



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Entrectinib

(Neues Anwendungsgebiet: Solide Tumore, Neurotrophe
Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion,
histologieunabhängig, > 1 Monat bis < 12 Jahre)

Vom 6. Februar 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	24
B.	Bewertungsverfahren	28
1.	Bewertungsgrundlagen	28
2.	Bewertungsentscheidung	28
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
2.2	Nutzenbewertung	28
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	29
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	37
5.2	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	43
5.3	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	50
5.4	Stellungnahme Bayer Vital GmbH	54
D.	Anlagen	71
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	71
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Entrectinib (Rozlytrek) wurde am 1. September 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 27. Juni 2024 hat Entrectinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. Juli 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Entrectinib mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit Neurothrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (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“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Entrectinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Entrectinib (Rozlytrek) gemäß Fachinformation

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit 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

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.02.2025):

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat bis 12 Jahre mit soliden Tumoren mit 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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Entrectinib als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Larotrectinib
- Best-Supportive-Care
- chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1., 2. und 3.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist neben Entrectinib explizit Larotrectinib zugelassen. Neben diesen beiden Wirkstoffen gibt es bislang keine weiteren spezifischen, für die Behandlung von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion zugelassenen Arzneimittel oder andere diesbezüglich spezifische Behandlungsoptionen.

Angeht die Besonderheit eines Tumor-agnostischen Anwendungsgebietes könnten somit theoretisch sämtliche, unabhängig vom NTRK-Genfusionsstatus zur Behandlung von lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren zugelassene Arzneimittel oder nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.

Eine Recherche und Informationen über sämtliche zur Behandlung von soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel und weiteren Behandlungsoptionen erscheint nicht sinnvoll. Es wurde jedoch eine orientierende Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker durchgeführt.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie kommt zur Behandlung von NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren die chirurgische Resektion in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Entrectinib (Beschluss vom 18. Februar 2021)
- Larotrectinib (Beschluss vom 2. April 2020)

- zu 4. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um ein tumoragnostisches (Histologie-unabhängiges) Anwendungsgebiet, in dem die Histologie bzw. Art der Tumorerkrankung nicht näher benannt wird.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Aus den vorliegenden Leitlinien für verschiedene Tumorentitäten und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie wird deutlich, dass für Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, für die keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen und die noch keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben, die Therapie mit einem NTRK-Inhibitor in Abhängigkeit von der Tumorentität eine mögliche Therapieoption darstellt. Zur Verfügung steht hierfür neben Entrectinib der weitere zugelassene Wirkstoff Larotrectinib.

Für Larotrectinib liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor (Beschluss vom 2. April 2020).

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Larotrectinib vorgelegt, jedoch ohne einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen. Somit ermöglichen die vorgelegten Nachweise keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Larotrectinib nicht belegt ist.

In den mündlichen Anhörungen der Nutzenbewertungsverfahren von Larotrectinib und Entrectinib (Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren; Beschluss vom 18. Februar 2021) wurde von den klinischen Experten ausgeführt, dass die NTRK-Inhibitoren nicht für alle Tumorentitäten generell gegenüber anderen Therapieoptionen wie einer chirurgischen Resektion bevorzugt würden. Hierbei kann es sich auch um eine chirurgische Resektion handeln, die wahrscheinlich zur einer Funktionseinschränkung oder einem entstellenden Resektionsergebnis führt, oder die eine Amputation von Extremitäten umfasst. Ferner wird ein Teil der Patientinnen und Patienten im Sinne einer Best-Supportive-Care behandelt.

Daher wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Larotrectinib, Best-Supportive-Care und chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist, bestimmt.

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.

Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Entrectinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Diesbezüglich wurde vom IQWiG bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools übereinstimmend mit den Angaben im Dossier ebenfalls keine relevante Studie identifiziert. Daten, die einen indirekten Vergleich von Entrectinib gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben, liegen ebenfalls nicht vor. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen zulassungsbegründenden Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-2 deskriptiv aus Transparenzgründen dar.

STARTRK-NG

Bei der Studie STARTRK-NG handelt es sich um eine noch laufende, nicht kontrollierte und offene Studie mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Geburt bis < 18 Jahre), die sich in eine Dosisescalations- und eine Expansionsphase gliedert. In die Expansionsphase wurden Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren oder primären Tumoren des zentralen Nervensystems mit oder ohne NTRK1/2/3- oder C-ros-Oncogene-1(ROS1)-Genfusion in verschiedenen Kohorten eingeschlossen. Es konnten Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren sowie Patientinnen und Patienten, bei denen eine chirurgische Tumoresektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität geführt hätte, an der Expansionsphase teilnehmen, wenn keine zufriedenstellende Therapieoption zur Verfügung stand.

In Kohorte B wurden Patientinnen und Patienten mit primären Tumoren des zentralen Nervensystems mit NTRK1/2/3- oder ROS1-Genfusion eingeschlossen, Kohorte D umfasste Patientinnen und Patienten mit extrakraniellen soliden Tumoren (inklusive Neuroblastome) mit NTRK1/2/3- oder ROS1-Genfusion.

Bis zum 16. Januar 2023 (Enrollment Cuf-off Date, EOCOD) wurden insgesamt 34 Patientinnen und Patienten in die Kohorten B und D der Studie STARTRK-NG eingeschlossen. Alle Patientinnen und Patienten in der Studie erhielten Entrectinib. Die Behandlung mit Entrectinib entsprach weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation.

TAPISTRY

Bei der Studie TAPISTRY handelt es sich um eine noch laufende, nicht kontrollierte, offene Plattformstudie im Umbrella-Design. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten oder nicht resezierbaren soliden Tumoren, bei denen eine spezifische onkogene Alteration oder eine hohe Tumormutationslast (≥ 13 Mutationen pro Megabase) nachgewiesen wurde, eingeschlossen. Eine weitere Voraussetzung war eine Krankheitsprogression unter der vorherigen Behandlung oder eine zuvor unbehandelte Erkrankung ohne eine verfügbare akzeptable Therapieoption. Pädiatrische Patientinnen und Patienten konnten in Abhängigkeit von den Eigenschaften des eingesetzten Wirkstoffes und der Verfügbarkeit einer altersgerechten Formulierung und Dosierungsempfehlung eingeschlossen werden.

In Kohorte B (Patientinnen und Patienten (≥ 0 Jahre) mit einer NTRK1/2/3-Genfusion) wurden bis zum 16. Januar 2023 (ECOD) insgesamt 10 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Alle

Patientinnen und Patienten der Kohorte B haben Entrectinib erhalten. Die Behandlung mit Entrectinib entsprach weitestgehend den Vorgaben in der Fachinformation.

STARTRK-2

Bei der Studie STARTRK-2 handelt es sich um eine noch laufende, nicht kontrollierte, offene Studie.

Im Rahmen eines Basket-Designs wurden in der Studie erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor und einer NTRK1/2/3-, ROS1- oder anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-Genfusion eingeschlossen. Im Dossier gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass an der Studie zwar auch 2 pädiatrische Patientinnen und Patienten (dokumentiert als Protokollverletzung) teilgenommen haben, beide jedoch keine NTRK-Genfusion aufwiesen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer deskriptiv dargestellten zulassungsbegründenden Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-2 ermöglichen aufgrund des einarmigen Studiendesigns jeweils keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit 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 und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Entrectinib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat bis 12 Jahre mit soliden Tumoren mit 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 und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Larotrectinib, Best-Supportive-Care und einer chirurgischen Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist, bestimmt.

Bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde vom IQWiG übereinstimmend mit den Angaben im Dossier keine relevante Studie identifiziert. Die Ergebnisse der einarmigen zulassungsbegründenden Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-2 werden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier deskriptiv aus Transparenzgründen dargestellt.

Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Angaben sind mit Unsicherheiten behaftet.

Die maßgeblichen Gründe hierfür sind die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die sich entweder im Jahr 2024 noch nicht im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden oder sich im Jahr 2024 im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden und im selben Jahr versterben beziehungsweise nach dem Jahr 2025 noch leben sowie unterschätzte Anteilswerte für NTRK-Genfusionen.

Ein weiterer Grund besteht in der fehlenden Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit solidem Tumor, die sich nicht in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden, bei denen jedoch eine Erkrankung vorliegt, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rozlytrek (Wirkstoff: Entrectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Entrectinib soll nur durch in der Therapie von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Entrectinib muss das Vorliegen einer NTRK-Genfusion in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Januar 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Chirurgische Resektion:

Die Therapieentscheidung für eine chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist, ist von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Des Weiteren sind die konkret entstehenden Kosten bei Durchführung einer chirurgischen Resektion maßgeblich vom individuellen Einzelfall abhängig, u.a. von der Lokalisation des Tumors und dem Behandlungsziel. Aus diesem Grund hält es der G-BA nicht für zielführend beziehungsweise erachtet es nicht für sachgerecht konkrete Kosten für die chirurgische Resektion zu beziffern und stellt daher fest, dass die Therapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Behandlungsdauer:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Entrectinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Larotrectinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care ²	patientenindividuell unterschiedlich			
Chirurgische Resektion	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei der Dosierung in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) der pädiatrischen Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 1 Monat wurde die durchschnittlichen Körpermaße aus der KiGGS-Studie³ zugrunde gelegt. Die durchschnittliche Körpergröße der pädiatrischen Patientinnen ab einem Alter von 1 Monat beträgt 54,94 cm, das durchschnittliche Körpergewicht 4,2 kg. Die durchschnittliche Körpergröße der pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Monat beträgt 55,99 cm, das durchschnittliche Körpergewicht 4,49 kg. Hieraus berechnet sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 0,25 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁴.

² Bei einem Vergleich von Entrectinib gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

³ Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS), www.rki.de

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

Bei der Dosierung in Abhängigkeit von der KOF bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 12 Jahren wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße der 11- bis 12-Jährigen: 1,50 m, durchschnittliches Körpergewicht: 42,1 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,33 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁴.

Für Entrectinib entspricht die Untergrenze der angegebenen Spanne der in der Fachinformation empfohlenen Dosis bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Monat. Diese beträgt 250 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Entrectinib einmal täglich. Dies erfolgt unter Verwendung von Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen zubereitet werden und Dosisschritte von 10 mg ermöglichen, wobei die zu verabreichende Tagesdosis auf den nächstgelegenen 10-mg-Schritt auf- oder abzurunden ist. Bei einer empfohlenen Dosis von 250 mg/m² ergibt sich bei einer KOF von 0,25 m² eine zu verabreichende Dosis von 62,5 mg, für die eine Suspension aus einer 100 mg-Kapsel zuzubereiten ist.

Für Entrectinib entspricht die Obergrenze der angegebenen Spanne der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung nach Körperoberfläche bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 12 Jahren. Diese beträgt 400 mg Entrectinib einmal täglich.

Die empfohlene Dosis für Larotrectinib bei Kindern und Jugendlichen beträgt 100 mg/m² zweimal täglich mit maximal 100 mg pro Dosis. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Monat ergibt sich bei einer KOF von 0,25 m² eine zu verabreichende Dosis von 25 mg.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Entrectinib	250 mg/m ² = 62,5 mg bis 400 mg	60 mg bis 400 mg	1 x 100 mg bis 2 x 200 mg	365	365 x 100 mg bis 730 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Larotrectinib	100 mg/m ² (max. 100 mg)	50 mg bis 200 mg	2 x 25 mg bis 2 x 100 mg	365	730 x 25 mg bis 730 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Best-Supportive-Care ²	patientenindividuell unterschiedlich				
Chirurgische Resektion	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Entrectinib 100 mg	30 HKP	976,04 €	2,00 €	53,41 €	920,63 €
Entrectinib 200 mg	90 HKP	5 669,16 €	2,00 €	320,47 €	5 346,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Larotrectinib 25 mg	56 HKP	1 394,20 €	2,00 €	76,57 €	1 315,63 €
Larotrectinib 100 mg	56 HKP	5 420,30 €	2,00 €	306,26 €	5 112,04 €
Abkürzung: HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine

Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei

denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Entrectinib (Rozlytrek); Rozlytrek; Stand: Juni 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juni 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 23. Juli 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Entrectinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Juli 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Entrectinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Oktober 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Dezember 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Januar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Dezember 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Dezember 2024; 14. Januar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Februar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. **Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Entrectinib (Neues Anwendungsgebiet: Solide Tumore, Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, histologieunabhängig, > 1 Monat bis < 12 Jahre)

Vom 6. Februar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Dezember 2024 (BAnz AT 21.02.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Entrectinib gemäß dem Beschluss vom 18. Februar 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Entrectinib

Beschluss vom: 6. Februar 2025

In Kraft getreten am: 6. Februar 2025

BAnz AT 06.03.2025 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Juni 2024):

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit 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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Februar 2025):

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat bis 12 Jahre mit soliden Tumoren mit 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Larotrectinib
- Best-Supportive-Care
- chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

circa 3 Patientinnen und Patienten

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-78), sofern nicht anders indiziert.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rozlytrek (Wirkstoff: Entrectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Entrectinib soll nur durch in der Therapie von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Entrectinib muss das Vorliegen einer NTRK-Genfusion in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten⁶:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Entrectinib	11 201,00 € – 43 367,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Larotrectinib	17 150,18 € – 66 639,09 €
Best-Supportive-Care ⁷	patientenindividuell unterschiedlich
Chirurgische Resektion	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

⁶ Es werden nur die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

⁷ Bei einem Vergleich von Entrectinib gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Februar 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Entrectinib
(neues Anwendungsgebiet: Solide Tumore, Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
(NTRK)-Genfusion, histologieunabhängig, > 1 Monat bis < 12 Jahre)

Vom 6. Februar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Dezember 2024 (BAnz AT 21.02.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Entrectinib gemäß dem Beschluss vom 18. Februar 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Entrectinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Juni 2024):

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit 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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Februar 2025):

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat bis 12 Jahre mit soliden Tumoren mit 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Larotrectinib
- Best-Supportive-Care

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einem qualifizierten elektronischen Siegel versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



– chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅ : Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

circa 3 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rozlytrek (Wirkstoff: Entrectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Entrectinib soll nur durch in der Therapie von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Entrectinib muss das Vorliegen einer NTRK-Genfusion in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten²:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-78), sofern nicht anders indiziert.

² Es werden nur die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Entrectinib	11 201,00 € – 43 367,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Larotrectinib	17 150,18 € – 66 639,09 €
Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich
Chirurgische Resektion	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

– Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Februar 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

³ Bei einem Vergleich von Entrectinib gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. Juli 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Entrectinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Entrectinib (Neues Anwendungsgebiet: Solide Tumore, Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, histologieunabhängig, > 1 Monat bis < 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Entrectinib
- **Handelsname:** Rozlytrek
- **Therapeutisches Gebiet:** Tumore mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-08-01-D-1094)

Modul 1

(PDF 762,77 kB)

Modul 2

(PDF 1,01 MB)

Modul 3

(PDF 1,89 MB)

Modul 4

(PDF 1,90 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 704,23 kB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Entrectinib (Neues Anwendungsgebiet: Solide Tumore, Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinas Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Entrectinib (Rozlytrek)

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit 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.

Das neu zu bewertende Anwendungsgebiet umfasst pädiatrische Patientinnen und Patienten älter als 1 Monat bis 12 Jahre mit soliden Tumoren mit 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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (ab einem Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Entrectinib als Monotherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von
 - Larotrectinib
 - Best-Supportive-Care
 - chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist.

Stand der Information: Juni 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 965,16 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellunghnahmeverfahren

(PDF 258,40 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1105/>

07.11.2024 - Seite 2 von 4

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2024
 - Mündliche Anhörung: 09.12.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.12.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Entrectinib - 2024-08-01-D-1094*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 09.12.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.12.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1105/>

07.11.2024 - Seite 3 von 4

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.09.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Dezember 2024 um 14:43 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Entrectinib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	19.11.2024
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	21.11.2024
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2024
Bayer Vital GmbH	22.11.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Holzer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Kellershohn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Kähm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Wiesner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bayer Vital GmbH						
Hr. Dr. Strauß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Caruso	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	19.11.2024
Stellungnahme zu	Entrectinib (Solide Tumore, Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion, histologieunabhängig, > 1 Monat bis < 12 Jahre) (Vorgangsnummer 2024-08-01-D-1094) Projekt: A24-78, Version: 1.0, Stand: 30.10.2024, IQWiG-Bericht – Nr. 1875
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Allgemeiner Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</i></p> <p>Am 27. Juni 2024 hat die Europäische Kommission aufgrund des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles für Entrectinib die Zulassungserweiterung als Monotherapie zur Behandlung pädiatrischer Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion erteilt,</p> <ul style="list-style-type: none">• bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und• die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben• für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. <p>Zuvor war Entrectinib nur für erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren zugelassen. Entrectinib ist ein selektiver, oraler NTRK-Inhibitor mit hoher ZNS-Gängigkeit und intrakranieller Wirksamkeit.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Zulassungserweiterung basiert auf den Vorgaben der Kinderarzneimittel-Verordnung EG 1901/2006 zur Förderung der Entwicklung von bei pädiatrischen Patientengruppen getesteten Arzneimitteln und kindgerechten Darreichungsformen (1). Diesen Vorgaben ist Roche mit der Erhebung der bestmöglichen Evidenz sowie der Herstellung einer kindgerechten Formulierung nachgekommen.</p> <p>In dieser Hinsicht ist die Seltenheit NTRK-fusionspositiver Tumore und die daraus resultierende geringe Anzahl erwarteter pädiatrischer Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) hervorzuheben. So beträgt die Anzahl der GKV-Patienten im AWG, selbst unter Berücksichtigung der seitens des IQWiG vorgeschlagenen Herangehensweise zur Berechnung der Zielpopulation, gesamthaft maximal 3 Patienten im Jahr, die älter als 1 Monat und < 12 Jahre sind (2–4). Diesen Patienten steht neben dem 2019 zugelassenen Larotrectinib nun auch Entrectinib als relevante Alternative zur Verfügung (5–7).</p> <p>Aufgrund dieser sehr geringen Anzahl pädiatrischer Patienten liegen keine vergleichenden Daten vor. Die zulassungsrelevante Evidenz besteht aus einer gepoolten Analyse von mehreren Phase I/II-Studien.</p> <p>Da die Nutzenbewertung keine gesonderte Betrachtung besonderer Therapiesituationen wie der vorliegenden erlaubt, hat Roche keinen Zusatznutzenanspruch erhoben.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Sinne der Transparenz sind die Daten der relevanten Zulassungsstudien zu pädiatrischen Patienten im Nutzendossier deskriptiv in Abschnitt 4.4.2 des Modul 4 dargestellt (8).</p> <p>Roche hat keine Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der IQWiG Nutzenbewertung (4).</p> <p>Nach unserer Einschätzung ist daher eine mündliche Anhörung in der vorliegenden Angelegenheit nicht erforderlich. Sollte dennoch eine Anhörung angesetzt werden, werden wir selbstverständlich daran teilnehmen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union. VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004; 12.12.2006.
2. Zhao X, Kotch C, Fox E, Surrey LF, Wertheim GB, Baloch ZW et al. NTRK Fusions Identified in Pediatric Tumors: The Frequency, Fusion Partners, and Clinical Outcome. JCO Precis Oncol; 1, 2021. doi: 10.1200/PO.20.00250.
3. O'Haire S, Franchini F, Kang Y-J, Steinberg J, Canfell K, Desai J et al. Systematic review of NTRK 1/2/3 fusion prevalence pan-cancer and across solid tumours. Sci Rep; 13(1):4116, 2023. doi: 10.1038/s41598-023-31055-3.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Entrectinib (solide Tumoren mit einer NeurotrophentTyrosin-Rezeptor-Kinase[NTRK]-Genfusion, > 1 Monat bis < 12 Jahre): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 30.10.2024.
5. Bayer AG. Fachinformation VITRAKVI® 25 mg / 100 mg Hartkapseln: Stand 16.08.2024; 16.8.2024.
6. Roche Registration GmbH. Fachinformation Rozlytrek®100 mg / 200 mg Hartkapseln: Stand: Juni 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022855> [aufgerufen am: 14.11.2024].
7. Roche Registration GmbH. Fachinformation Rozlytrek® 50 mg filmüberzogenes Granulat im Beutel: Stand: Juni 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024377> [aufgerufen am: 14.11.2024].
8. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Entrectinib (ROZLYTREK®): NTRK-fusionspositive solide Tumoren bei pädiatrischen Patienten (älter als 1 Monat und < 12 Jahre), Modul 4 A; 23.7.2024.

5.2 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	21.11.2024
Stellungnahme zu	Entrectinib (Rozlytrek®) (Neues Anwendungsgebiet: Solide Tumore, Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, histologieunabhängig, > 1 Monat bis < 12 Jahre) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2024-08-01-D-1094
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i> <i>Arnulfstraße 29</i> <i>80636 München</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Entrectinib (Rozlytrek®) als Monotherapie wird zur „Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion angewendet,</p> <ul style="list-style-type: none">• bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und• die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben• für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen“ [1]. <p>Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 1 Monat bis unter 12 Jahre. Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre waren bereits Gegenstand der Dossierbewertung.</p> <p>Am 01.11.2024 veröffentlichte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Dossierbewertung [2].</p> <p>Die Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zur Nutzenbewertung von Entrectinib (Rozlytrek®) im Anwendungsgebiet (AWG) Stellung zu nehmen. BMS ist im Bereich der soliden Tumore, speziell auch mit NTRK-Genfusionen, aktiv tätig [3]. BMS reicht somit zur Nutzenbewertung von Entrectinib (2024-08-01-D-1094) eine Stellungnahme als betroffenes Unternehmen ein.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) Roche Pharma AG definiert in dem vorliegenden Dossier für den zu bewertenden Wirkstoff Entrectinib, dass als zweckmäßige Vergleichstherapie von Entrectinib nur Larotrectinib als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) in Frage kommt [4].</p> <p>Der pU begründet dies damit, dass im zugelassenen Anwendungsgebiet neben Entrectinib nur Larotrectinib für die Behandlung von NTRK-fusionspositiven soliden Tumoren zugelassen ist.</p> <p>Der pU weicht somit von der vom G-BA definierten zVT für Entrectinib als Monotherapie ab:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Larotrectinib • Best-Supportive-Care • chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist. <p>BMS stimmt mit dem pU überein, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet von Entrectinib nur Larotrectinib als zVT in Frage kommt.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Entrectinib als Monotherapie:</p> <p>Individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Larotrectinib – Best-Supportive-Care – chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist <p>Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um ein tumoragnostisches (Histologie-unabhängiges) Anwendungsgebiet, in dem die Histologie bzw. Art der Tumorerkrankung nicht näher benannt wird.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ärzeschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</p> <p>Aus den vorliegenden Leitlinien für verschiedene Tumorentitäten und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie wird deutlich, dass für Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, für die keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen und die noch keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben, die Therapie mit einem NTRK-Inhibitor in Abhängigkeit von der Tumorentität eine mögliche Therapieoption darstellt. Zur Verfügung steht hierfür neben Entrectinib der weitere zugelassene Wirkstoff Larotrectinib.</p> <p>Für Larotrectinib liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor (Beschluss vom 2. April 2020).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Larotrectinib vorgelegt, jedoch ohne einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen. Somit ermöglichen die vorgelegten Nachweise keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Larotrectinib nicht belegt ist.</p> <p>In den mündlichen Anhörungen der Nutzenbewertungsverfahren von Larotrectinib und Entrectinib (Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren; Beschluss vom 18. Februar 2021) wurde von den klinischen Experten ausgeführt, dass die NTRK-Inhibitoren nicht für alle Tumorentitäten generell gegenüber anderen Therapieoptionen wie einer chirurgischen Resektion bevorzugt würden. Hierbei kann es sich auch um eine chirurgische Resektion handeln, die wahrscheinlich zur</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer Funktionseinschränkung oder einem entstellenden Resektionsergebnis führt, oder die eine Amputation von Extremitäten umfasst. Ferner wird ein Teil der Patientinnen und Patienten im Sinne einer Best-Supportive-Care behandelt.</p> <p>Daher wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Larotrectinib, Best-Supportive-Care und chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist, bestimmt.</p> <p>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.</p> <p>Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Als ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet sollte ausschließlich Larotrectinib definiert werden.	

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG. Fachinformation Rozlytrek® 100mg/200mg Hartkapseln [online]. 06.2024. [Aufgerufen am 21.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022855/rozlytrek-r-hartkapseln>
2. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung von Entrectinib (Rozlytrek®) gemäß § 35a SGB V (Modul 3): Neues Anwendungsgebiet: Solide Tumore, Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, histologieunabhängig, > 1 Monat bis < 12 Jahre) [online]. 2024 [Aufgerufen am 21.11.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1105/#dossier>
3. European Medicines Agency: CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) summary of positive opinion for Augtyro®: EMA/CHMP/490671/2024 [online]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-augtyro_en.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung von Entrectinib gemäß § 35a SGB V (solide Tumoren mit einer Neutrophen-Tyrosin-Rezeptor-Kinase[NTRK]-Genfusion, >1 Monat bis <12 Jahre) [online]. 2024 [Aufgerufen am 21.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7835/2024-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Entrectinib_D-1094.pdf

5.3 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2024
Stellungnahme zu	Entrectinib (Rozlytrek)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2024 eine Nutzenbewertung zu Entrectinib (Rozlytrek) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Entrectinib ist zugelassen für pädiatrische Patientinnen und Patienten (ab 1 Monat bis unter 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine NTRK-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Larotrectinib, Best supportive Care, chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist, fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine Daten vorliegen, welche einen Zusatznutzen rechtfertigen würden. Dies entspricht der Einschätzung des Herstellers.</p>	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme Bayer Vital GmbH

Datum	22. November 2024
Stellungnahme zu	Entrectinib/Rozlytrek®
Stellungnahme von	<i>Bayer Vital GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Die Bayer Vital GmbH (BAYER) nimmt zu der am 01. November 2024 veröffentlichten Dossierbewertung (1) des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) zu dem Wirkstoff Entrectinib (Rozlytrek®) zur Behandlung pädiatrischer Patientinnen und Patienten (ab 1 Monat bis unter 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine NTRK-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>BAYER vertreibt als pharmazeutischer Hersteller das Produkt Larotrectinib (Vitrakvi®). Larotrectinib “als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion angewendet,</p> <p>- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (2).“</p> <p>Zudem wird Larotrectinib in der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Larotrectinib, Best Supportive Care bzw. chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist“ genannt (1).</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht sich BAYER berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p> <p>Hinweis zur Nomenklatur: Das IQWiG bezeichnet in seiner Dossierbewertung zu Entrectinib diese Substanz als „NTRK-Inhibitor“. Dies ist nicht korrekt (1). Entrectinib als auch Larotrectinib sind Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitive und selektive Tropomyosin-Rezeptor-Kinase (TRK)-Inhibitoren. Das Ziel von Entrectinib und Larotrectinib sind die Proteine der TRK-Familie, die TRKA, TRKB und TRKC beinhalten und durch die Gene <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i> bzw. <i>NTRK3</i> kodiert werden, (2, 3). „TRK“ steht also für das Protein, das durch die Substanzen gehemmt wird; „NTRK“ für das Gen, das dieses Protein kodiert.⁸</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

⁸ Leider wird auch in der Fachinformation zu Rozlytrek® im Kapitel 4.1 der Terminus „NTRK-Inhibitor“ benutzt. Im Kapitel 5.1 wird aber korrekterweise von TRK-Inhibition gesprochen 3. Roche Pharma AG. Fachinformation Rozlytrek (Entrectinib). Juni 2024.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Entrectinib in dem vorliegenden Anwendungsgebiet wurde definiert als Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> -Larotrectinib -Best supportive Care -chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist. <p>Hierbei wurde keine Priorisierung zwischen den 3 Optionen anhand von relevanten Patientenmerkmalen unternommen, so dass davon auszugehen ist, dass die zur Auswahl stehenden Behandlungen als gleichwertig anzusehen sind. Die Best supportive Care wird dabei als bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität verstanden.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Entrectinib als Monotherapie:</p> <p>Individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Larotrectinib – Best-Supportive-Care – chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BAYER merkt an, dass Larotrectinib als aktiv wirksame Therapieoption nicht als gleichwertig gegenüber der Best supportive Care für pädiatrische Patienten bis 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angesehen werden sollte, solange die Optionen einer aktiven Therapie mit einem TRK-Inhibitor nicht ausgeschöpft sind. Das wird auch durch den Wortlaut des neuen Anwendungsgebietes von Entrectinib zum Ausdruck gebracht: „Behandlung pädiatrischer Patientinnen und Patienten (ab 1 Monat bis unter 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine NTRK-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen“ (1).</p> <p>Die im vorliegenden Anwendungsgebiet von Entrectinib beschriebene Therapiesituation, „wenn (außer Larotrectinib) keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen“, ist patientenindividuell zu beurteilen und zielt nicht ausschließlich auf eine sogenannte „last line“-Indikation ab, in der alle</p>	<p>Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um ein tumoragnostisches (Histologie-unabhängiges) Anwendungsgebiet, in dem die Histologie bzw. Art der Tumorerkrankung nicht näher benannt wird.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</p> <p>Aus den vorliegenden Leitlinien für verschiedene Tumorentitäten und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie wird deutlich, dass für Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, für die keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen und die noch keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben, die Therapie mit einem NTRK-Inhibitor in Abhängigkeit von der Tumorentität eine mögliche Therapieoption darstellt. Zur Verfügung steht hierfür neben Entrectinib der weitere zugelassene Wirkstoff Larotrectinib.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieoptionen ausgeschöpft sind und lediglich BSC eingesetzt werden kann.</p> <p>Daraus ergibt sich für die Abwägung der individuell am besten geeigneten Therapie aus Sicht von BAYER eine Bevorzugung der zielgerichteten Therapie mit dem TRK-Inhibitor gegenüber einer unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität ausgerichteten Maßnahme. In ihrer Stellungnahme auf Anfrage durch den GBA haben die Fachgesellschaften GPOH und DGHO auf die Indikation der zielgerichteten Testung auf eine NTRK-Fusion, verwiesen, „wenn bei positivem Testergebnis der Einsatz eines TRK-Inhibitors bei dem jeweiligen Krankheitsbild die bestverfügbare Behandlung im Vergleich mit anderen Therapieoptionen darstellt. Die Entscheidung über die bestverfügbare Behandlung orientiert sich an den individuellen Therapiezielen des Patienten und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen. Die vergleichende Bewertung erfolgt in der Regel nicht tumoragnostisch, sondern auf der Basis von Daten, die im Kontext von Organbezug und Histologie erhoben wurden“ (4). Hieraus lässt sich aus Sicht von BAYER keine Gleichwertigkeit einer aktiven Therapie mit Best supportive Care ableiten. Unterstützt wird dies durch neue Publikationen zum Einsatz der TRK-Inhibitoren bei</p>	<p>Für Larotrectinib liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor (Beschluss vom 2. April 2020).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Larotrectinib vorgelegt, jedoch ohne einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen. Somit ermöglichen die vorgelegten Nachweise keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Larotrectinib nicht belegt ist.</p> <p>In den mündlichen Anhörungen der Nutzenbewertungsverfahren von Larotrectinib und Entrectinib (Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren; Beschluss vom 18. Februar 2021) wurde von den klinischen Experten ausgeführt, dass die NTRK-Inhibitoren nicht für alle Tumorentitäten generell gegenüber anderen Therapieoptionen wie einer chirurgischen Resektion bevorzugt würden. Hierbei kann es sich auch um eine chirurgische Resektion handeln, die wahrscheinlich zur einer Funktionseinschränkung oder einem entstellenden Resektionsergebnis führt, oder die eine Amputation von Extremitäten umfasst. Ferner wird ein Teil der Patientinnen und Patienten im Sinne einer Best-Supportive-Care behandelt.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorliegen von NTRK-Genfusionen. So zeigten Suh et al. sowohl beim metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom als auch beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom bessere Langzeit-Outcomes von Larotrectinib im Vergleich zu Immun-Checkpointinhibitoren (5). Theik et al. schlussfolgern in ihrer Analyse, dass TRK-Inhibitoren die Therapielandschaft bei TRK-Fusionstumoren transformiert haben, indem überlegene klinische Outcomes, bessere Lebensqualität und längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu traditionellen Tyrosinkinase-Inhibitoren erreicht wird (6). Willis et al. konnten zeigen, dass die mediane Therapiedauer bei Patienten, die mit einem TRK-Inhibitor behandelt werden, 20,1 Monate beträgt im Vergleich zu den Patienten, die mit bisherigen Standardtherapien behandelt wurden, bei denen diese nur 6,8 Monate beträgt (7). Brose et al. zeigten in einer „exact-matching study“ von Larotrectinib- vs. Standardtherapie-behandelten Patienten mit fünf verschiedenen Tumorarten, dass sowohl das Gesamtüberleben, als auch andere Endpunkte im Rahmen von Ereigniszeitanalysen länger unter Larotrectinib als unter den Standardtherapien waren (8). Und schließlich zeigten Orbach et al. in einer extern-kontrollierten Studie bei pädiatrischen Patienten mit einem infantilen Fibrosarkom, dass eine Therapie mit Larotrectinib den Bedarf an nachfolgenden Therapien verringert im Vergleich zu solchen Patienten, die mit</p>	<p>Daher wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Larotrectinib, Best-Supportive-Care und chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist, bestimmt.</p> <p>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.</p> <p>Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Standardtherapie (incl. mutilierender Operationen) behandelt wurden, und zwar unabhängig von der Therapielinie, in der Larotrectinib zum Einsatz kam (9). Auch die Anwendung von Entrectinib in den vorgelegten zulassungsrelevanten Studien, in denen 72,7% der Patienten Entrectinib in erster oder zweiter Therapielinie erhalten haben (10) sowie aktuelle Auswertungen von Larotrectinib zeigen eine Anwendung in erster oder zweiter Therapielinie (11).</p> <p>Ein ähnlicher Sachverhalt ergibt sich bezüglich der chirurgischen Resektion. Das Ziel einer Intervention bei Patienten im Anwendungsgebiet, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist, ist es, den Tumor (ohne Resektion) zu heilen oder zumindest die Tumormasse so zu reduzieren, dass eine anschließende (kurative) Resektion mit geringerer Morbidität möglich wird (neoadjuvante Therapie) (12). Dieses Ziel ist mit Best supportive Care nicht zu erreichen, was gleichfalls gegen eine Gleichstellung von Best supportive Care mit Larotrectinib spricht. Aus Sicht von BAYER kann Best supportive Care nur nach Ausschöpfung aktiver Therapien in der Therapie nach ärztlicher Maßgabe enthalten sein. Die aktuellen</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Empfehlungen der ESMO sehen klar vor, dass eine Testung mittels Next Generation Sequencing (NGS) bei allen fortgeschrittenen Tumoren vorgenommen wird, mit dem Ziel, die Wirksamkeit präzisionsonkologischer Therapien zu verbessern (13).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Larotrectinib sollte in der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ nicht gleichwertig mit Best supportive Care aufgelistet werden. Auch sollte eine Resektion bei der genannten Patientengruppe innerhalb des Anwendungsgebietes nicht gleichwertig mit der gezielten Therapieoption Larotrectinib aufgezählt werden.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>In seiner Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, dass die Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-2 als nicht vergleichende Studien nicht geeignet sind, um Aussagen zum Zusatznutzen von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (1). Auch der pharmazeutische Unternehmer stellt in</p>	<p>Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Diesbezüglich wurde vom IQWiG bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools übereinstimmend mit den Angaben im Dossier ebenfalls keine relevante Studie identifiziert. Daten, die einen indirekten Vergleich von Entrectinib gegenüber der</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>seinem Nutzendossier fest, dass die vorliegenden zulassungsbegründenden Studien im Rahmen des AMNOG eine Nutzenbewertung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zulassen (10).</p> <p>Bei der Bewertung von TRK-Inhibitoren sollten im Hinblick auf vergleichende Evidenz drei Aspekte berücksichtigt werden: 1. Bei TRK-Fusionskrebs handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung („ultra-rare disease“). 2. Bei der NTRK-Genfusion handelt es sich um einen außergewöhnlich starken onkogenen Treiber, der histologie-unabhängig die Bildung eines aberranten TRK-Fusionsproteins auslöst, das wiederum dauerhaft wachstumsfördernde Signalkaskaden aktiviert und so zur Krebsentstehung führt. 3. TRK-Inhibitoren wurden speziell entwickelt, um hochselektiv dieses TRK-Fusionsprotein zu inhibieren, was zu hoher spezifischer Wirksamkeit bei vergleichsweise geringen unspezifischen Nebenwirkungen führt.</p> <p>Eine klassische randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ist auf Grund der Seltenheit der NTRK-Genfusion, verteilt über eine Vielzahl von</p>	<p>bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben, liegen ebenfalls nicht vor. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen zulassungsbegründenden Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-2 deskriptiv aus Transparenzgründen dar.</p> <p><i>STARTRK-NG</i></p> <p>Bei der Studie STARTRK-NG handelt es sich um eine noch laufende, nicht kontrollierte und offene Studie mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Geburt bis < 18 Jahre), die sich in eine Dosisescalations- und eine Expansionsphase gliedert. In die Expansionsphase wurden Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren oder primären Tumoren des zentralen Nervensystems mit oder ohne NTRK1/2/3- oder C-ros-Oncogene-1(ROS1)-Genfusion in verschiedenen Kohorten eingeschlossen. Es konnten Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren sowie Patientinnen und Patienten, bei denen eine chirurgische Tumorresektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität geführt hätte, an der Expansionsphase teilnehmen, wenn keine zufriedenstellende Therapieoption zur Verfügung stand.</p> <p>In Kohorte B wurden Patientinnen und Patienten mit primären Tumoren des zentralen Nervensystems mit NTRK1/2/3- oder ROS1-</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tumorentitäten bei sehr unterschiedlichen Therapiesituationen, in einem angemessenen Zeitrahmen nicht durchführbar.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Entrectinib betrifft eine Krankheitssituation, in der neben Larotrectinib keine zufriedenstellende Therapie mehr verfügbar ist, so dass mit einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung zu rechnen ist. Damit ist der weitere Verlauf der Erkrankung nahezu sicher vorhersagbar und kann mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit nicht mehr günstig oder – insbesondere bei Kindern mit IFS – nur durch Anwendung radikaler Maßnahmen, wie z. B. Amputationen, beeinflusst werden. Die in den Studien gezeigte außergewöhnlich positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs mit teils „dramatischen Effekten“ wäre bei Anwendung „nicht zufriedenstellender Therapieoptionen“, insbesondere bei Best supportive Care, in diesem Ausmaß nicht zu erwarten gewesen (12). Die inzwischen mittels gematchter Patientenpopulationen generierten Vergleichsdaten zwischen TRK-Inhibitoren und Standardtherapien zeigen alle eindeutig in die Richtung, dass eine spezifische, auf den genetischen Tumortreiber gerichtete Therapie effektiver ist, wobei diese Therapien nicht die</p>	<p>Genfusion eingeschlossen, Kohorte D umfasste Patientinnen und Patienten mit extrakraniellen soliden Tumoren (inklusive Neuroblastome) mit NTRK1/2/3- oder ROS1-Genfusion.</p> <p>Bis zum 16. Januar 2023 (Enrollment Cuf-off Date, EOCD) wurden insgesamt 34 Patientinnen und Patienten in die Kohorten B und D der Studie STARTRK-NG eingeschlossen. Alle Patientinnen und Patienten in der Studie erhielten Entrectinib. Die Behandlung mit Entrectinib entsprach weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation.</p> <p><i>TAPISTRY</i></p> <p>Bei der Studie TAPISTRY handelt es sich um eine noch laufende, nicht kontrollierte, offene Plattformstudie im Umbrella-Design. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten oder nicht resezierbaren soliden Tumoren, bei denen eine spezifische onkogene Alteration oder eine hohe Tumormutationslast (≥ 13 Mutationen pro Megabase) nachgewiesen wurde, eingeschlossen. Eine weitere Voraussetzung war eine Krankheitsprogression unter der vorherigen Behandlung oder eine zuvor unbehandelte Erkrankung ohne eine verfügbare akzeptable Therapieoption. Pädiatrische Patientinnen und Patienten konnten in Abhängigkeit von den Eigenschaften des eingesetzten</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieoption „Best supportive Care“ enthielten (5-9). Es liegt auf der Hand, dass bei Einschluss von Best supportive Care diese Vergleiche noch deutlicher zugunsten der spezifischen TRK-Inhibitortherapie ausfallen würden, zumal das Vorliegen einer NTRK-Genfusion ohnehin schon prognostisch ungünstig ist (14).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von BAYER sollte die derzeitig verfügbare Evidenz im besonderen Fall von Entrectinib als bestverfügbare Evidenz herangezogen werden.</p>	<p>Wirkstoffes und der Verfügbarkeit einer altersgerechten Formulierung und Dosierungsempfehlung eingeschlossen werden.</p> <p>In Kohorte B (Patientinnen und Patienten (≥ 0 Jahre) mit einer NTRK1/2/3-Genfusion) wurden bis zum 16. Januar 2023 (ECOD) insgesamt 10 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Alle Patientinnen und Patienten der Kohorte B haben Entrectinib erhalten. Die Behandlung mit Entrectinib entsprach weitestgehend den Vorgaben in der Fachinformation.</p> <p><i>STARTRK-2</i></p> <p>Bei der Studie STARTRK-2 handelt es sich um eine noch laufende, nicht kontrollierte, offene Studie.</p> <p>Im Rahmen eines Basket-Designs wurden in der Studie erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor und einer NTRK1/2/3-, ROS1- oder anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-Genfusion eingeschlossen. Im Dossier gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass an der Studie zwar auch 2 pädiatrische Patientinnen und Patienten (dokumentiert als Protokollverletzung) teilgenommen haben, beide jedoch keine NTRK-Genfusion aufwiesen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer deskriptiv dargestellten zulassungsbegründenden Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-2 ermöglichen aufgrund des einarmigen Studiendesigns jeweils keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Bei der Beschreibung des Anwendungsgebietes in der IQWiG Nutzenbewertung findet sich die Anmerkung, „dass NTRK-Genfusionen bei verschiedenen soliden Tumoren auftreten können. Eine getrennte Darstellung der Daten pro Tumorentität wird für erforderlich und sinnvoll gehalten“ (1).</p> <p>BAYER stimmt dahingehend zu, dass sich die natürlichen Krankheitsverläufe und Prognosen der einzelnen Tumorentitäten unterscheiden können. Doch obwohl die Patienten in den Studien</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterschiedliche Tumorentitäten aufwiesen, hatten sie eine nachgewiesene NTRK-Genfusion als den maßgeblichen, die Tumorerkrankung bestimmenden onkogenen Treiber gemein. Da Larotrectinib und Entrectinib nur selektiv auf die Kinasen wirken, die durch diese Fusion entstehen und das Tumorwachstum auslösen, und da sich die TRK-Inhibitoren als außergewöhnlich wirksam unabhängig von der Tumorentität zeigten, bestärkt dies die Rolle der NTRK-Genfusion als krebsauslösende Ursache. Wie die mittlerweile generierten Vergleichsdaten zeigen, wäre eine Therapie mit bisherigen Standardtherapien (incl. Best supportive Care) bei Nachweis einer NTRK-Genfusion als medizinisch obsolet und inadäquat anzusehen.</p> <p>Trotz eingehender Prüfung erachtete es daher weder die EMA noch die FDA als angemessen, aufgrund der vorliegenden Evidenz bestimmte Tumorentitäten von der Zulassung auszuschließen. Die genomische Homogenität der NTRK-Genfusion wurde über die histologische Heterogenität gestellt und entsprechend eine tumorartunabhängige Zulassung erteilt. Die derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Prognose von NTRK-</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Genfusionen weisen auf eine ungünstigere Prognose bei Vorliegen einer NTRK-Genfusion hin (14-19). Somit ist nicht von einer systematischen Verzerrung der Wirksamkeitsergebnisse durch eine günstigere Prognose bei soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion auszugehen. Die in den klinischen Studien von Larotrectinib gezeigte außergewöhnlich positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs wäre bei Anwendung „nicht zufriedenstellender Therapieoptionen“ in diesem Ausmaß somit nicht zu erwarten gewesen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus den genannten Gründen erachtet es BAYER als sachgerecht, die Evidenz tumoragnostisch zu bewerten und die Ergebnisse nach Tumorentität ergänzend in Form von Subgruppenanalysen darzustellen und auszuwerten.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gesundheitswesen. IfQuWi. Entrectinib (solide Tumoren mit einer Neurotrophen-Tyrosin-Rezeptor-Kinase[NTRK]-Genfusion, > 1 Monat bis < 12 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 13.11.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-78>. 2024.
2. Bayer AG. Fachinformation Vitrakvi 25mg/100mg Kapseln. Juli 2024.
3. Roche Pharma AG. Fachinformation Rozlytrek (Entrectinib). Juni 2024.
4. (G-BA). GB. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Informationen zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vorgang: 2023-B-326-z Entrectinib. Stand: Juni 2024 [online] [Zugriff 13.11.2024]. URL <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7837/2024-08-01-Informationen-zVT-Entrectinib-D-1094.pdf>. 2024.
5. Suh K, Kang A, Ko G, Williamson T, Liao N, Sullivan SD. Projecting long-term clinical outcomes with larotrectinib compared with immune checkpoint inhibitors in metastatic nonsmall cell lung cancer and differentiated thyroid cancer. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2024;30(6):581-7.
6. Theik NWY, Muminovic M, Alvarez-Pinzon AM, Shoreibah A, Hussein AM, Raez LE. NTRK Therapy among Different Types of Cancers, Review and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*. 2024;25(4).
7. Willis C, Au T, Hejazi A, Griswold C, Schabath MB, Thompson J, et al. Clinical characteristics and treatment patterns of patients with NTRK fusion-positive solid tumors: A multisite cohort study at US academic cancer centers. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2024;30(7):672-83.
8. Brose Mea. Outcomes of larotrectinib compared with real-world data from non-TRK inhibitor therapies in patients with TRK fusion cancer: VICTORIA study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2024.
9. Orbach D, Carton M, Khadir SK, Feuilly M, Kurtinecz M, Phil D, et al. Therapeutic benefit of larotrectinib over the historical standard of care in patients with locally advanced or metastatic infantile fibrosarcoma (EPI VITRAKVI study). *ESMO open*. 2024;9(5):103006.
10. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Entrectinib (Rozlytrek) - Modul 4A https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7834/2024_07_23_Modul4A-Entrectinib.pdf2024.
11. Mascarenhas L ea. Long-term efficacy and safety of larotrectinib in pediatric patients with primary CNS and non-primary CNS TRK fusion tumors Annual Congress of the International Society of Pediatric Oncology; 20.09.2024; Honolulu2024.
12. Laetsch TW. Improving outcomes in pediatric NTRK gene fusion-positive solid tumors: importance of genomic testing and targeted therapy with the TRK inhibitor larotrectinib. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*. 2024;22 Suppl 3(4):1-11.
13. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, Barlesi F, Bayle A, Bièche I, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology*. 2024.
14. Santi I, Vellekoop H, M MV, S AH, Dinjens WNM, Mølken MR. Estimating the Prognostic Value of the NTRK Fusion Biomarker for Comparative Effectiveness Research in The Netherlands. *Mol Diagn Ther*. 2024;28(3):319-28.
15. Antunes LCM, Cartell A, de Farias CB, Bakos RM, Roesler R, Schwartzmann G. Tropomyosin-Related Kinase Receptor and Neurotrophin Expression in Cutaneous Melanoma Is Associated with a Poor Prognosis and Decreased Survival. *Oncology*. 2019;97(1):26-37.

16. Bridgewater J, Jiao X, Parimi M, Flach C, Stratford J, Kamburov A, et al. Prognosis and oncogenomic profiling of patients with tropomyosin receptor kinase fusion cancer in the 100,000 genomes project. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2022;33:100623.
17. Iniguez-Ariza NM, Bible KC, Morris JC, Chintakuntlawar AV, Shridhar V, Smallridge RC, et al. NTRK1-3 point mutations in poor prognosis thyroid cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):6087-.
18. Leepisuth P, Watcharadetwittaya S, Sa-Ngiamwibool P. Tropomyosin receptor kinase protein expression in Thai cholangiocarcinoma: Clinicopathological correlation, expression pattern, and prognosis. *Annals of diagnostic pathology*. 2022;60:151996.
19. Pekova B, Sykorova V, Mastnikova K, Vaclavikova E, Moravcova J, Vlcek P, et al. NTRK Fusion Genes in Thyroid Carcinomas: Clinicopathological Characteristics and Their Impacts on Prognosis. *Cancers*. 2021;13(8).



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Entrectinib (D-1094)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. Dezember 2024

von 14:43 Uhr bis 14:51 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Holzer

Frau Dr. Kellershohn

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Kähm

Frau Dr. Wiesner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Dr. Strauß

Frau Dr. Caruso

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:43 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigung, wir sind immer noch zehn Minuten hinter der Zeit, weil das vor der Mittagspause etwas länger gedauert hat. Wir sind jetzt bei der Anhörung Entrectinib, neues Anwendungsgebiet zur Behandlung von Kindern älter als 1 Monat bis 12 Jahre mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG. Obwohl wir es hier bei der Anwendungsgebietserweiterung mit einer sehr kleinen Patientengruppe zu tun haben, hat es insgesamt im Rahmen der Gesamtzulassung keine Orphan-Designation. Diese Dossierbewertung vom 30. Oktober dieses Jahres ist vom pharmazeutischen Unternehmer und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller mit einer Stellungnahme versehen worden. Fachgesellschaften oder AkdÄ haben keine Stellungnahme abgegeben. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben sich Bayer Vital und Bristol-Myers Squibb gemeldet, und der Anhörungskörper ist entsprechend limitiert.

Wir haben hier eine einarmige Studie. Auch der pharmazeutische Unternehmer sagt, mit Blick auf die sehr kleine Patientenzahl ist am Ende des Tages mehr als diese einarmige Studie nicht machbar, beansprucht auch, wenn ich das richtig verinnerlicht habe, keinen Zusatznutzen. Aber wir sollten trotzdem heute im Rahmen der Anhörung über die Fragen sprechen, die wir mit Blick auf die Dossierbewertung haben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Holzer und Frau Dr. Kellershohn, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Kähm und Frau Dr. Wiesner, für Bayer Vital Herr Dr. Strauß und Frau Dr. Caruso sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, kurz einzuführen. Wer macht das?

Frau Dr. Holzer (Roche Pharma): Das übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holzer, bitte.

Frau Dr. Holzer (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, zu Beginn unsere Sicht darlegen zu dürfen. Zuerst möchte ich uns gerne vorstellen: Mit mir anwesend ist heute Frau Dr. Kellershohn. Mein Name ist Britta Holzer. Wir sind als HTA-Leads für die Nutzenbewertung unserer zielgerichteten Arzneimittel im Bereich des Lungenkarzinoms und der Präzisionsonkologie verantwortlich.

Von unserer Seite können wir die wichtigsten Aspekte in drei Punkten kurzfassen: Erstens. Bei den vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten handelt es sich um schwer kranke und zum Teil sehr junge Kinder mit einer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung oder in einer Therapiesituation, in der eine mutilierende chirurgische Resektion vermieden werden soll. Durch das Vorliegen einer NTRK-Genfusion haben diese Kinder die Möglichkeit auf eine aktive und zielgerichtete Behandlung. Dementsprechend kann aus unserer Sicht weder Best-Supportive-Care noch eine chirurgische Resektion neben Larotrectinib Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein.

Zweitens. Das Anwendungsgebiet ist extrem klein und umfasst selbst unter Berücksichtigung der seitens des IQWiG vorgeschlagenen Vorgehensweise maximal drei Kinder pro Jahr in der GKV-Population.

Drittens. Das pädiatrische Entwicklungsprogramm hat zur Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen von Entrectinib geführt. Die EMA sieht in Entrectinib eine relevante Therapieoption, vor allem aufgrund seiner deutlichen ZNS-Wirksamkeit und des sehr hohen therapeutischen Bedarfs bei diesen jungen Patienten.

Da die zulassungsrelevanten Studien aber nicht die Anforderungen an die Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG-Systems erfüllen, haben wir auf die Ableitung eines Zusatznutzens verzichtet. Dementsprechend sehen wir keine Diskrepanz zur Zusatznutzenbestimmung seitens des IQWiG. Aus Transparenzgründen sind die Daten deskriptiv im Dossier dargestellt. Diese bilden die Grundlage für den positiven Zulassungsentscheid seitens der EMA. – Ich danke Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Holzer, für diese Einführung. – Ich schaue einmal in die Runde. Ich habe keine Fragen. Ich nehme zur Kenntnis, dass Sie zum einen BSC als Bestandteil der zVT infrage stellen, aber insbesondere die chirurgische Resektion, auch mit den Limitationen, mit denen sie hier versehen ist. Wir haben bewusst nicht nur „chirurgische Resektion“ geschrieben, sondern haben es sehr ausdifferenziert. Das will ich an der Stelle ausdrücklich unterstreichen.

Ich schaue in die Runde: Gibt es Fragen, Anmerkungen, Klärungsbedarf, oder können wir das so zur Kenntnis nehmen und den Dingen ihren Fortgang geben? Es ist relativ klar, was dann passiert. – Ich sehe keine Wortmeldung. Wir brauchen es auch nicht in die Länge zu ziehen. – Frau Holzer, Sie sagen am Schluss das, was Sie zu Beginn gesagt haben, nehme ich an. Sie weisen noch einmal darauf hin, dass es sich um schwerkranke Kinder mit relativ limitierten oder überhaupt Therapieoptionen handelt. Sie sehen BSC und chirurgische Resektion nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie an. Sie sagen, der einzig in Rede stehende zVT-Komparator kann Larotrectinib sein, und Sie haben für Entrectinib jetzt kindgerechte Darreichungsformen, und damit haben wir im Prinzip auch das Wortprotokoll fast fertig. Ich habe es jedenfalls im Kopf.

Frau Dr. Holzer (Roche Pharma): Das ist so, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann nehmen wir das so zur Kenntnis und können die Anhörung an der Stelle schließen. Es macht keinen Sinn, jetzt noch eine Stunde darüber zu diskutieren. Ich bedanke mich bei Ihnen, dass Sie sich trotzdem die Zeit genommen haben, auf uns zu warten. Wir können diese Anhörung beenden. Das war die letzte Anhörung für heute. Ich unterbreche die Sitzung bis morgen Früh. Dann geht es weiter mit der normalen Tagesordnung. Danke schön und allen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:51 Uhr



2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-326-z Entrectinib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Entrectinib

[zur Behandlung von NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Chirurgische Resektion

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Entrectinib (Beschluss vom 18.02.2021)
- Larotrectinib (Beschluss vom 02.04.2020)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Entrectinib L01EX14 Rozlytrek	<p><u>zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion angewendet,</p> <ul style="list-style-type: none"> – bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und – die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben – für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen
Entrectinib L01EX14 Rozlytrek	<p>Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet,</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und - die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben - für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen
Larotrectinib L01EX12 Vitrakvi	<p>Vitrakvi als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion angewendet,</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und - für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-326-z (Entrectinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. Februar 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	9
Referenzen	17

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Orientierende Recherche zu lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NTRK-Fusionspositiven Tumoren.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Tumore mit Expression einer neurotrophen Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion, sekretorisches Mammakarzinom, Fibrosarkom, sekretorisches mamma-analoges Speicheldrüsenkarzinom, pigmentierter Spindelzellnävus Reed, pleomorphes Adenom, papilläres Schilddrüsenkarzinom, differenziertes Schilddrüsenkarzinom, konnatales mesoblastisches Nephrom, Gliom und Mukoepidermoidkarzinom durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt. Auf den Internetseiten von folgenden Leitlinienorganisationen wurde zusätzlich eine Volltext-Suche mittels eingebauten Suchmöglichkeiten oder Google Site Search nach NTRK-Genfusion, Larotrectinib und Entrectinib durchgeführt: AHS, AWMF, NCCN, NCI, NICE.

Die Erstrecherche wurde am 24.02.2023 durchgeführt, die folgende am 15.01.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2409 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

keine

3.2 Systematische Reviews

Keine

3.3 Leitlinien

Geiger JL et al., 2021 [2].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations for practicing physicians and other healthcare providers on the management of salivary gland malignancy.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; ...
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; ...
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; ...
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; ...
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Dez. 2020

LoE/GoR

TABLE A1. Recommendation Rating Definitions

Term	Definitions
Quality of evidence	
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect
Strength of recommendation	
Strong	In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects
	In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects
	All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention
Weak	In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists
	In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists
	Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not

Empfehlungen

Recommendation 6.5

For patients with nonadenoid cystic salivary gland cancer who are candidates for initiation of systemic therapy, targeted therapy based on tumor molecular alterations (ie, AR, HER2,

and NTRK) may be offered if a clinical trial is not available (Type: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 6.8

For patients with histologic tumor types with a high prevalence of targetable molecular alterations (ie, AR in salivary duct carcinoma and NTRK3 in secretory carcinoma), confirmatory target-specific testing should be performed (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

Referenzen aus Leitlinien

350. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al: Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: A pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 21:531-540, 2020

351. Doebele RC, Drlon A, Paz-Ares L, et al: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: Integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:271-282, 2020

365. Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, et al: Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Ann Oncol* 30:viii16-viii22, 2019

Filetti S et al., 2022 [1].

ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer

Larotrectinib is an option for the treatment of adults and paediatric patients with metastatic NTRK fusion-positive solid tumours, not amenable to surgery, that have no satisfactory treatment options [V, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT score: I-C].

Entrectinib is an option for treating adults and adolescents aged 12 years with metastatic or unresectable NTRK fusion-positive solid tumours that have progressed in spite of standard-of-care treatment [V, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT score: I-C].

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung wird die LL ergänzend dargestellt.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2024)
am 09.01.2024

#	Suchfrage
1	secretory:ti,ab,kw
2	[mh "breast neoplasms"[mj]]
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 AND (#2 OR #3)
5	[mh "fibrosarcoma"]
6	(DFSP OR dermatofibrosarcoma OR fibrosarcoma*):ti,ab,kw
7	#5 OR #6
8	[mh "nevus, spindle cell"]
9	((pigmented AND spindle) OR reed) AND (nevus OR neve* OR nevi):ti,ab,kw
10	#8 OR #9
11	[mh "adenoma, pleomorphic"]
12	#3 AND (pleomorphic adenoma* OR salivary gland):ti,ab,kw
13	#11 OR #12
14	[mh "thyroid cancer, papillary"]
15	#3 AND (thyroid AND papillary):ti,ab,kw
16	#14 OR #15
17	[mh "thyroid neoplasms"[mj]]
17	#3 AND (thyroid AND differentiated):ti,ab,kw
18	#17 OR #18
19	[mh "nephroma, mesoblastic"]
20	(mesoblastic AND nephroma*):ti,ab,kw
21	#20 OR #21
22	[mh glioma[mj]]
23	glioma:ti,ab,kw
24	((high OR III OR 3 OR IV OR 4) AND grade*):ti,ab,kw
25	(#23 OR #24) AND #25
26	[mh "carcinoma, mucoepidermoid"]
27	mucoepidermoid*:ti,ab,kw
28	#27 OR #28
29	(solid tumor OR solid tumors OR solid tumour*):ti,ab,kw
30	((agnostic OR independent) AND (tumor OR tumors OR tumour* OR tissue OR histology)):ti,ab,kw
31	#30 OR #31
32	[mh "oncogene proteins, fusion"]
33	((oncogen* OR oncoprotein*) AND (driv* OR fusion*)):ti,ab,kw
34	[mh "receptor, trkA"]
35	[mh "receptor, trkB"]
36	[mh "receptor, trkC"]
37	[mh "TFG protein, human"]

38	((*TRK* OR ((neurotrophic AND tyrosine AND receptor* AND kinase*) AND (fusion* OR alteration* OR fused OR gene* OR rearrange*)))):ti,ab,kw
39	(*TRK* AND (fusion OR fused)):ti,ab,kw
40	((Proto-Oncogene* AND trk) OR c-trk Protein* OR BDNF OR Brain Derived Neurotrophic Factor)):ti,ab,kw
41	#3 AND (#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41)
42	#4 OR #7 OR #10 OR #13 OR #16 OR #19 OR #22 OR #26 OR #29 OR #32 OR #42
43	#43 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Jan 2024

Systematic Reviews in PubMed am 09.01.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage Pubmed
1	secretory breast carcinoma[nm]
2	mammary analogue secretory carcinoma[mh]
3	secretory[tiab] AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
4	#1 OR #2 OR #3
5	fibrosarcoma[majr]
6	DFSP[ti] OR dermatofibrosarcoma[ti] OR fibrosarcoma*[ti]
7	#5 OR #6
8	(nevus, spindle cell[majr] AND skin neoplasms[mh]) OR (nevus, spindle cell[mh] AND skin neoplasms[majr])
9	((pigmented[tiab] AND spindle[tiab]) OR reed[tiab]) AND (nevus[tiab] OR neve*[tiab] OR nevi[tiab])
10	#8 OR #9
11	(adenoma, pleomorphic[majr] AND salivary gland neoplasms[mh]) OR (adenoma, pleomorphic[mh] AND salivary gland neoplasms[majr])
12	(pleomorphic adenoma*[tiab] OR salivary gland[tiab]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
13	#11 OR #12
14	thyroid cancer, papillary[majr]
15	(thyroid[tiab] AND papillary[tiab]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
16	#14 OR #15

#	Suchfrage Pubmed
17	(thyroid neoplasms[majr] AND cell differentiation[mh]) AND (thyroid neoplasms[mh] AND cell differentiation[majr])
18	(thyroid[tiab] AND differentiated[tiab]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
19	#17 OR #18
20	nephroma, mesoblastic[mh]
21	mesoblastic[tiab] AND nephroma*[tiab]
22	#20 OR #21
23	glioma[majr]
24	glioma*[ti]
25	(high[tiab] OR III[tiab] OR 3[tiab] OR IV[tiab] OR 4[tiab]) AND grade*[tiab]
26	(#23 OR #24) AND #25
27	carcinoma, mucoepidermoid[majr]
28	mucoepidermoid*[ti]
29	low[tiab] AND grade*[tiab]
30	(#27 OR #28) AND #29
#	Suchfrage MedGen
1	solid tumor[ti]
#	Suchfrage PubMed
31	PubMed for id: 124697
32	solid tumor[tiab] OR solid tumors[tiab] OR solid tumour*[tiab]
33	(agnostic[ti] OR independent[ti]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR tissue[ti] OR histology[ti])
34	#31 OR #32 OR #33
#	Suchfrage Gene
1	ntrk1[sym] AND human[orgn]
2	ntrk2[sym] AND human[orgn]
3	ntrk3[sym] AND human[orgn]
#	Suchfrage PubMed
35	PubMed Links for id: 4914
36	PubMed Links for id: 4915
37	PubMed Links for id: 4916
38	#35 OR #36 OR #37
39	"oncogene proteins, fusion"[mh]

#	Suchfrage Pubmed
40	(oncogen*[tiab] OR oncoprotein*[tiab]) AND (driv*[tiab] OR fusion*[tiab])
41	"receptor, trkA"[mh]
42	"receptor, trkB"[mh]
43	"receptor, trkC"[mh]
44	"TFG protein, human"[nm]
45	((NTRK*[tiab] OR (neurotrophic[tiab] AND tyrosine[tiab] AND receptor*[tiab] AND kinase*[tiab])) AND (fusion*[tiab] OR alteration*[tiab] OR fused[tiab] Or gene*[tiab] OR rearrange*[tiab]))
46	TRK[tiab] AND (fusion[tiab]OR fused[tiab])
47	TRKA[tiab] OR TRKB[tiab] OR TRKC[tiab] OR (Proto-Oncogene*[tiab] AND trk[tiab]) OR c-trk Protein*[tiab] OR BDNF[tiab] OR Brain Derived Neurotrophic Factor[tiab]
48	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47
49	(#48) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
50	#4 OR #7 OR #10 OR #13 OR #16 OR #19 OR #22 OR #26 OR #30 OR #34 OR #38 OR #49
51	(#50) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
52	(#51) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR

#	Suchfrage Pubmed
	cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
53	((#52) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])))
54	(#53) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 09.01.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage Pubmed
1	secretory breast carcinoma[nm]
2	mammary analogue secretory carcinoma[mh]
3	secretory[tiab] AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
4	#1 OR #2 OR #3
5	fibrosarcoma[majr]
6	DFSP[ti] OR dermatofibrosarcoma[ti] OR fibrosarcoma*[ti]
7	#5 OR #6
8	(nevus, spindle cell[majr] AND skin neoplasms[mh]) OR (nevus, spindle cell[mh] AND skin neoplasms[majr])
9	((pigmented[tiab] AND spindle[tiab]) OR reed[tiab]) AND (nevus[tiab] OR neve*[tiab] OR nevi[tiab])
10	#8 OR #9
11	(adenoma, pleomorphic[majr] AND salivary gland neoplasms[mh]) OR (adenoma, pleomorphic[mh] AND salivary gland neoplasms[majr])
12	(pleomorphic adenoma*[tiab] OR salivary gland[tiab]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
13	#11 OR #12
14	thyroid cancer, papillary[majr]

#	Suchfrage Pubmed
15	(thyroid[tiab] AND papillary[tiab]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
16	#14 OR #15
17	(thyroid neoplasms[majr] AND cell differentiation[mh]) AND (thyroid neoplasms[mh] AND cell differentiation[majr])
18	(thyroid[tiab] AND differentiated[tiab]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
19	#17 OR #18
20	nephroma, mesoblastic[mh]
21	mesoblastic[tiab] AND nephroma*[tiab]
22	#20 OR #21
23	glioma[majr]
24	glioma*[ti]
25	(high[tiab] OR III[tiab] OR 3[tiab] OR IV[tiab] OR 4[tiab]) AND grade*[tiab]
26	(#23 OR #24) AND #25
27	carcinoma, mucoepidermoid[majr]
28	mucoepidermoid*[ti]
29	low[tiab] AND grade*[tiab]
30	(#27 OR #28) AND #29
#	Suchfrage MedGen
1	solid tumor[ti]
#	Suchfrage PubMed
31	PubMed for id: 124697
32	solid tumor[tiab] OR solid tumors[tiab] OR solid tumour*[tiab]
33	(agnostic[ti] OR independent[ti]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR tissue[ti] OR histology[ti])
34	#31 OR #32 OR #33
#	Suchfrage Gene
1	ntrk1[sym] AND human[orgn]
2	ntrk2[sym] AND human[orgn]
3	ntrk3[sym] AND human[orgn]
#	Suchfrage PubMed
35	PubMed Links for id: 4914

#	Suchfrage Pubmed
36	PubMed Links for id: 4915
37	PubMed Links for id: 4916
38	#35 OR #36 OR #37
39	"oncogene proteins, fusion"[mh]
40	(oncogen*[tiab] OR oncoprotein*[tiab]) AND (driv*[tiab] OR fusion*[tiab])
41	"receptor, trkA"[mh]
42	"receptor, trkB"[mh]
43	"receptor, trkC"[mh]
44	"TFG protein, human"[nm]
45	((NTRK*[tiab] OR (neurotrophic[tiab] AND tyrosine[tiab] AND receptor*[tiab] AND kinase*[tiab])) AND (fusion*[tiab] OR alteration*[tiab] OR fused[tiab] Or gene*[tiab] OR rearrange*[tiab]))
46	TRK[tiab] AND (fusion[tiab]OR fused[tiab])
47	TRKA[tiab] OR TRKB[tiab] OR TRKC[tiab] OR (Proto-Oncogene*[tiab] AND trk[tiab]) OR c-trk Protein*[tiab] OR BDNF[tiab] OR Brain Derived Neurotrophic Factor[tiab]
48	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47
49	(#48) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
50	#4 OR #7 OR #10 OR #13 OR #16 OR #19 OR #22 OR #26 OR #30 OR #34 OR #38 OR #49
51	(#50) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
52	((#51) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
53	(#52) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 15.01.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al.** ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol* 2022;33(7):674-684.
2. **Geiger JL, Ismaila N, Beadle B, Caudell JJ, Chau N, Deschler D, et al.** Management of salivary gland malignancy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(17):1909-1941.3.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-326-z

Verfasser	
Institution	GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Datum	20. Februar 2024

Indikation
Behandlung von pädiatrischen Patienten bis 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
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
NTRK-Genfusionen sind bei malignen Erkrankungen in der Pädiatrie selten. Die Therapie erfolgt nach ärztlicher Maßgabe unter Einbeziehung eines molekularen Tumorboards. Die Therapiekonzepte orientieren sich in der Regel primär an Lokalisation und Histologie der Primärmanifestation, und sind nicht tumoragnostisch.
Fragestellung
Ein Teil der Antwort basiert auf einer gezielten Anfrage zu Daten aus der deutschen Versorgung beim INFORM Register.
Stand des Wissens
Arzneimittel zur zielgerichteten Therapie von Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusionen waren die ersten, sog. tumoragnostischen, d. h. primär durch die molekulare Alteration indizierten Arzneimittel in der Europäischen Union (EU). Zugelassen bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Pat.) mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion sind <ul style="list-style-type: none">- <u>Larotrectinib</u>

- Pat., bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und

- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

- Entrectinib

- 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, und

- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Im INFORM Register, einem populationsbasierten Register aller 60 GPOH-Zentren und weiterer internationaler Zentren, sind bisher etwa 3.000 pädiatrische Tumore analysiert worden. Dabei wurde in 40 Fällen eine NTRK-Fusion diagnostiziert, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: NTRK-Genfusion bei pädiatrischen Malignomen (INFORM, 2024)

NTRK-Fusion
Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST)
Infantiles Fibrosakom
ZNS Neuroblastom
Adenokarzinom
Glioblastom
Hochgradiges Gliom
Pleomorphes Sarkom
Akute lymphoblastische Leukämie
Sarkome other
Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor
Paragangliom
Papilläres Schilddrüsenkarzinom
Spindelzellsarkom
Infantile Myofibromatose
Glioneuronaler Tumor
Osteosarkom
Speicheldrüsenkarzinom
Brustdrüsenkarzinom
Chondrosarkom
Melanom
Neuroendokriner Tumor
Rhabdomyosarkom
ZNS andere

Die Inzidenz von NTRK-Genfusionen liegt in INFORM bei 1,3% und damit exakt im selben Bereich wie die Daten von Foundation One.

Die Registerdaten bestätigen die initial vermutete Heterogenität des Patientenkollektivs [1]. Die

Die zielgerichtete Testung auf eine *NTRK*-Fusion ist indiziert, wenn bei positivem Testergebnis der Einsatz eines NTRK-Inhibitors bei dem jeweiligen Krankheitsbild die bestverfügbare Behandlung im Vergleich mit anderen Therapieoptionen darstellt. Die Testung soll rechtzeitig eingeleitet werden. Die Entscheidung über die bestverfügbare Behandlung orientiert sich an den individuellen Therapiezielen des Patienten und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen. Die vergleichende Bewertung erfolgt in der Regel nicht tumoragnostisch, sondern auf der Basis von Daten, die im Kontext von Organbezug und Histologie erhoben wurden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, siehe oben.

Referenzliste:

1. NTRK Inhibitoren als sog. Tumoragnostische Arzneimittel, 2020. [NTRK Positionspapier 20200205 korrigierte Version.pdf](#)
2. Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau et al.: Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. NPJ Precis Oncol 5:69:2021. DOI: [10.1038/s41698-021-00206-y](#)