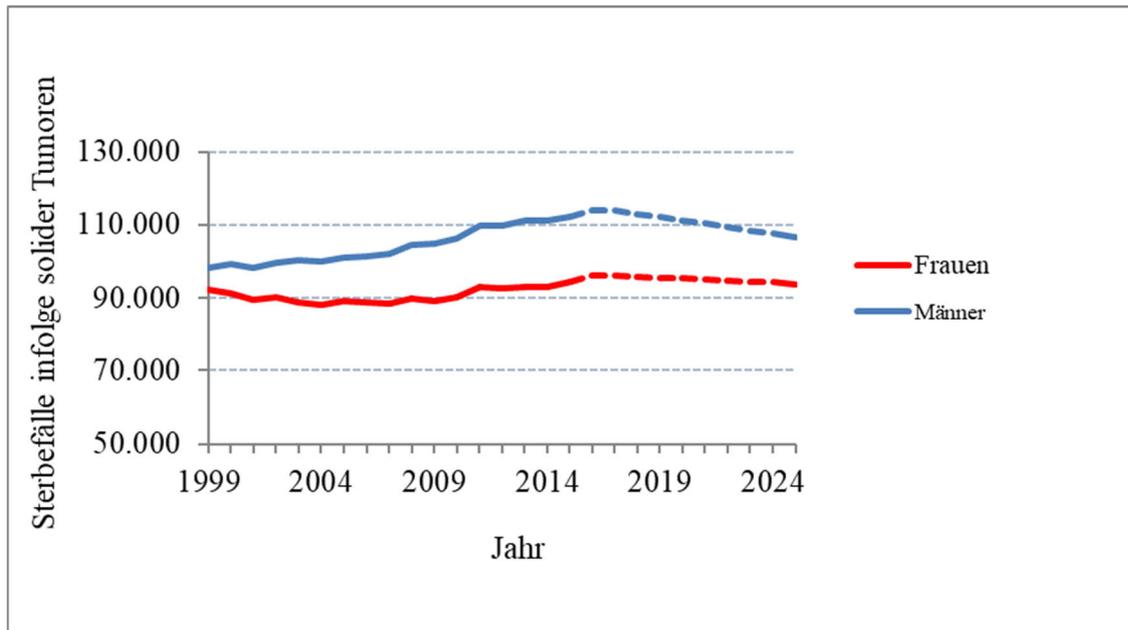


Abbildung 3-6: Registrierte (1999-2016, durchgezogenen Linien) und prognostizierte (2017-2025, gestrichelte Linien) Sterbefälle infolge solider Tumoren, nach Geschlecht (Frauen rot, Männer blau).

Bei den dargestellten Daten handelt es sich um eine Aggregation der Sterbefälle der Lokalisationen Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Verdauungsorgane (C15-C26), Atmungs- und Brustorgane (C30-C39), Knochen u. Gelenkknorpel (C40-C41), Malignes Melanom der Haut (C43), Weichteile u. mesotheliales Gewebe (C45-C49), Brustdrüse (C50), weibliche Geschlechtsorgane (C51-C58), männliche Geschlechtsorgane (C60-C63), Harnorgane (C64-C68), Auge, Gehirn u. Zentrales Nervensystem (C69-C72), Endokrine Drüsen (C73-C75), sonstg., ungenau u. n.bez. Lokalisationen (C76-C80); (Datenstand 17.12.2019); Quelle: ZfKD (135), Technisches Dokument (139).

Die geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Kalenderjahren 2020 bis 2025 ist in Tabelle 3-13 dargestellt.

Tabelle 3-13: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation der Jahre 2020 bis 2025

	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Obergrenze	205	204	203	202	200	198
Plausibelster Wert	325	323	321	319	317	314
Untergrenze	389	387	384	382	379	376
Quelle: Epidemiologisches Modell (139)						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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	325 (205 – 389)	285 (180 – 341)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 die eine Behandlung mit Entrectinib in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GK-Versicherten von 2018 durch den Bevölkerungsstand von 2018 geteilt (147, 144).

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.

Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation in 2020 ergab die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese sind, inklusive Angabe der Unsicherheit, in den Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14 und Tabelle 3-15 gezeigt.

Die beste Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die beginnend innerhalb eines Jahres mit Entrectinib behandelt werden können, beträgt somit 285.

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Entrectinib in Frage kommen, Prognose für 2020

		Anzahl Patienten 2020
A	Bevölkerung in Deutschland in 2020 (in tausend) ¹	83.345
B	Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren ²	205.675
C	Patienten ohne zufriedenstellende Therapieoption ³	117.972
D	0,276 % ⁵ (0,174 % ⁴ ; 0,330 % ⁶) von C) sind NRTKf+	325 ⁵ (205 ⁴ -389 ⁶)
E	87,7 % ⁷ von D) sind GKV-Patienten	285 (180-341)
¹ Quelle: Statistisches Bundesamt (144) ² eigene Prognose der Mortalitätsraten (je 100.000 Personen), nach Lokalisation, Altersgruppe und Geschlecht, der Vorgehensweise von RKI und GEKID folgend, multipliziert mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts. Für die Bevölkerungszahlen wurde die aktualisierte 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6) verwendet; Die Mortalitätsraten umfassen die Lokalisationen Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Verdauungsorgane (C15-C26), Atmungs- und Brustorgane (C30-C39), Knochen u. Gelenkknorpel (C40-C41), Malignes Melanom der Haut (C43), Weichteile u. mesotheliales Gewebe (C45-C49), Brustdrüse (C50), weibliche Geschlechtsorgane (C51-C58), männliche Geschlechtsorgane (C60-C63), Harnorgane (C64-C68), Auge, Gehirn u. Zentrales Nervensystem (C69-C72), Endokrine Drüsen (C73-C75), sonstg., ungenau u. n.bez. Lokalisationen (C76-C80); Quellen: ZFKD (137), Statistisches Bundesamt (144), TRM (141) ³ Fietz et al. (2017) (62), Galsky et al. (2013) (63), Hegewisch-Becker et al. (2019) (60), Iomedico (2016, 2018) (59, 58), Oh et al. (2017) (65), Nadler et al. (2018) (64), Verschuer et al. (2017) (61) ⁴ Zehir et al. (2017) (22) ⁵ eigene Berechnung, Quelle: Gatalica et al. (2019) (143), Rosen et al. (2020) (90), Stransky et al. (2014) (4), Okamura et al. (2017) (21), Zehir et al. (2017) (22) ⁶ Stransky et al. (2014) (4) ⁷ BMG (148)		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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	<p>Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (<i>NTRK</i>)-Genfusion,</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 <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	Nicht quantifizierbar	285 (180-341)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 285 GK-versicherte erwachsene Patienten mit *NTRK*f+, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren ohne zufriedenstellende Therapieoption ermittelt (139).

Um der qualitativen Unsicherheit der verschiedenen Quellen Rechnung zu tragen, wird eine entsprechende Spanne (180-341) 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 (RKI und GEKID) herangezogen (134, 132, 133, 136, 138, 135, 131, 129, 130, 127, 137, 103, 95). 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 GEKID und RKI alle bereits notwendigen Angaben vorlagen. Einzig das TRM wurde zur Bestimmung des relativen Überlebens bei allen Krebserkrankungen herangezogen (141).

Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen bis 2018 wurde der Bevölkerungsstand, ab 2019 die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6) verwendet (147, 144).

Angaben zum medianen Überleben bei metastasierten Krebserkrankungen wurden dem TRM entnommen (141).

Der Patientenanteil mit Zweitlinientherapie wurde einer anhand einer unsystematischen Literatursuche (Schneeballsystem) entnommen (62, 63, 60, 59, 58, 65, 61, 64).

Angaben zu Patienten mit Tumoren, die positiv auf NTRK-Fusionsgene getestet wurden, entstammen ebenfalls einer unsystematischen Literaturrecherche (Schneeballsystem) (4, 143, 21, 22, 90).

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

Die Anzahl der GK-versicherten Patienten wurden den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (148).

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. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A: NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(12):731–47.
2. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S: NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 2016; 1(2):e000023.
3. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC: TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov* 2015; 5(1):25–34.
4. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C: The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun* 2014; 5:4846.
5. Musholt TJ, Musholt PB, Khaladj N, Schulz D, Scheumann GFW, Klempnauer J: Prognostic significance of RET and NTRK1 rearrangements in sporadic papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2000; 128(6):984–93.
6. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, Lee J, Tejpar S, Sartore-Bianchi A et al.: ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2017; 109(12):772.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie: Positionspapier: Qualitätsgesicherte Molekular Diagnostik in der Onkologie, zielgerichtet – integriert; 2019; URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/molekulare-diagnostik/molekulare-diagnostik-positionspapier-2019-1.pdf>; [aufgerufen 06.05.2019].
8. Liang Cheng, Riley E Alexander, Gregory T MacLennan, Oscar W Cummings, Rodolfo Montironi, Antonio Lopez-Beltran et al.: Molecular pathology of lung cancer, Key to personalized medicine. *Mod Pathol* 2012; 25(3):347–69.
9. Redig AJ, Jänne PA: Basket trials and the evolution of clinical trial design in an era of genomic medicine. *J Clin Oncol* 2015; 33(9):975–7.
10. Woodcock J, LaVange LM: Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med* 2017; 377(1):62–70.
11. Lozano-Ortega G, Hodgson M, Csintalan F, Zerbini C, Johnston K, Nam J: Tumour-specific randomized controlled trials in rare oncogene-driven cancers: asking for the impossible? *Value in Health* 2019; 22:S838-S839.
12. Cunanan KM, Gonen M, Shen R, Hyman DM, Riely GJ, Begg CB et al.: Basket Trials in Oncology, A Trade-Off Between Complexity and Efficiency. *J Clin Oncol* 2017; 35(3):271–3.
13. Doroshow JH, Kummar S: Translational research in oncology—10 years of progress and future prospects. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2014; 11(11):649.
14. Huang M, Shen A, Ding J, Geng M: Molecularly targeted cancer therapy, Some lessons from the past decade. *Trends Pharmacol Sci* 2014; 35(1):41–50.

15. European Medicines Agency: Medicine overview - Tafinlar (dabrafenib). URL: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/tafinlar-epar-medicine-overview_en.pdf; (2018); [aufgerufen 16.08.2019].
16. European Medicines Agency: Assessment report Mekinist International non-proprietary name: trametinib. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/mekinist-epar-medicine-overview_en.pdf; (2018); [aufgerufen 12.05.2020].
17. Horak P, Klink B, Heining C, Gröschel S, Hutter B, Fröhlich M et al.: Precision oncology based on omics data, The NCT Heidelberg experience. *Int J Cancer* 2017; 141(5):877–86.
18. Tsimberidou AM, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Naing A, Fu S et al.: Precision medicine, Clinical outcomes including long-term survival according to the pathway targeted and treatment period–The IMPACT study. *JCO* 2018; 36(18_suppl):LBA2553-LBA2553.
19. Tsimberidou A-M, Iskander NG, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Fu S et al.: Personalized medicine in a phase I clinical trials program, The MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res* 2012; 18(22):6373–83.
20. Astsaturov IA, Ellis P, Swensen J, Arguello D, Reddy SK, Gatalica Z et al.: Fusion analysis of solid tumors to reveal novel rearrangements in breast carcinomas. *JCO* 2016; 34(15_suppl):11504.
21. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R: Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies, Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018; 2018.
22. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR et al.: Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017; 23(6):703–13.
23. 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.
24. Créancier L, Vandenberghe I, Gomes B, Dejean C, Blanchet J-C, Meilleroux J et al.: Chromosomal rearrangements involving the NTRK1 gene in colorectal carcinoma. *Cancer Lett* 2015; 365(1):107–11.
25. Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, Roskelley CD, Melnyk N, Mathers JA et al.: Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell* 2002; 2(5):367–76.
26. Landman Y, Ilouze M, Wein S, Neiman V, Yerushalmi R, Yakimov M et al.: Rapid Response to Larotrectinib (LOXO-101) in an Adult Chemotherapy-Naive Patients With Advanced Triple-Negative Secretory Breast Cancer Expressing ETV6-NTRK3 Fusion. *Clin Breast Cancer* 2018; 18(3):e267-e270.
27. Shukla N, Roberts SS, Baki MO, Mushtaq Q, Goss PE, Park BH et al.: Successful Targeted Therapy of Refractory Pediatric ETV6-NTRK3 Fusion-Positive Secretory Breast Carcinoma. *JCO Precis Oncol* 2017; 2017.

28. Skálová A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordóñez B et al.: Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene, A hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(5):599–608.
29. Majewska H, Skálová A, Stodulski D, Klimková A, Steiner P, Stankiewicz C et al.: Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, A new entity associated with ETV6 gene rearrangement. *Virchows Arch* 2015; 466(3):245–54.
30. Orbach D, Brennan B, Paoli A de, Gallego S, Mudry P, Francotte N et al.: Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible, The European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group experience. *Eur J Cancer* 2016; 57:1–9.
31. Nagasubramanian R, Wei J, Gordon P, Rastatter JC, Cox MC, Pappo A: Infantile Fibrosarcoma With NTRK3-ETV6 Fusion Successfully Treated With the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(8):1468–70.
32. Wong V, Pavlick D, Brennan T, Yelensky R, Crawford J, Ross JS et al.: Evaluation of a Congenital Infantile Fibrosarcoma by Comprehensive Genomic Profiling Reveals an LMNA-NTRK1 Gene Fusion Responsive to Crizotinib. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108(1).
33. El Demellawy D, Cundiff CA, Nasr A, Ozolek JA, Elawabdeh N, Caltharp SA et al.: Congenital mesoblastic nephroma, A study of 19 cases using immunohistochemistry and ETV6-NTRK3 fusion gene rearrangement. *Pathology* 2016; 48(1):47–50.
34. Wu G, Diaz AK, Paugh BS, Rankin SL, Ju B, Li Y et al.: The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet* 2014; 46(5):444–50.
35. Blume-Jensen P, Hunter T: Oncogenic kinase signalling. *Nature* 2001; 411(6835):355–65.
36. Huang EJ, Reichardt LF: Neurotrophins, Roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:677–736.
37. Nakagawara A: Trk receptor tyrosine kinases, A bridge between cancer and neural development. *Cancer Lett* 2001; 169(2):107–14.
38. Khotskaya YB, Holla VR, Farago AF, Mills Shaw KR, Meric-Bernstam F, Hong DS: Targeting TRK family proteins in cancer. *Pharmacol Ther* 2017; 173:58–66.
39. Cunningham ME, Stephens RM, Kaplan DR, Greene LA: Autophosphorylation of Activation Loop Tyrosines Regulates Signaling by the TRK Nerve Growth Factor Receptor. *J Biol Chem* 1997; 272(16):10957–67.
40. Kaplan DR, Miller FD: Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10(3):381–91.
41. 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.
42. F. Hoffmann-La Roche Ltd: SECTION 2.5 CLINICAL OVERVIEW; [aufgerufen 22.05.2019].

43. Wilson TR, Sokol ES, Trabucco SE, Newberg JY, Simmons B, Riehl T et al.: Genomic characteristics and predicted ancestry of NTRK1/2/3 and ROS1 fusion-positive tumours from >165,000 pan-solid tumours. *Annals of Oncology* 2019; 30:v161-v162.
44. Shah N, Lankarovich M, Lee H, Yoon J-G, Schroeder B, Foltz G: Exploration of the gene fusion landscape of glioblastoma using transcriptome sequencing and copy number data. *BMC Genomics* 2013; 14:818.
45. Ardini E, Bosotti R, Borgia AL, Ponti C de, Somaschini A, Cammarota R et al.: The TPM3-NTRK1 rearrangement is a recurring event in colorectal carcinoma and is associated with tumor sensitivity to TRKA kinase inhibition. *Mol Oncol* 2014; 8(8):1495–507.
46. Jones DTW, Hutter B, Jäger N, Korshunov A, Kool M, Warnatz H-J et al.: Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocytic astrocytoma. *Nat Genet* 2013; 45(8):927–32.
47. Knezevich SR, Garnett MJ, Pysher TJ, Beckwith JB, Grundy PE, Sorensen PH: ETV6-NTRK3 gene fusions and trisomy 11 establish a histogenetic link between mesoblastic nephroma and congenital fibrosarcoma. *Cancer Res* 1998; 58(22):5046–8.
48. Leeman-Neill RJ, Kelly LM, Liu P, Brenner AV, Little MP, Bogdanova TI et al.: ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. *Cancer* 2014; 120(6):799–807.
49. Farago AF, Le LP, Zheng Z, Muzikansky A, Drilon A, Patel M et al.: Durable Clinical Response to Entrectinib in NTRK1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(12):1670–4.
51. Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, Haes HCJM de, Voest EE, Graeff A de: Symptom prevalence in patients with incurable cancer, A systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management* 2007; 34(1):94–104.
52. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al.: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30, A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5):365–76.
53. Miner TJ, Brennan MF, Jaques DP: A prospective, symptom related, outcomes analysis of 1022 palliative procedures for advanced cancer. *Ann Surg* 2004; 240(4):719-26; discussion 726-7.
54. 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.
55. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.01 (Konsultationsfassung); 2018. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_2.01_Langversion.pdf; [aufgerufen 05.05.2020].

56. Del Castillo M, Chibon F, Arnould L, Croce S, Ribeiro A, Perot G et al.: Secretory Breast Carcinoma, A Histopathologic and Genomic Spectrum Characterized by a Joint Specific ETV6-NTRK3 Gene Fusion. *Am J Surg Pathol* 2015; 39(11):1458–67.
57. Diallo R, Schaefer K-L, Bankfalvi A, Decker T, Ruhnke M, Wülfing P et al.: Secretory Carcinoma of the Breast, A Distinct Variant of Invasive Ductal Carcinoma Assessed by Comparative Genomic Hybridization and Immunohistochemistry. *Human Pathology* 2003; 34(12):1299–305.
58. iOMEDICO AG: Tumor Registry Advanced Renal Cell Carcinoma RCC Registry; Datenschnitt vom 15.05.2018.
59. iOMEDICO AG: Tumorregister Kolorektales Karzinom, Auswertung August 2016; Datenstand 31.03.2016.
60. Hegewisch-Becker S, Aldaoud A, Wolf T, Krammer-Steiner B, Linde H, Scheiner-Sparna R et al.: Results from the prospective German TPK clinical cohort study, Treatment algorithms and survival of 1,174 patients with locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2019; 144(5):981–90.
61. Verschuer U von, Schnell R, Tessen HW, Eggert J, Binninger A, Spring L et al.: Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer - final results from the prospective German TLK cohort study. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2017; 112:216–24.
62. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M et al.: Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast* 2017; 34:122–30.
63. Galsky MD, Chowdhury S, Bellmunt J, Wong Y, Recine F, Pal K et al.: Treatment patterns and outcomes in "real world" patients with metastatic urothelial cancer 2017.
64. Nadler E, Joo S, Boyd M, Black-Shinn J, Chirovsky D: Treatment patterns and outcomes among patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Future Oncol* 2019; 15(7):739–51.
65. Oh WK, Cheng WY, Miao R, Vekeman F, Gauthier-Loiselle M, Duh MS et al.: Real-world outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving second-line chemotherapy versus an alternative androgen receptor-targeted agent (ARTA) following early progression on a first-line ARTA in a US community oncology setting. *Urol Oncol* 2018; 36(11):500.e1-500.e9.
66. Budczies J, Winterfeld M von, Klauschen F, Bockmayr M, Lennerz JK, Denkert C et al.: The landscape of metastatic progression patterns across major human cancers. *Oncotarget* 2014; 6(1):570–83.
67. Patchell RA: The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(6):533–40.
68. Eichler AF, Loeffler JS: Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007; 12(7):884–98.
69. Lin X, DeAngelis LM: Treatment of Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2015; 33(30):3475–84.

70. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M et al.: ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2019.
71. Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, Drilon A, Zehir A, Frosina D et al.: Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *Am J Surg Pathol* 2017; 41(11):1547–51.
72. Su D, Zhang D, Chen K, Lu J, Wu J, Cao X et al.: High performance of targeted next generation sequencing on variance detection in clinical tumor specimens in comparison with current conventional methods. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36(1):121.
73. Stack EC, Wang C, Roman KA, Hoyt CC: Multiplexed immunohistochemistry, imaging, and quantitation, A review, with an assessment of Tyramide signal amplification, multispectral imaging and multiplex analysis. *Methods* 2014; 70(1):46–58.
74. Abel HJ, Duncavage EJ: Detection of structural DNA variation from next generation sequencing data, A review of informatic approaches. *Cancer Genet* 2013; 206(12):432–40.
75. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO): Positionspapier NTRK-Inhibitoren als sog. tumoragnostische Arzneimittel, Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie; 2020; URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/ntrk-inhibitoren/tumor-agnostische-arzneimittel-20200113.pdf>; [aufgerufen 07.05.2020].
76. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer; 2020; URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf; [aufgerufen 07.05.2020].
77. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma; 2019; URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf; [aufgerufen 07.05.2020].
78. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancers; 2020; URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf; [aufgerufen 07.05.2020].
79. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer; 2020; URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf; [aufgerufen 07.05.2020].
80. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers; 2020; URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf; [aufgerufen 07.05.2020].

81. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft Tissue Sarcoma; 2019; URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf; [aufgerufen 08.04.2020].
82. Drilon A, Sankhala KK, Liu SV, Cho BC, Blakely C, Chee CE et al.: STARTRK-2, A global phase 2, open-label, basket study of entrectinib in patients with locally advanced or metastatic solid tumors harboring TRK, ROS1, or ALK gene fusions. *Cancer Res* 2017; 77(13).
83. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378(8):731–9.
84. Krebsinformationsdienst, Krebsforschungszentrum D: Arztbriefe: Befunde und Abkürzungen besser verstehen. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/krebs-befunde-verstehen.php>; (09.01.2017); [aufgerufen 12.05.2020].
85. European Medicines Agency: Public summary of opinion on orphan designation Larotrectinib for the treatment of salivary gland cancer; 07.05.2018; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/1995-public-summary-opinion-orphan-designation-larotrectinib-treatment-salivary-gland-cancer_en.pdf; [aufgerufen 17.04.2020].
86. Kheder ES, Hong DS: Emerging Targeted Therapy for Tumors with NTRK Fusion Proteins. *Clin Cancer Res* 2018; 24(23):5807–14.
87. Boon E, Valstar MH, Van Der Graaf, W. T. A., Bloemena E, Willems SM, Meeuwis CA et al.: Clinicopathological characteristics and outcome of 31 patients with ETV6-NTRK3 fusion gene confirmed (mammary analogue) secretory carcinoma of salivary glands. *Oral oncology* 2018; 82:29–33.
88. Skalova A, Michal M, Simpson RHW: Newly described salivary gland tumors. *Modern Pathology* 2017; 30(s1):S27-S43.
89. 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].
90. Rosen EY, Goldman DA, Hechtman JF, Benayed R, Schram AM, Cocco E et al.: TRK Fusions Are Enriched in Cancers with Uncommon Histologies and the Absence of Canonical Driver Mutations. *Clinical Cancer Research* 2020; 26(7):1624–32.
91. 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>.
92. 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.

93. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel K-H, Johnen G, Pohlabein 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.
94. 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].
95. 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].
96. 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.
97. 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.
98. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Leitlinie; Oktober 2019.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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].
104. 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].
105. Bauer S: Weichteilsarkome, Uniklinik Essen. URL: <http://www.uk-essen.de/en/tumorforschung/patienten-besucher/patientenlexikon/weichteilsarkome/>; (8.4.2020); [aufgerufen 12.05.2020].
106. Gough NJ, Smith C, Ross JR, Riley J, Judson I: Symptom Burden, Survival and Palliative Care in Advanced Soft Tissue Sarcoma. *Sarcoma* 2011; 2011(1):1–8.
107. Kuo PY, Yen JTC, Parker GM, Chapman S, Kandikattu S, Sohanpal I et al.: The Prevalence of Pain in Patients Attending Sarcoma Outpatient Clinics. *Sarcoma* 2011; 2011:1–6.
108. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO): Weichgewebssarkome (maligne Weichgewebstumoren) des Erwachsenen, C48.-, C49.-; April 2019; URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@@guideline/html/index.html#ID0ERFAG>; [aufgerufen 12.05.2020].
109. Cates JMM: The AJCC 8th Edition Staging System for Soft Tissue Sarcoma of the Extremities or Trunk, A Cohort Study of the SEER Database. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16(2):144–52.
110. European Medicines Agency: Assessment report VITRAKVI, International non-proprietary name: larotrectinib Procedure No. EMEA/H/C/004919/0000; 25.07.2019; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitrakvi-epar-public-assessment-report_en.pdf; [aufgerufen 03.02.2020].
111. European Medicines Agency: Assessment report ROZLYTREK; 2020.
112. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO): Onkopedia Leitlinie, Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; 2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html%20%5Baufgerufen%20am:%2028.06.2018%5D>; (Oktober 2019); [aufgerufen 12.05.2020].
113. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N et al.: A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine, The ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018; 29(9):1895–902.
114. Kawai A, Araki N, Sugiura H, Ueda T, Yonemoto T, Takahashi M et al.: Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma, A randomised, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2015; 16(4):406–16.
115. Le Cesne A, Blay J-Y, Cupissol D, Italiano A, Delcambre C, Penel N et al.: Results of a prospective randomized phase III T-SAR trial comparing trabectedin (T) vs best

- supportive care (BSC) in patients with pretreated advanced soft tissue sarcoma (ASTS), A French Sarcoma Group (FSG) trial. *JCO* 2018; 36(15_suppl):11508.
116. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffiotti R, Ahluwalia MS, Nayak L et al.: Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1):5.
117. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica; 2015; URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-060l_S2k_Hirnmetastasen_Meningeosis_neoplastica_2015-06-abgelaufen.pdf; [aufgerufen 16.08.2019].
118. Owonikoko TK, Arbiser J, Zelnak A, Shu H-KG, Shim H, Robin AM et al.: Current approaches to the treatment of metastatic brain tumours. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11(4):203–22.
119. Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S et al.: Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5):1388–95.
120. 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.
121. Paz-Ares L, Dziadziuszko R, Drilon A, John T, Krebs M, Demetri G et al.: MA14.02 Entrectinib in Patients with ROS1-Positive NSCLC or NTRK Fusion-Positive Solid Tumors with CNS Metastases. *Journal of Thoracic Oncology* 2019; 14(10):S305.
122. Siena S, Doebele RC, Shaw AT, Karapetis CS, Tan DS-W, Cho BC et al.: Efficacy of entrectinib in patients (pts) with solid tumors and central nervous system (CNS) metastases, Integrated analysis from three clinical trials. *JCO* 2019; 37.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. Roche Registration GmbH: Fachinformation: Entrectinib, Stand August 2020.
127. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Anfrage zu epidemiologischen Kennzahlen; [Email]; 2018.
128. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C: TNM classification of malignant tumours. Eighth edition. Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2017.

129. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Prävalenz der soliden Tumoren, Fallzahlen, nach Lokalisation und Geschlecht. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>; [aufgerufen 24.04.2020].
130. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Prävalenz der soliden Tumoren, Raten, nach Altersgruppe und Geschlecht; 2019. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>; [aufgerufen 01.05.2020].
131. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Prävalenz der soliden Tumoren, Raten, nach Geschlecht; 2019. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>; [aufgerufen 24.04.2020].
132. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Inzidenz der soliden Tumoren Fallzahlen, Fallzahlen, nach Geschlecht. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>; [aufgerufen 24.04.2020].
133. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Inzidenz von Krebs gesamt, Fallzahlen; 2019. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>; [aufgerufen 30.04.2020].
134. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Inzidenz der soliden Tumoren, Raten, nach Altersgruppe und Geschlecht. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>; [aufgerufen 24.04.2020].
135. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Mortalität der Patienten mit soliden Tumoren, Fallzahlen, nach Geschlecht. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>; [aufgerufen 01.05.2020].
136. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Mortalität aller Krebserkrankungen, Fallzahlen; 2019. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>; [aufgerufen 30.04.2020].
137. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (RKI): Mortalität der Patienten mit soliden Tumoren, Raten, nach Altersgruppe und Geschlecht; 2019. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>; [aufgerufen 27.04.2020].
138. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Mortalität der Patienten mit soliden Tumoren, altersadjustierte Raten, nach Geschlecht. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>; [aufgerufen 27.04.2020].
139. Roche Pharma AG: Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Entrectinib - Indikationsgebiet: NTRKf+ solide Tumoren; 2020.
140. 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.
141. Tumorregister München: Überleben ICD-10 C00-C96.9: Alle Tumoren (ohne C44), Überleben ab Progression. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC0096G-ICD-10-C00-C96.9-Alle-Tumoren-ohne-C44-Survival.pdf>; (2020); [aufgerufen 12.05.2020].
142. Alvarez-Breckenridge C, Miller JJ, Nayyar N, Gill CM, Kaneb A, D'Andrea M et al.: Clinical and radiographic response following targeting of BCAN-NTRK1 fusion in glioneuronal tumor. *NPJ Precis Oncol* 2017; 1(1):5.

143. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S: Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Modern Pathology* 2019; 32(1):147.
144. Statistisches Bundesamt: Bevölkerungsentwicklung bis 2060, Ergebnisse der 14.koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9; (2019).
145. Tumorregister München: ICD-10 C33, C34: Lungentumor, Survival. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php.
146. Freedman AN, Klabunde CN, Wiant K, Enewold L, Gray SW, Filipinski KK et al.: Results of Next-Generation Sequencing Tests to Guide Cancer Treatment: Results From a Nationally Representative Survey of Oncologists in the United States // Use of Next-Generation Sequencing Tests to Guide Cancer Treatment, Results From a Nationally Representative Survey of Oncologists in the United States. *JCO Precis Oncol* 2018; (2):1–13.
147. Statistisches Bundesamt: Bevölkerungsstand. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&levelindex=0&levelid=1588267440758>; [aufgerufen 30.04.2020].
148. Bundesministerium für Gesundheit (BMG): Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2018.

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 3-17 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 3-17: 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 und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (<i>NTRK</i>)-Genfusion, <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 <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	Kontinuierliche, orale Applikation von 600 mg pro Tag	365	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene und pädiatrische Patienten	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

	<p>ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (<i>NTRK</i>)-Genfusion,</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 <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 			
<p><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></p>				

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

Entrectinib

Der in Tabelle 3-24 angegebene Behandlungsmodus für Entrectinib entspricht der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Entrectinib für die zu bewertende Indikation. Entrectinib wird einmal täglich oral mit 600 mg verabreicht (1).

Die Behandlungsdauer wurde auf ein Jahr normiert, da in der Fachinformation keine Angaben zu der maximalen Anzahl der Behandlungszyklen gemacht wird (1).

Patientenindividuelle Therapie

Der G-BA bestimmt als zweckmäßige Vergleichstherapie die patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Best-Supportive-Care und antineoplastischer Standardtherapie (2). Aufgrund der Komplexität des Anwendungsgebiets und der individuellen Entscheidung kann keine konkrete Behandlungsoption benannt werden. Ein standardisierter Vergleich kann nicht ermittelt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: 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 und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion, <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 	Kontinuierliche, orale Applikation von 600 mg pro Tag	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion, <ul style="list-style-type: none"> • bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt 	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

	oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und <ul style="list-style-type: none"> • die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 		
<p><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></p>			

Entrectinib

Die Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr in Tabelle 3-18 basiert auf der Fachinformation von Entrectinib (1).

Eine Behandlung mit Entrectinib soll laut Fachinformation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden (1).

In der Fachinformation für Entrectinib ist keine maximale Behandlungsdauer angegeben. Es wird hier und im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer 1 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 rechnerisch auf 1 Jahr wie folgt normiert:

- Entrectinib wird kontinuierlich einmal täglich oral verabreicht. Daraus ergeben sich jährlich 365 Behandlungstage (1).

Patientenindividuelle Therapie

Da die ZVT immer patientenindividuell unterschiedlich ausfällt, kann ein standardisierter Vergleich nicht ermittelt werden.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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 und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptor kinase (<i>NTRK</i>)-Genfusion, <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 <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	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				

Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptor kinase (<i>NTRK</i>)-Genfusion, <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 <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
--------------------------------	--	--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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 (1).

Entrectinib

Für Entrectinib liegt weder dem wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WidO) noch von der WHO offiziell eine Defined Daily Dose (DDD) vor (3–5). Laut Fachinformation wird Entrectinib unabhängig von der Körperoberfläche einmal täglich 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 (1).

Patientenindividuelle Therapie

Da die ZVT immer patientenindividuell unterschiedlich ausfällt, kann ein standardisierter Vergleich nicht ermittelt werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: 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		
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entrectinib

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 2020 mit 1,77 € festgelegt worden (7).

Patientenindividuelle Therapie

Da die ZVT immer patientenindividuell unterschiedlich ausfällt, kann ein standardisierter Vergleich nicht ermittelt werden.

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 3-21 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 3-21: 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 3-21 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 (1). Somit ergeben sich weder für die Behandlung mit Entrectinib noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Da die ZVT immer patientenindividuell unterschiedlich ausfällt, können standardisierte Kosten nicht ermittelt werden.

Nachweis des NTRK-Status

Für die Auswahl von Patienten zur Behandlung mit Entrectinib ist ein validiertes NTRK-Nachweisverfahren erforderlich (8, 1, 9, 10).

Die ESMO Precision Medicine Working Group empfiehlt zur Diagnostik von NTRK-Fusionen einen differenzierten Ansatz je nach Prävalenz von NTRK-Fusionen bei der vorliegenden Tumorhistologie (11):

Liegt die Prävalenz der NTRK-Fusionen, wie bei den meisten soliden Tumoren, in einem niedrigen Bereich, wird – sofern verfügbar – die Anwendung neuer, NGS-basierter DNA/RNA-Sequenzierungsverfahren empfohlen (12–15). Ein Vor-Screening mit immunhistochemischer Untersuchung des Tumors und anschließender Bestätigung der positiv getesteten Tumore mit anschließendem NGS ist zielführend (11). Eine rein immunhistochemische Untersuchung ist für die klinische Entscheidungsfindung und Diagnosestellung hingegen nicht ausreichend.

In Histologien mit hoher Prävalenz an NTRK-Fusionen werden Verfahren wie FISH oder RT-PCR angewendet.

Es wird erwartet, dass die Testung routinemäßig in den nationalen Leitlinien empfohlen wird, sobald die Leitlinien erneuert werden. Die Diagnostik erfolgt daher nicht allein für Patienten, die anschließend eine Behandlung mit Entrectinib erhalten, sondern stellt unabhängig von der Therapiewahl die molekulare Basisdiagnostik dar. Die Kosten für diagnostische Tests, deren Ziel die Prüfung der Voraussetzung zur Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels sind, sind daher nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zuzurechnen (16).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-22: 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 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-16 (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 3-23: 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				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-24: 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 und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion,	111.758,62 €	31.303.172 € (20.116.552 €- 38.109.689 €)
Zusätzliche GKV-Kosten	<ul style="list-style-type: none"> bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische 	-	-

	<p>Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und</p> <ul style="list-style-type: none"> • die bisher keinen <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 		
Summe		111.758,62 €	31.404.172 € (20.116.552 €- 38.109.689 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie	<p>Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (<i>NTRK</i>)-Genfusion,</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 <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Summe		Patientenindividuell unterschiedlich	

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 3-14 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 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Entrectinib

Die Jahrestherapiekosten von Entrectinib setzen sich zusammen aus den Kosten des Arzneimittels sowie den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (vgl. Abschnitt 3.3.4). Die Kosten des Arzneimittels 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: 281 (180-341) Patienten innerhalb der GKV (siehe Abschnitt 3.2.5)

Patientenindividuelle Therapie

Da die ZVT immer patientenindividuell unterschiedlich ausfällt, kann ein standardisierter Vergleich nicht ermittelt werden.

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.

Entrectinib kann histologieübergreifend zur Behandlung von NTRKf+ soliden Tumoren eingesetzt werden. Dieses Behandlungskonzept ist neuartig und setzt eine molekulare Diagnostik des Tumors voraus.

Die Onkologie befindet sich im Umbruch und bereits heute erhalten Patienten umfassende molekulare Diagnostik und patientenindividuelle, zielgerichtete Therapien. Grundsätzlich ist jedoch davon auszugehen, dass ein signifikanter Anteil potentieller Patienten für Entrectinib heute noch keine molekulare Diagnostik erhält. Es ist zu erwarten, dass molekulare Diagnostik in Zukunft bei mehr Patienten angewendet wird.

Abgesehen von der Herausforderung im Bereich der Diagnostik, muss auch ein histologieübergreifendes Behandlungskonzept etabliert werden. Dies erfordert ein signifikantes Umdenken in den betroffenen Fachbereichen.

Laut Fachinformation liegen für Entrectinib neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Darreichungsform keine weiteren Kontraindikationen vor (1). 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.

Gleichzeitig ist mit Larotrectinib eine weitere zielgerichtete Therapie im Anwendungsgebiet zugelassen und die Ärzte haben zukünftig die Wahl zwischen diesen beiden Therapien.

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 geringer ausfallen wird, als in Abschnitt 3.2.3 angegeben. Dies hat zur Folge, dass auch die Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt für Entrectinib von den Angaben in Abschnitt 3.3.5 geringer werden. Die Dynamik in der Therapie NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solider Tumore 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 gemacht werden kann.

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 des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) eine DDD vor (3, 5). Der tägliche Verbrauch lässt sich aus der Fachinformation entnehmen (1).

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 (17). 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 (6). 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 €) (17).

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 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. Roche Registration GmbH: Fachinformation: Entrectinib, Stand Juli 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Niederschrift zur Beratung: Entrectinib bei NTRK-fusionspositiven soliden Tumoren, 2019-B-141; 28.08.2019.
3. 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].
4. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information: Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2019.pdf>; [aufgerufen 20.05.2020].
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/sgb_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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie: Positionspapier: Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie, zielgerichtet – integriert; 2019; URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/molekulare-diagnostik/molekulare-diagnostik-positionspapier-2019-1.pdf>; [aufgerufen 06.05.2019].
9. 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.

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. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M et al.: ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2019.
12. Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, Drilon A, Zehir A, Frosina D et al.: Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *Am J Surg Pathol* 2017; 41(11):1547–51.
13. Su D, Zhang D, Chen K, Lu J, Wu J, Cao X et al.: High performance of targeted next generation sequencing on variance detection in clinical tumor specimens in comparison with current conventional methods. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36(1):121.
14. Stack EC, Wang C, Roman KA, Hoyt CC: Multiplexed immunohistochemistry, imaging, and quantitation, A review, with an assessment of Tyramide signal amplification, multispectral imaging and multiplex analysis. *Methods* 2014; 70(1):46–58.
15. Abel HJ, Duncavage EJ: Detection of structural DNA variation from next generation sequencing data, A review of informatic approaches. *Cancer Genet* 2013; 206(12):432–40.
16. Johnston K, Lozano-Ortega G, Hodgson M, Csintalan F, Zerbini C, Nam J: PPM3 GENOMIC SCREENING COSTS IN MODELLING, A PENALTY FOR INNOVATION? *Value in Health* 2019; 22:S837.
17. Lauertaxe: Lauertaxe: XALKORI, Crizotinib 250 mg [online], Stand:15.08.2019; URL: <http://www2.lauerfischer.de/produkte/lauer-taxa/webapo-infosystem/>.

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, 2). 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

NTRK-Genfusions-positive solide Tumoren

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

Dosierung

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/m² Körperoberfläche (KOF) Entrectinib einmal täglich (siehe Tabelle 3-25).

Tabelle 3-25 Empfohlene Dosierung bei Kindern und Jugendlichen

Körperoberfläche (KOF)	Einmal tägliche Dosis
1,11 m ² - 1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51 m ²	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 3-28) 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 3-26). Die Behandlung mit Rozlytrek ist dauerhaft abzubrechen, wenn Patienten die Dosis von 200 mg einmal täglich nicht vertragen.

Tabelle 3-26 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 3-27).

Bei manchen Patienten ist ein intermittierendes Dosischema 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 3-27 Dosisreduktionsschema für Kinder und Jugendliche

Maßnahme	KOF von 1,11 m ² bis 1,50 m ² (einmal/Tag)	KOF ≥ 1,51 m ² (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 3-28 dargestellt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Tabelle 3-28 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	<ul style="list-style-type: none"> Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf ≤ Grad 1 Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
	indiziert ist (Grade 2 oder 3)	
	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 • Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis
	Dringende Intervention für das Ereignis indiziert (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Bei anhaltenden, schweren oder nicht tolerierbaren Ereignissen Rozlytrek absetzen, wie klinisch angemessen
Hyperurikämie	Symptomatisch oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie mit Urat-senkenden Arzneimitteln einleiten • Rozlytrek unterbrechen bis Verbesserung der Anzeichen und Symptome • Wiederaufnahme von Rozlytrek mit gleicher oder reduzierter Dosis

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
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 Neutropenie oder	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
<small>* Schweregrad, wie durch die Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Instituts (NCI CTCAE) Version 4.0 definiert</small>		

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 Gesamtansprechrate und der Ansprechdauer bei einer begrenzten Anzahl an Tumorarten gezeigt. Die Wirkung kann sowohl in Abhängigkeit von Tumorart als auch von weiteren genomischen Veränderungen quantitativ unterschiedlich sein (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Aus diesen Gründen ist Rozlytrek nur dann anzuwenden, wenn es keine zufriedenstellenden

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

Kognitive Störungen

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

Basierend auf der Schwere der kognitiven Störungen ist die Behandlung mit Rozlytrek wie in Tabelle 3-28 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 3-28 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 Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

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

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 5 Wochen nach der letzten Dosis von Rozlytrek hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden. Es ist derzeit nicht bekannt, ob Entrectinib die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonalen Kontrazeptiva verringert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Deswegen wird Frauen, die systemisch wirkende hormonale Kontrazeptiva anwenden, geraten, zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Entrectinib oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für 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) (2).

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 (3, 4).

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 3-29 Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Frakturen	Routinemäßige Risikokommunikation:	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<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>Signaldetektion:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Das Risiko wird weiterhin kontinuierlich in den PAES (Post-Autho- risation 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 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>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]
QT-Zeit-Verlängerung	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <p>Fachinformation:</p> <p>Die Fachinformation enthält</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>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>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 Patienten</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 (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>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von 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]

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Keine</p>	
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>Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen</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]
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Studie GP41174</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	Keine	
Sicherheit bei Langzeitanwendung	Routinemäßige Risikokommunikation: Keine Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Das Risiko wird weiterhin kontinuierlich in den PAES evaluiert: <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 (2, 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. Roche Registration GmbH: EPAR PI (Deutsch), Entrectinib (ROZLYTREK(R)); Stand 2020.
3. European Medicines Agency: Assessment report ROZLYTREK; 2020.
4. European Medicines Agency: Summary of positive opinion, Rozlytrek - Entrectinib; 28.05.2020; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-rozlytrek_en.pdf; [aufgerufen 29.06.2020].

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 3-30: 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.

Nicht zutreffend.

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.