

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Repotrectinib (AUGTYRO®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.04.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	16

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: <i>In-vitro</i> -Aktivität (IC <sub>50</sub> ) von NTRK-TKI der ersten und zweiten Generation gegenüber Wildtyp-TRK-Fusionsproteinen und TRK-Sekundärmutationen .....	12
Tabelle 2-4: <i>In-vitro</i> -Aktivität (IC <sub>50</sub> , nM) von ROS1-TKI gegenüber Wildtyp-ROS1 und Solvent-Front-Mutationen .....	12
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	15

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Mechanismus der NTRK1/2/3-Genfusion und Onkogenese .....	8
Abbildung 2: Chemische Struktur von Repotrectinib und ausgewählter ROS1- und NTRK-TKI .....	10
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Bindung von Repotrectinib in der ATP-Bindungstasche und der Wirkung von Repotrectinib bei Resistenzmutationen in der Kinasedomäne .....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
Ba/F3	Murine Interleukin-3-abhängige Pro-B-Zelllinie
CD	Cluster of Differentiation
EMA	European Medicines Agency
FAK	Fokale Adhäsionskinase
IC <sub>50</sub>	Halbmaximale Hemmkonzentration (Half Maximal Inhibitory Concentration)
JAK2	Januskinase 2
l	Liter
LMNA	Lamin A/C
MAPK	Mitogen-aktivierte Protein-Kinase
mg	Milligramm
MW	Molekulargewicht (Molecular Weight)
nM	Nanomolar (nmol/Liter)
NIH3T3	Embryonale murine Fibroblasten-Zelllinie
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PLC	Phospholipase C
PZN	Pharmazentralnummer
ROS1	c-Ros Onkogen 1
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TRK	Tropomyosin-Rezeptorkinase
TRKA	Tropomyosin-Rezeptorkinase A
TRKB	Tropomyosin-Rezeptorkinase B
TRKC	Tropomyosin-Rezeptorkinase C
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Repotrectinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>AUGTYRO®</b>
<b>ATC-Code:</b>	L01EX28
ATC-Code = Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19236840	EU/1/24/1883/001	40 mg	60 Kapseln
19236857	EU/1/24/1883/002	40 mg	120 Kapseln
19236863	EU/1/24/1883/003	160 mg	20 Kapseln
19236886	EU/1/24/1883/004	160 mg	60 Kapseln
EU = Europäische Union; mg = Milligramm; PZN = Pharmazentralnummer			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Reprotrectinib ist ein neuartiger, oral verfügbarer, ATP-kompetitiver, niedermolekularer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI). Er bindet mit hoher Affinität an die Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) c-ROS Onkogen 1 (ROS1), die Tropomyosin-Rezeptorkinase-Familie (TRKA, TRKB und TRKC) und die anaplastische Lymphomkinase (ALK).

Genfusionen innerhalb des ROS1 und des neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase-(NTRK-)Gens gelten als onkogene Treiber in soliden Tumoren [1, 2]. ROS1-Gen-Translokationen werden bei etwa 1,5 bis 3,7 % der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) beobachtet [3]. NTRK-Genfusionen treten in zahlreichen pädiatrischen und erwachsenen Tumorentitäten auf. Etwa 0,2 – 0,5 % aller soliden Tumoren sind NTRK-positiv [4–7].

#### ROS Protoonkogen 1 (ROS1)

ROS1 ist ein Transmembranprotein mit einer intrazellulären Kinasedomäne, die eine hohe strukturelle Ähnlichkeit mit ALK aufweist [8–10]. ROS1 wird hauptsächlich in der Lunge gefolgt von Zervix und Kolon exprimiert [11]. Über die physiologische Funktion von ROS1 und seine Aktivierung ist bislang wenig bekannt [10, 11]. Analog zu anderen RTK-Genfusionen entstehen ROS1-Fusionsgene durch eine Fusion im ROS1-Gen, bei der das 3'-Ende des Gens, das für die Kinasedomäne kodiert, mit dem 5'-Ende eines anderen Gens fusioniert [9]. Die daraus resultierenden Fusionsproteine sind starke onkogene Treiber mit konstitutiv aktivierter ROS1-Kinase und der nachgeschalteten Signalwege. Die dauerhafte ROS1-Aktivierung führt einerseits zur unkontrollierten Zellproliferation, andererseits werden Apoptosesignale unterdrückt. Krebserkrankungen, die aus dieser ROS1-Genfusion resultieren, werden auch als ROS1-positive Tumoren bezeichnet [9–11].

**NTRK-Genfamilie**

Die NTRK-Genfamilie – bestehend aus NTRK1, NTRK2 bzw. NTRK3 – kodiert für die RTK TRKA, TRKB und TRKC, deren Liganden Neurotrophine sind [7, 12, 13]. Die Aktivierung der Tyrosinkinase durch Phosphorylierung stimuliert verschiedene intrazelluläre Signalwege, die u. a. die neuronale Entwicklung und Differenzierung sowie physiologische neuronale Prozesse steuern. Es sind mehrere Mechanismen bekannt, die zu einer onkogenen NTRK-Aktivierung führen können, davon sind NTRK-Genfusionen als einzige gezielt behandelbar (ausgenommen bestimmte erworbene Resistenzmutationen). Analog zu ROS1, ALK- und anderen RTK-Genfusionen wird das 3`-Ende des NTRK-Gens (kodierend für die Kinasedomäne) mit dem 5`-Ende des Fusionspartners durch eine chromosomale Umlagerung verbunden. Das daraus translatierte Fusionsprotein ist ein chimäres Onkoprotein, welches eine dauerhafte ligandenunabhängige Aktivierung der TRK-Kinasedomäne verursacht. Dies führt zur konstitutiven Aktivierung intrazellulärer Signalwege. Krebserkrankungen, die aus dieser NTRK-Genfusion resultieren, werden auch als NTRK-positive Tumoren bezeichnet. NTRK-Genfusionen sind seltene, aber wichtige onkogene Treiber, die bei verschiedenen Tumorerkrankungen auftreten [7, 12, 14].

Der Prozess der NTRK-Genfusion und Onkogenese ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt und gilt analog auch für ROS1-Genfusionen.

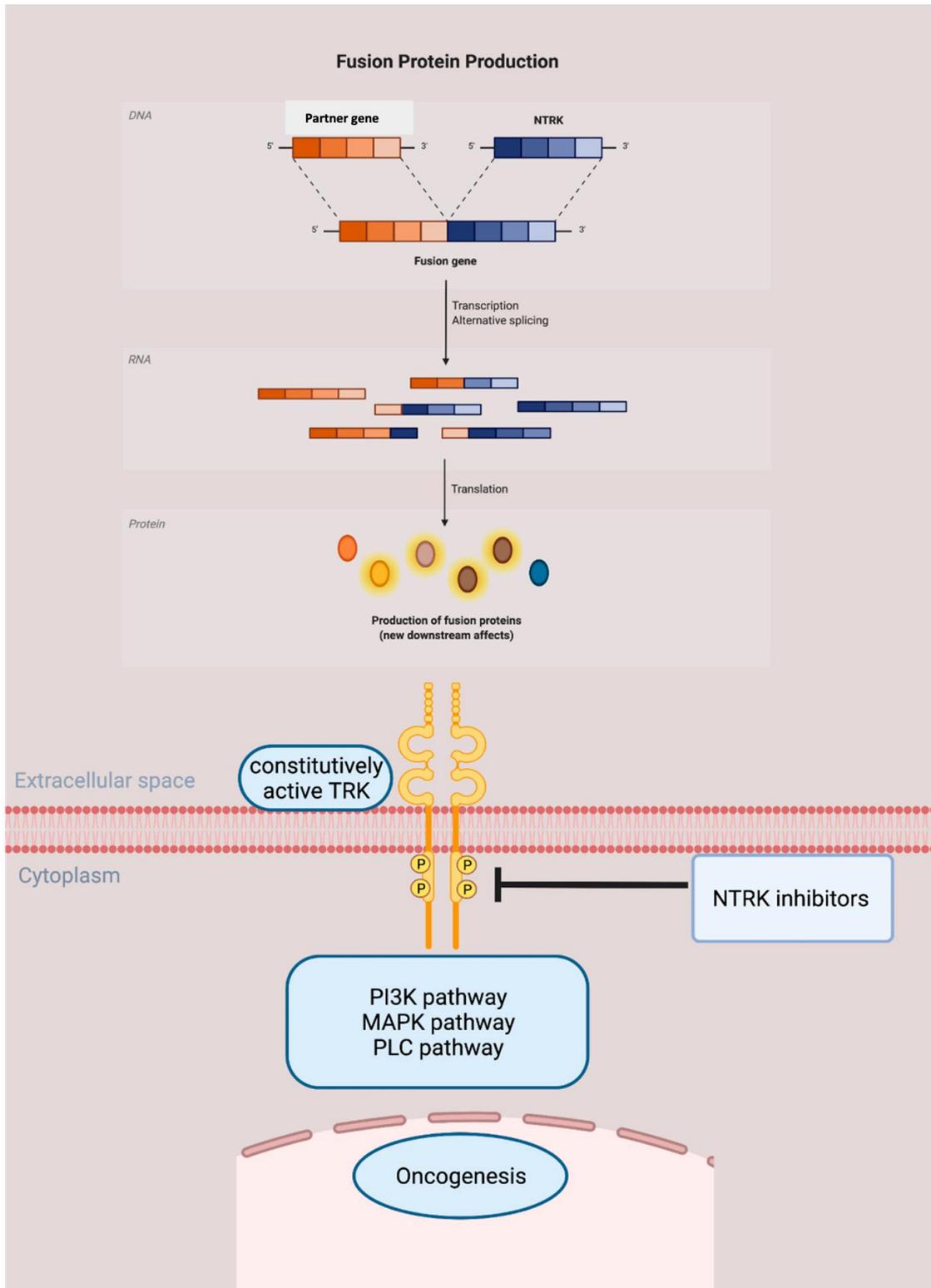


Abbildung 1: Mechanismus der NTRK1/2/3-Genfusion und Oncogenese

Quelle: Qin et al., 2022 [14]

## Resistenzmechanismen

TKI-naive Patienten werden zielgerichtet mit NTRK-TKI bzw. ROS1-TKI behandelt. Dabei können sich jedoch Resistenzen entwickeln.

### *NTRK*

Bei den Resistenzen unter Therapie mit NTRK-TKI handelt es sich vor allem um sogenannte On-Target-Mutationen in der Kinasedomäne, die in drei Regionen auftreten können: In der Gatekeeper- und Solvent-Front-Region oder dem xDFG-Motiv [7, 12, 14, 15]. Nach heutigem Verständnis behindern diese On-Target-Mutationen die Bindung von NTRK-TKI der ersten Generation (Entrectinib und Larotrectinib) [13, 15, 16]. Die zweite Gruppe von Resistenzen, die unter Therapie mit NTRK-TKI auftreten können, betrifft Off-Target-Mutationen, die andere, gleichzeitig aktivierte RTK und/oder nachgeschaltete Signalwege wie die Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) aktivieren [12, 13, 17].

### *ROS1*

Sehr viele Patienten entwickeln Resistenzen unter Behandlung mit ROS1-TKI der ersten Generation (Crizotinib und Entrectinib) [18]. Inzwischen sind verschiedene ROS1-TKI-Resistenzmechanismen bekannt, die Mutationen in der Kinasedomäne (On-Target-Resistenzen) sowie Off-Target-Mutationen betreffen. Etwa 50 % bis 60 % der unter Crizotinib-Therapie erworbenen On-Target-Resistenzmutationen betreffen die ROS1-Kinasedomäne, wie beispielsweise G2032R und D2033N in der Solvent-Front-Region (bei 33 % – 41 % bzw. 2,4 % bis 6 % der Patienten) sowie die Gatekeeper-Mutation L2026M (bei 2,4 % bis zu 6 % der Patienten). G2032R stellt hierbei nicht nur die häufigste, sondern gleichzeitig auch eine sehr schwer behandelbare Solvent-Front-Mutation dar, welche die Bindung von Crizotinib sterisch hindert [10, 18]. Auch andere TKI wie Entrectinib und Lorlatinib sind gegenüber G2032R nicht wirksam [8, 10]. Die Entwicklung von ROS1-TKI, die auch gegenüber G2032R aktiv sind, spielt daher eine wichtige Rolle [18].

## Wirkmechanismus von Repotrectinib

Repotrectinib ist ein hochpotenter ROS1- und NTRK-TKI [1, 7, 15]. Als Typ I TKI konkurriert Repotrectinib mit Adenosintriphosphat (ATP) an der ATP-Bindungsstelle der aktivierten Kinase und hemmt die Phosphorylierung von Tyrosinresten [16, 19]. Dadurch wird die durch das onkogene Fusionsprotein dauerhaft aktivierte Signalübertragung unterbrochen, die unkontrollierte Proliferation der Tumorzellen gehemmt und der programmierte Zelltod eingeleitet [14].

Die Entwicklung neuer ROS1- und NTRK-TKI zielt auf Wirkstoffe ab, die auch bei Resistenzmutationen in der Kinasedomäne wirksam sind und die eine gegenüber den ROS1- und NTRK-TKI der ersten Generation dringend benötigte, verbesserte Wirksamkeit im zentralen Nervensystem (ZNS) zeigen [12, 14, 18]. Verglichen mit den zugelassenen NTRK- und ROS1-TKI der ersten Generation (Crizotinib und Entrectinib bzw. Entrectinib und Larotrectinib) ist Repotrectinib kleiner und besitzt eine kompakte, makrozyklische Struktur, der das Solvent-Front-Motiv fehlt, welches häufig ursächlich für die Entwicklung von Resistenzen ist (blau markiert in Abbildung 2). Repotrectinib ist daher vollständig innerhalb der ATP-

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bindungstasche der Kinasedomäne lokalisiert. Durch seine kompakte, makrozyklische Struktur bindet Repotrectinib selbst bei Vorliegen bekannter On-Target-Mutationen an die ATP-Bindungstasche und hemmt somit effektiv die Kinase (siehe Abbildung 3) [1, 13–15]. Repotrectinib wird als NTRK- und ROS1-TKI der zweiten Generation bezeichnet, da es optimiert wurde, um gegenüber Resistenzmutationen in der Kinasedomäne wirksam zu sein und gleichzeitig die Wildtyp-Genfusionen effektiv zu hemmen [14, 15, 18]. Präklinische Studien belegen, dass Repotrectinib nicht nur die Wildtyp-Genfusionen, sondern auch viele klinisch relevante Resistenzmutationen, die sich unter Behandlung mit NTRK- und ROS1-TKI der ersten Generation entwickeln können, hocheffektiv hemmt [1, 11]. Die klinischen Ergebnisse bestätigen die präklinischen Befunde und zeigen, dass Repotrectinib bei NTRK- und ROS1-positiven Tumoren, einschließlich solchen, die Resistenzmutationen aufweisen, wirksam ist [20] (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2).

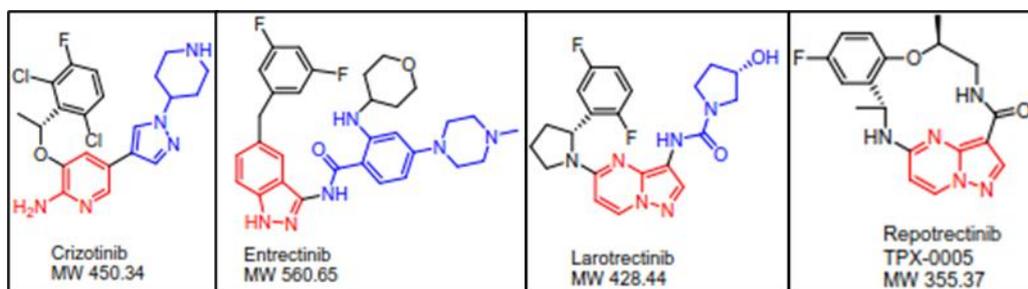


Abbildung 2: Chemische Struktur von Repotrectinib und ausgewählter ROS1- und NTRK-TKI

Quelle: Drilon et al., 2018 [1]

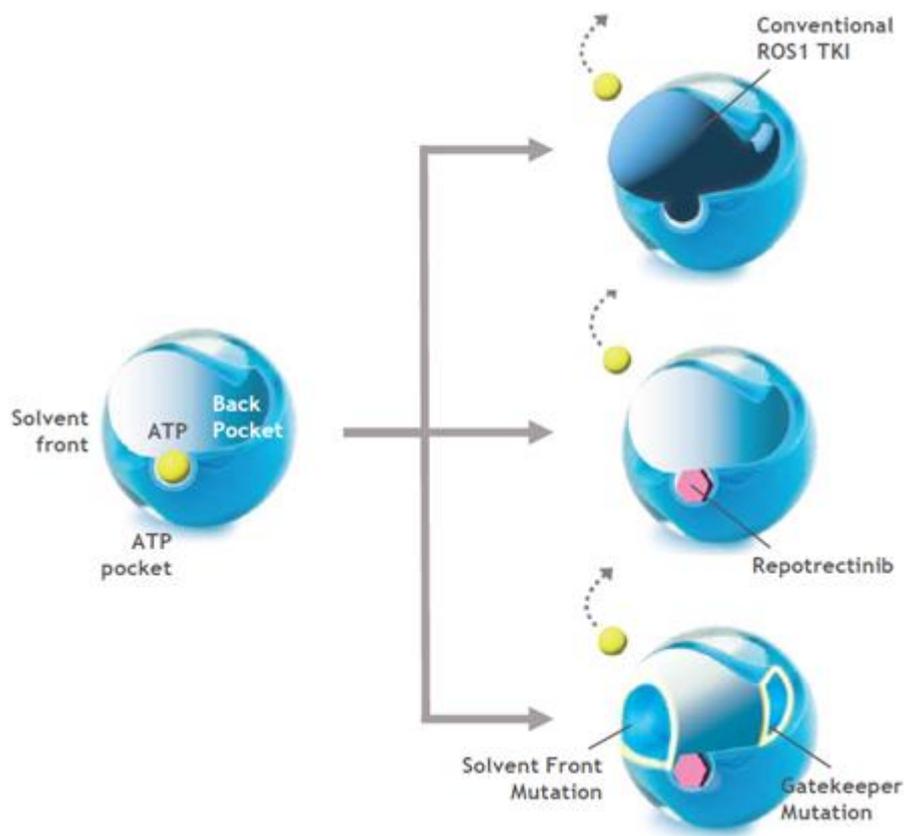


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Bindung von Repotrectinib in der ATP-Bindungstasche und der Wirkung von Repotrectinib bei Resistenzmutationen in der Kinasedomäne

Quelle: Cho et al., 2023 [21]

### Aktivität von Repotrectinib *in vitro* und in Tiermodellen

Repotrectinib inhibiert die TRKA-C bereits im niedrigen nanomolaren Bereich und ist im Gegensatz zu NTRK-TKI der ersten Generation auch gegenüber NTRK-Resistenzmutationen in der Kinasedomäne hoch wirksam (siehe Tabelle 2-3). Verglichen mit Larotrectinib und Entrectinib hemmt Repotrectinib sowohl Wildtyp-Genfusionen als auch unter TKI-Therapie erworbene On-Target-Mutationen *in vitro* effektiver (siehe hierzu auch nächster Abschnitt). Die halbmaximalen Hemmkonzentrationen von Repotrectinib sind deutlich niedriger als die von Selictrectinib, einem weiteren Vertreter der NTRK-TKI der zweiten Generation [22].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: *In-vitro*-Aktivität (IC<sub>50</sub>) von NTRK-TKI der ersten und zweiten Generation gegenüber Wildtyp-TRK-Fusionsproteinen und TRK-Sekundärmutationen

TRKA-C-Mutation / IC <sub>50</sub> (nmol/l)	NTRK-TKI der ersten Generation		NTRK-TKI der zweiten Generation	
	Larotrectinib	Entrectinib	Selictrectinib	Repotrectinib
Wildtyp	23,5-49,4	0,30-1,30	1,80-3,9	< 0,2
Solvent-Front-Mutation	≥ 1.510	≥ 987	18,7-28,8	0,2-2,6
Gatekeeper-Mutation	≥ 675	< 0,2 bis 60,4	27,8-85,4	< 0,2
xDFG-Mutation	≥ 1.630	≥ 138	≥ 118	11,8-67,6
Zweifache On-Target-Mutation (TRKA)	> 10.000	1.840	468	17,7

IC<sub>50</sub> = Halbmaximale Hemmkonzentration (Half Maximal Inhibitory Concentration); l = Liter;  
NTRK = Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor; TRKA = Tropomyosin-Rezeptorkinase A

Zellproliferationsassay in Ba/F3-Zellen mit TRK-Fusionsgenen.

Quelle: Modifiziert nach Murray et al., 2021 [22]

Repotrectinib ist gegenüber Wildtyp-ROS1 und Zelllinien, die ROS1 mit Solvent-Front-Mutationen exprimieren, *in vitro* effektiver als alle anderen, getesteten ROS1-TKI, ausgenommen Cabozantinib gegenüber D2033N (nicht zugelassen bei Lungenkarzinom). Dazu zählt auch die sehr häufig auftretende G2032R-Mutation, die durch Repotrectinib in niedrigen nanomolaren Konzentrationen gehemmt wird (siehe Tabelle 2-4) [1, 10]. Repotrectinib hemmt viele sekundäre ROS1-Mutationen (G2032R, L1951R, S1986F, L2026 und D2033N) 90-mal effektiver als Crizotinib [11].

Tabelle 2-4: *In-vitro*-Aktivität (IC<sub>50</sub>, nM) von ROS1-TKI gegenüber Wildtyp-ROS1 und Solvent-Front-Mutationen

ROS1-Inhibitor	Repotrectinib	Crizotinib	Lorlatinib	Entrectinib	Cabozantinib
Wildtyp	< 0,2	14,6	0,2	10,5	0,5
G2032R	3,3	266,2	160,7	1813	11,3
D2033N	1,3	200,9	3,3	169,2	0,2

ROS1 = c-Ros Onkogen 1

Zellproliferationsassay in Ba/F3-Zellen mit CD74-ROS1-Fusionsgenen.

Quelle: Modifiziert nach Drilon et al., 2018 [1]

Tierexperimentelle Untersuchungen bestätigen, dass Repotrectinib das Wachstum von NTRK- und ROS1-positiven Tumoren vom Wildtyp und mit Resistenzmutationen hocheffektiv hemmt [1, 22]. Beispielsweise führte Repotrectinib in Xenograft-Modellen zur Rückbildung von NIH3T3 LMNA-TRKA-Wildtyptumoren und hemmte das Wachstum von G595R-Tumoren, die eine Solvent-Front-Mutation aufweisen, um 97 % [1]. Bei Mäusen mit CD74-ROS1-Wildtyp und CD74-ROS1-G2032R-Xenografts bildeten sich die Tumore unter Behandlung mit Repotrectinib vollständig zurück [1].

Darüber hinaus hemmt Repotrectinib im therapeutischen Konzentrationsbereich die durch die Januskinase 2 (JAK2)-, SRC- und fokale Adhäsionskinase (FAK)-vermittelten Signalwege [1], die an multiplen Resistenzmechanismen beteiligt sind. Laut den Ergebnissen präklinischer Studien spielen SRC/FAK-Signale bei der Hirnmetastasierung und Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke eine Rolle [23, 24]. SRC/FAK bilden somit potentielle Targets, um Hirnmetastasen zu verhindern oder diesen entgegenzuwirken.

### **Aktivität von Repotrectinib im zentralen Nervensystem**

Das ROS1-positive NSCLC zeigt eine hohe Tendenz für zerebrale Metastasierung und etwa die Hälfte der Patienten entwickelt unter ROS1-TKI Hirnmetastasen [18].

Nach präklinischen Untersuchungen passiert Repotrectinib die Blut-Hirn-Schranke und hemmt die Metastasen von Repotrectinib-sensitiven Tumoren im ZNS effektiv [1, 18, 25]: In einem intrakraniellen ROS1-positiven Tumor-Mausmodell hemmte Repotrectinib signifikant das Tumorwachstum im Gehirn, wohingegen Entrectinib keinen Effekt zeigte. Alle mit Repotrectinib behandelten Mäuse überlebten bis zu 110 Tage, während die mit Entrectinib behandelten Tiere vorzeitig verstarben. Im Gehirn der mit Repotrectinib behandelten Tiere waren immunhistochemisch keine lebenden Tumorzellen mehr nachweisbar [18]. Die Ergebnisse aus den Tiermodellen zur intrakraniellen Anti-Tumor-Wirkung von Repotrectinib wurden durch klinische Daten zur intrakraniellen Wirksamkeit von Repotrectinib bei Patienten mit NTRK- und ROS1-positiven Tumoren bestätigt (siehe Module 4A und 4B).

### **Fazit**

Repotrectinib als NTRK- und ROS1-TKI der zweiten Generation überwindet durch seine kompakte Struktur die Resistenzmechanismen, die unter Behandlung mit einem NTRK- oder ROS1-TKI der ersten Generation auftreten können. Repotrectinib ist auch bei Hirnmetastasen gut wirksam.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
AUGTYRO ist als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren indiziert, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben oder</li> <li>▪ die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)<sup>b</sup></li> </ul>	nein	13.01.2025	A
AUGTYRO ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert.	nein	13.01.2025	B
NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); NTRK = Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ROS1 = c-Ros Onkogen 1  a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf die in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs der Abschnitte nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu AUGTYRO <sup>®</sup> zu entnehmen.			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation AUGTYRO® mit Stand vom Januar 2025 [20].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die Informationen zum Wirkmechanismus und Zulassungsstatus von Repotrectinib wurden der deutschen Fachinformation von AUGTYRO® entnommen. Die Angaben zur Zulassungshistorie von Repotrectinib wurden der Homepage der European Medicines Agency (EMA) entnommen ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). Ergänzende Informationen wurden verschiedenen Publikationen aus wissenschaftlichen Zeitschriften entnommen. Die Artikel wurden mit Hilfe einer orientierenden Literaturrecherche in PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) identifiziert.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Drilon A, Ou S-HI, Cho BC, Kim D-W, Lee J, Lin JJ et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a Next-Generation ROS1/TRK/ALK Inhibitor That Potently Inhibits ROS1/TRK/ALK Solvent- Front Mutations (incl. supplemental information). *Cancer Discov* 2018; 8(10):1227–36. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0484.
2. Frampton JE. Entrectinib: A Review in NTRK+ Solid Tumours and ROS1+ NSCLC. *Drugs* 2021; 81(6):697–708. doi: 10.1007/s40265-021-01503-3.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 18. Februar 2021; 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7323/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Entrectinib\\_D-558\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7323/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-558_TrG.pdf), aufgerufen am 05.03.2025.
4. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019; 32(1):147–53. doi: 10.1038/s41379-018-0118-3.
5. 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. doi: 10.1200/PO.18.00183.
6. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol* 2020; 33(1):38–46. doi: 10.1038/s41379-019-0324-7.
7. Stenzinger A, van Tilburg CM, Tabatabai G, Länger F, Graf N, Griesinger F et al. Diagnostik und Therapie von Tumoren mit NTRK-Genfusionen. *Pathologe* 2021; 42(1):103–15. doi: 10.1007/s00292-020-00864-y.
8. Gainor JF, Tseng D, Yoda S, Dagogo-Jack I, Friboulet L, Lin JJ et al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol* 2017; 2017. doi: 10.1200/PO.17.00063.
9. Pinsolle J, McLeer-Florin A, Giaj Levra M, Fraipont F de, Emprou C, Gobbini E et al. Translating Systems Medicine Into Clinical Practice: Examples From Pulmonary Medicine With Genetic Disorders, Infections, Inflammations, Cancer Genesis, and Treatment Implication of Molecular Alterations in Non-small-cell Lung Cancers and Personalized Medicine. *Frontiers in medicine* 2019; 6:233. doi: 10.3389/fmed.2019.00233.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. Gendarme S, Bylicki O, Chouaid C, Guisier F. ROS-1 Fusions in Non-Small-Cell Lung Cancer: Evidence to Date. *Current Oncology* 2022; 29(2):641–58. doi: 10.3390/curronc129020057.
11. D'Angelo A, Sobhani N, Chapman R, Bagby S, Bortoletti C, Traversini M et al. Focus on ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Crizotinib, Resistance Mechanisms and the Newer Generation of Targeted Therapies. *Cancers (Basel)* 2020; 12(11):3293. doi: 10.3390/cancers12113293.
12. Gambella A, Senetta R, Collemi G, Vallero SG, Monticelli M, Cofano F et al. NTRK Fusions in Central Nervous System Tumors: A Rare, but Worthy Target. *Int J Mol Sci* 2020; 21(3). doi: 10.3390/ijms21030753.
13. Liu F, Wei Y, Zhang H, Jiang J, Zhang P, Chu Q. NTRK Fusion in Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Therapy, and TRK Inhibitor Resistance. *Front. Oncol.* 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.864666.
14. Qin H, Patel MR. The Challenge and Opportunity of NTRK Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2022; 23(6):2916. doi: 10.3390/ijms23062916.
15. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. *Annals of Oncology* 2019; 30:viii23-viii30. doi: 10.1093/annonc/mdz282.
16. Somwar R, Hofmann NE, Smith B, Odintsov I, Vojnic M, Linkov I et al. NTRK kinase domain mutations in cancer variably impact sensitivity to type I and type II inhibitors. *Commun Biol* 2020; 3(1):776. doi: 10.1038/s42003-020-01508-w.
17. Harada G, Santini FC, Wilhelm C, Drilon A. NTRK fusions in lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer* 2021; 161:108–13. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.09.005.
18. Yun MR, Kim DH, Kim S-Y, Joo H-S, Lee YW, Choi HM et al. Repotrectinib Exhibits Potent Antitumor Activity in Treatment-Naïve and Solvent-Front-Mutant ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26(13):3287–95. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2777.
19. Jiao Q, Bi L, Ren Y, Song S, Wang Q, Wang Y. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance. *Mol Cancer* 2018; 17(1):36. doi: 10.1186/s12943-018-0801-5.
20. European Medicines Agency. EPAR Produktinformation AUGTYRO 40 mg/160 mg Hartkapseln (Stand: 28.01.2025); 2025. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/augtyro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/augtyro-epar-product-information_de.pdf), aufgerufen am 12.03.2025.
21. Cho BC, Camidge DR, Lin JJ, Kim S-W, Solomon B. Repotrectinib in patients with ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer: update from the pivotal phase 1/2 TRIDENT-1 trial; Presentation number OA03.06. IASLC 2023 World Conference on Lung Cancer; 2023.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

22. Murray BW, Rogers E, Zhai D, Deng W, Chen X, Sprengeler PA et al. Molecular Characteristics of Repotrectinib That Enable Potent Inhibition of TRK Fusion Proteins and Resistant Mutations. *Mol Cancer Ther* 2021; 20(12):2446–56. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0632.
23. Lee J, Borboa AK, Chun HB, Baird A, Eliceiri BP. Conditional Deletion of the Focal Adhesion Kinase FAK Alters Remodeling of the Blood–Brain Barrier in Glioma. *Cancer Research* 2010; 70(24):10131–40. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2740.
24. Zhang S, Huang W-C, Zhang L, Zhang C, Lowery FJ, Ding Z et al. SRC family kinases as novel therapeutic targets to treat breast cancer brain metastases. *Cancer Research* 2013; 73(18):5764–74. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1803.
25. Kim DH, Kim S-Y, Joo HS, Lee YW, Kang HN, Hong MH et al. Abstract 3071: Repotrectinib demonstrates promising activities in ROS1 wild-type and solvent-front mutant lung cancer patients-derived preclinical models. *Cancer Research* 2019; 79(13\_Supplement):3071. doi: 10.1158/1538-7445.AM2019-3071.