

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Entrectinib (ROZLYTREK<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 23.07.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	22

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	15
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	18
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-12 Empfohlene Dosierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von > 6 Monaten (Hartkapseln) .....	23
Tabelle 1-13 Dosisreduktionsschema für erwachsene und pädiatrische Patienten .....	26
Tabelle 1-14 Empfohlene Dosisanpassungen von Rozlytrek bei Nebenwirkungen für erwachsene und pädiatrische Patienten .....	26
Tabelle 1-15: Zubereitung von Rozlytrek Kapseln als Suspension zum Einnehmen .....	38

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BICR	Verblindeter, zentraler unabhängiger Review (Blinded independent central review)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICH	Immunhistochemie
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung carcinoma)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
NTRKf+	NTRK-fusionspositiv
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
PIP	Pädiatrischer Investigationsplan
ROS1	C-ROS Onkogen 1
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

*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).*

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Entrectinib
<b>Handelsname:</b>	ROZLYTREK®
<b>ATC-Code:</b>	L01EX14
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	42725
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	15393554 15292830 18487600
<b>ICD-10-GM-Code</b>	Nicht zutreffend
<b>Alpha-ID</b>	Nicht zutreffend

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p><u>Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion</u></p> <p>Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion angewendet,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und</li> <li>• die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben</li> <li>• für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</li> </ul> <p><u>Abschnitt 4.4:</u>  <u>Wirksamkeit bei unterschiedlichen Tumorarten</u></p> <p>Der Nutzen von Rozlytrek wurde in einarmigen Studien unter Einbeziehung einer relativ kleinen Stichprobe von Patienten nachgewiesen, deren Tumoren eine NTRK-Genfusion aufwiesen. Positive Wirkungen von Rozlytrek wurden basierend auf der Gesamtansprechrate und der Ansprechdauer bei einer begrenzten Anzahl an Tumorarten gezeigt. Die Wirkung kann sowohl in</p>	27. Juni 2024	A

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>Abhängigkeit von Tumorart als auch von weiteren genomischen Veränderungen quantitativ unterschiedlich sein (siehe Abschnitt 5.1). Aus diesen Gründen ist Rozlytrek nur dann anzuwenden, wenn es keine zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeiten gibt (z. B., wenn kein klinischer Nutzen gezeigt werden konnte oder wenn diese Behandlungsmöglichkeiten erschöpft sind).</p> <p><u>Abschnitt 5.1</u></p> <p>[...] Aufgrund der Seltenheit von <i>NTRK</i>-Genfusions-positiven Tumoren wurden die Patienten mit verschiedenen Tumorarten zusammen ausgewertet, wobei bei manchen Tumorarten nur eine begrenzte Anzahl an Patienten eingeschlossen war, was zu einer Unsicherheit bezüglich der ORR-Schätzung pro Tumorart führt. Die ORR der Gesamtpopulation spiegelt womöglich nicht das erwartete Ansprechen bei einer bestimmten Tumorart wider. [...]</p>		
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p><u>ROS1-Genfusion</u></p> <p>Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit <i>ROS1</i>-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit <i>ROS1</i>-Inhibitoren erhalten haben.</p>	31.07.2020
Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen	31.07.2020

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (*NTRK*)-Genfusion angewendet,

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

Abschnitt 4.4:

Wirksamkeit bei unterschiedlichen Tumorarten

Der Nutzen von Rozlytrek wurde in einarmigen Studien unter Einbeziehung einer relativ kleinen Stichprobe von Patienten nachgewiesen, deren Tumoren eine *NTRK*-Genfusion aufwiesen. Positive Wirkungen von Rozlytrek wurden basierend auf der Gesamtansprechrate und der Ansprechdauer bei einer begrenzten Anzahl an Tumorarten gezeigt. Die Wirkung kann sowohl in Abhängigkeit von Tumorart als auch von weiteren genomischen Veränderungen quantitativ unterschiedlich sein (siehe Abschnitt 5.1). Aus diesen Gründen ist Rozlytrek nur dann anzuwenden, wenn es keine zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeiten gibt (z. B., wenn kein klinischer Nutzen gezeigt werden konnte oder wenn diese Behandlungsmöglichkeiten erschöpft sind).

Abschnitt 5.1

[...] Aufgrund der Seltenheit von *NTRK*-Genfusions-positiven Tumoren wurden die Patienten mit verschiedenen Tumorarten zusammen ausgewertet, wobei bei manchen Tumorarten nur eine begrenzte Anzahl an Patienten eingeschlossen war, was zu einer Unsicherheit bezüglich der ORR-Schätzung pro Tumorart führt. Die ORR der Gesamtpopulation spiegelt womöglich nicht das erwartete Ansprechen bei einer bestimmten Tumorart wider. [...]

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahren mit NTRK-fusionspositiven (NTRKf+) soliden Tumoren.	Larotrectinib

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

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

Zur Indikationserweiterung von Entrectinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG, Pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahren) hat kein Beratungsgespräch zur ZVT mit dem G-BA stattgefunden.

Zugelassene Arzneimittel in der vorliegenden Indikation sind:

- Larotrectinib
- Entrectinib

Derzeit ist neben Entrectinib (Rozlytrek<sup>®</sup>) nur Larotrectinib (Vitrakvi<sup>®</sup>) für die Behandlung von NTRKf+ soliden Tumoren zugelassen. Die Indikation von Larotrectinib schließt pädiatrische und erwachsene Patienten ohne jegliche Altersbegrenzung ein und wird daher für die Bestimmung der ZVT im vorliegenden AWG berücksichtigt.

Bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren kommen als nichtmedikamentöse Therapien grundsätzlich eine chirurgische Resektion und Strahlentherapie

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

in Frage und sind erstattungsfähig. Diese sind jedoch zumeist palliativer Natur oder können zu schwerer Morbidität führen. Die Zulassungserweiterung von Entrectinib umfasst explizit pädiatrische Patienten, bei denen eine chirurgische Resektion keine Therapieoption mehr darstellt, da sie kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis erwarten lässt und nur durch z. B. mutilierende Operationen erreichbar ist. Daher werden diese Therapieverfahren als ZVT nicht weiter betrachtet.

Es liegt eine Nutzenbewertung des G-BA in der vorliegenden Indikation vor.

- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Larotrectinib, Vorgangsnummer 2019-10-15-D-495 mit Beschluss veröffentlicht BAnz AT 28.05.2020 B3 am 02.04.2020.

Ausmaß des Zusatznutzens: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Mit Larotrectinib und Entrectinib stehen seit 2019 bzw. 2020 zwei zielgerichtete Behandlungsoptionen für Patienten mit einem NTRKf+ soliden Tumor zur Verfügung, die zu einer Veränderung des Therapiestandards für die Behandlung von Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren geführt haben. Dementsprechend werden sie in Leitlinien zu den unterschiedlichsten Tumorentitäten empfohlen. Zur Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 12 Jahre sind und deren Tumor diese genetische Alteration aufweist, gab es neben Larotrectinib bislang keine weiteren zugelassenen Arzneimittel. Basierend auf der alters- und histologieunabhängigen Zulassung stellt Larotrectinib derzeit die einzige zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden AWG dar.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für Entrectinib stehen aufgrund der Seltenheit der NTRKf+ Tumoren bei Kindern keine vergleichenden Daten zur Ableitung eines Zusatznutzen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zur Verfügung. Eine Extrapolation der Daten von erwachsenen Patienten ist aufgrund der abweichenden NTRK-fusionstragenden Tumorentitäten bei pädiatrischen Patienten nicht möglich. Zudem existieren keine geeigneten Daten aus Registern oder Studien, die einen adjustierten Vergleich gegenüber der ZVT erlauben. Dennoch zeigte sich in der offenen, einarmigen STARTRK-NG-Studie sowie der einarmigen TAPISTRY-Studie, die Entrectinib bei pädiatrischen Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion untersuchten, ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, auf dessen Basis die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) am 27. Juni 2024 die Zulassung für pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre erteilt hat. In beiden Studien wird die Wirksamkeit von Entrectinib untersucht. Zur Bestimmung der Verträglichkeit wurde neben den beiden genannten Studien zusätzlich die Studie STARTRK-02 herangezogen. Die Ergebnisse dieser einarmigen Studien sind insbesondere vor dem Hintergrund der Seltenheit dieser NTRKf+ Tumorentitäten und den zur Verfügung stehenden unbefriedigenden, meist nicht für diese Altersgruppe zugelassenen und in kindgerechter Formulierung vorliegenden Therapieoptionen für pädiatrische Patienten einzuordnen. Aus Gründen der Transparenz, der Vollständigkeit sowie insbesondere der klinischen Relevanz für pädiatrische Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion werden deshalb im Folgenden die Daten der Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-02 sowie ausführlicher in Modul 4 Abschnitt 4.4.2 deskriptiv zusammengefasst:

Die Wirksamkeitspopulation der gepoolten Analyse umfasst 44 Patienten im Alter von 1,3 Monaten bis 15 Jahren mit mindestens sechs Monaten Nachbeobachtung aus den Studien STARTRK-NG (n=34) und TAPISTRY (n=10). Die mediane Behandlungsdauer lag bei 18,4 Monaten (0,8–56,0 Monate).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Behandlung mit Entrectinib führte bei einem Großteil der Kinder mit NTRKf+ soliden Tumoren zu einem raschen und anhaltenden Ansprechen. So zeigten 32/44 Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen beurteilt durch einen verblindeten, zentralen unabhängigen Review (BICR; Blinded independent central review) (72,7 % [95 %-KI: 57,21; 85,04]), wobei die Zeit bis zum Erreichen des objektiven Ansprechens im Median 1,86 Monate (1,1–7,4 Monate) betrug. Zwanzig Patienten erreichten sogar ein vollständiges Ansprechen (n=20/44; 45,5 %). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde noch nicht erreicht (NE [95 %-KI: 25,4; NE]). Ein BICR-bestätigtes objektives Ansprechen wurde sowohl bei Patienten mit Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) als auch mit Nicht-ZNS-Tumoren und über alle pädiatrischen Altersgruppen hinweg erzielt. Bei den Patienten mit primären ZNS-Tumoren lag die BICR-ORR bei 10/20 (50 % [95 %-KI: 27,20; 72,80], CR 5/20 (25 %, [95 %-KI: 8,66; 49,10])). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren die Mediane für das progressionsfreie Überleben (PFS, Progression free survival) (medianes PFS [95 %-KI: 23,1; NE]) und das Gesamtüberleben (OS, Overall survival) (medianes OS [95 % KI: 35,7, NE]) noch nicht erreicht.

Die Sicherheitspopulation umfasst 91 Patienten. Insgesamt gab es keine neuen Sicherheitssignale - die Daten der gepoolten Analyse zur Verträglichkeit in den Studien STARTRK-NG, STARTRK-02 und TAPISTRY entsprechen dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Entrectinib bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten. Die berichteten unerwünschten Ereignisse waren im Allgemeinen durch Dosisanpassungen (Reduktion oder Unterbrechung) beherrschbar, wobei elf Patienten (12,1 %) die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen haben.

Da keine Studie vorliegt, die im Rahmen des AMNOG eine Nutzenbewertung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zulässt, wird auf die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verzichtet. Ein Zusatznutzen ist daher nicht ableitbar.

Ogleich der Zusatznutzen gemäß den Anforderungen des AMNOG nicht abbildbar ist, bietet Entrectinib für pädiatrische Patienten im AWG, denen keine zufriedenstellenden Therapien zur Verfügung stehen, eine wertvolle Behandlungsoption. Somit trägt Entrectinib dazu bei, den hohen therapeutischen Bedarf für pädiatrische Patienten mit einem NTRK-fusionspositiven Tumor zu decken und stellt eine relevante Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahren mit NTRK-fusionspositiven (NTRKf+) soliden Tumoren.	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Nicht zutreffend.

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

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

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

NTRK-Genfusionen sind sehr seltene onkogene Treiberalterationen, die tumorentitätsübergreifend vorkommen können und in mehr als 20 verschiedenen Tumorarten beschrieben wurden. Jedoch lassen sie sich in bestimmten, seltenen Tumoren wie dem infantilen Fibrosarkom, dem Lipofibromatose-ähnlichem neuronalen Tumor, dem kongenitalen mesoblastischen Nephrom, dem sekretorischen Mamma- oder Speicheldrüsenkarzinom und dem hochgradigen Gliom bei Kindern bis 3 Jahren häufiger nachweisen.

Der Einfluss der NTRK-Fusion auf die Prognose der Erkrankung ist nicht eindeutig geklärt, da es in der Literatur unterschiedliche Angaben in Bezug auf unterschiedliche Tumorentitäten gibt. Die Patienten im vorliegenden AWG befinden sich in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung. Es gibt keine zufriedenstellenden Therapieoptionen und es ist davon auszugehen, dass eine chirurgische Resektion des Tumors wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führt. Die Intention einer Therapie mit Entrectinib in dieser Situation ist somit in der Regel palliativ mit dem Ziel einer Lebensverlängerung und Symptomverringerung. Alternativ kann auch das Erreichen einer kurativen Situation möglich sein, wenn eine initiale Therapie mit Entrectinib eine Verkleinerung des Tumors herbeiführt und so eine anschließende Resektion erlaubt.

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

Therapieziele bei Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium sind eine Lebensverlängerung sowie die Linderung der belastenden Begleitsymptome und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität. Insbesondere bei pädiatrischen Patienten steht in der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

palliativen Situation die Schmerz- und Symptomkontrolle und somit der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund. Alternativ kann auch das Erreichen einer kurativen Therapiesituation ein mögliches Ziel sein, wenn eine Behandlung eine anschließende Resektion ermöglicht. Generell besteht bei pädiatrischen Neoplasien ein hoher therapeutischer Bedarf an spezifisch für diese Altersgruppe zugelassenen und in kindgerechten Formulierungen vorliegenden Arzneimitteln.

Bis vor wenigen Jahren standen für Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren nur nicht-zielgerichtete Therapien zur Verfügung. Für die Behandlung NTRKf+ solider Tumoren wurden, sofern verfügbar, die Therapieoptionen auf Basis der Lokalisation und Ausbreitung des Primärtumors, der Histologie, dem Alter des Patienten sowie in Abhängigkeit der Vortherapie ausgewählt.

Grundsätzlich limitierend für den Einsatz einer systemischen Chemotherapie bei Kindern ist die Toxizität dieser Substanzen, wie z. B. das kardiotoxische Potential der Anthracycline bei der Behandlung von Weichgewebesarkomen.

Zielgerichtete Therapien wie Entrectinib sind zwar noch nicht lange verfügbar, haben aber zu einer raschen Veränderung des Therapiestandards für die Behandlung von Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren geführt. Dementsprechend werden sie in Leitlinien zu den unterschiedlichsten Tumorentitäten empfohlen. Entrectinib, dessen Zulassung nun auf Patienten der Altersgruppe von 1 Monat und < 12 Jahre erweitert worden ist und somit jetzt allen Altersgruppen zur Verfügung steht, führt histologieunabhängig zu hohen Ansprechraten mit tiefem sowie langanhaltendem Ansprechen. Eine Ausbreitung des Tumors kann effektiv verhindert oder ein Ansprechen erreicht werden, sodass ggfs. auch eine Resektion im Anschluss möglich wird. Zudem zeichnet sich Entrectinib aufgrund seiner ZNS-Gängigkeit durch eine gute intrakranielle Wirksamkeit aus – sowohl bei der Behandlung primärerer ZNS-Tumoren, als auch bei vorliegenden ZNS-Metastasen bei Kindern. Insgesamt können Symptome durch eine zielgerichtete Therapie mit Entrectinib verringert oder zeitlich verzögert und Nebenwirkungen zytotoxischer Therapien vermieden werden.

Das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Entrectinib bei unterschiedlichen pädiatrischen Tumoren auf Grundlage des pädiatrischen Entwicklungsplans hat zur Zulassungserweiterung durch die EMA für Kinder älter als 1 Monat am 27. Juni 2024 geführt. Aufgrund des zielgerichteten Wirkmechanismus, der ZNS-Gängigkeit und der Verfügbarkeit kindgerechter Formulierungen ist Entrectinib nun als neue, hocheffektive Therapieoption für Kinder älter als 1 Monat und < 12 Jahre verfügbar, die keine zufriedenstellende Behandlungsmöglichkeit haben.

Somit trägt Entrectinib dazu bei, den hohen therapeutischen Bedarf für pädiatrische Patienten mit einem NTRKf+ Tumor zu decken und stellt eine relevante Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahren mit NTRK-fusionspositiven (NTRKf+) soliden Tumoren.	2
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahren mit NTRK-fusionspositiven (NTRKf+) soliden Tumoren.	<p>Pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und &lt;12 Jahre mit soliden Tumoren mit <i>NTRK</i>-Genfusion Tumoren,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und</li> <li>• die bisher keinen <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben</li> <li>• für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen</li> </ul>	Nicht belegbar	<p>Zielpopulation<sup>1</sup>: 2</p> <p>Gesamtpopulation<sup>2</sup>: 503 (318–603)</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p><sup>1</sup> Als Zielpopulation werden die für das vorliegende Dossier relevanten Patienten der Indikationserweiterung verstanden (pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und &lt;12 Jahren)</p> <p><sup>2</sup> Als Gesamtpopulation wird die Gesamtheit der Patienten mit NTRKf+ Tumoren bezeichnet, die durch das gesamte AWG von Entrectinib umfasst sind (alle Patienten mit NTRKf+ Tumoren älter als 1 Monat)</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahren mit NTRK-fusionspositiven (NTRKf+) soliden Tumoren	11.201,00–43.367,60 € <sup>b, c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Jahrestherapiekosten werden ausschließlich für die Verabreichung von Kapseln dargestellt. Die Kosten des Granulats als mögliche alternative Darreichungsform werden nicht dargestellt, da die durchschnittlichen assoziierten Jahrestherapiekosten in der dafür vorhergesehenen Patientenpopulation die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten für Kapseln in der Gesamtpopulation nicht überschreiten.

c: Die Berechnung der Untergrenze bzw. Obergrenze des Jahresdurchschnittsverbrauchs erfolgte auf Basis der durchschnittlichen Körpermaße in den relevanten Altersgruppen aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) des Robert Koch-Instituts

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahren mit NTRK-fusionspositiven (NTRKf+) soliden Tumoren	Larotrectinib	<p>Pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und &lt; 12 Jahre mit soliden Tumoren mit <i>NTRK</i>-Genfusion,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und</li> <li>• die bisher keinen <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben</li> <li>• für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen</li> </ul>	33.972,38–66.639,09 € <sup>b</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Berechnung der Untergrenze bzw. Obergrenze des Jahresdurchschnittsverbrauchs erfolgte auf Basis der durchschnittlichen Körpermaße in den relevanten Altersgruppen aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) des Robert Koch-Instituts</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

### **Diagnostik**

#### ***NTRK-Genfusions-positive solide Tumoren***

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

### **Dosierung**

Rozlytrek ist als Hartkapsel oder filmüberzogenes Granulat erhältlich.

Der Arzt sollte die am besten geeignete Darreichungsform entsprechend der erforderlichen Dosis und den Bedürfnissen des Patienten verordnen.

- Ganze Kapseln werden für Patienten empfohlen, die ganze Kapseln schlucken können und bei denen die erforderliche Dosis 100 mg oder ein Vielfaches von 100 mg beträgt. Patienten, die Schwierigkeiten haben oder nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, oder die eine enterale Verabreichung (z. B. über eine Magen- bzw. transnasale Sonde) benötigen, können eine Behandlung mit Rozlytrek Kapseln erhalten, die als Suspension zum Einnehmen verabreicht werden. Siehe Abschnitte „Art der Anwendung“ und „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ des Dossiers sowie Abschnitt 6.6 der Fachinformation.
- Rozlytrek filmüberzogenes Granulat wird für pädiatrische Patienten empfohlen, die Schwierigkeiten haben oder nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, aber weiche Nahrung schlucken können und bei denen die erforderliche Dosis 50 mg oder ein Vielfaches von 50 mg beträgt. Das filmüberzogene Granulat ist auf weiche Nahrung zu streuen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Erwachsene**

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

**Kinder und Jugendliche***Pädiatrische Patienten im Alter von > 6 Monaten*

Die empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten im Alter von > 6 Monaten basiert auf der Körperoberfläche (KOF) (siehe Tabelle 1-12). Patienten, die Schwierigkeiten haben oder nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, aber weiche Nahrung schlucken können, können eine Behandlung mit Rozlytrek filmüberzogenes Granulat erhalten (siehe Tabelle 1-12).

Tabelle 1-12 Empfohlene Dosierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von > 6 Monaten (Hartkapseln)

<b>Körperoberfläche (KOF)*</b>	<b>Einmal tägliche Dosis</b>
$\leq 0,42 \text{ m}^2$	250 mg/m <sup>2</sup> **
0,43 m <sup>2</sup> –0,50 m <sup>2</sup>	100 mg (2 Beutel)
0,51 m <sup>2</sup> –0,80 m <sup>2</sup>	200 mg (4 Beutel)
0,81 m <sup>2</sup> –1,10 m <sup>2</sup>	300 mg (6 Beutel)
1,11 m <sup>2</sup> –1,50 m <sup>2</sup>	400 mg (8 Beutel)
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg (12 Beutel)

\*Die KOF-Kategorien und die empfohlene Dosierung basieren auf Expositionen, die eng mit einer Zieldosis von 300 mg/m<sup>2</sup> übereinstimmen.  
 \*\*Um Dosisschritte von 10 mg zu ermöglichen, können Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen zubereitet wurden, verwendet werden. Siehe Abschnitte „Art der Anwendung“ und „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ des Dossiers sowie Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

*Pädiatrische Patienten im Alter von > 1 Monat bis ≤ 6 Monaten*

Die empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten im Alter von > 1 Monat bis ≤ 6 Monaten beträgt 250 mg/m<sup>2</sup> KOF Entrectinib einmal täglich unter Verwendung von Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen zubereitet wurden.

Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen (orale oder enterale Anwendung) verabreicht werden, ermöglichen Dosisschritte von 10 mg. Die zu verabreichende Tagesdosis ist auf den nächstgelegenen 10-mg-Schritt auf- oder abzurunden, wie in wie im Abschnitt „Art der Anwendung“ und „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ des Dossiers sowie Abschnitt 6.6 der Fachinformation beschrieben.

**Art der Anwendung**

Rozlytrek ist zum Einnehmen oder zur enteralen Anwendung bestimmt (z. B. über eine Magen- bzw. transnasale Sonde). Rozlytrek kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation), jedoch nicht zusammen mit Grapefruit, Grapefruitsaft oder Bitterorangen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

***Entrectinib verabreicht als Kapseln zum Einnehmen***

Die Hartkapseln sind im Ganzen zu schlucken. Die Kapseln nicht zerkleinern oder zerkauen.

***Kapseln verabreicht als Suspension zum Einnehmen***

Einzelheiten zur Zubereitung von Kapseln als Suspension zum Einnehmen siehe Abschnitt „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ des Dossiers sowie Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Rozlytrek ist unmittelbar nach Zubereitung als Suspension zum Einnehmen einzunehmen. Die Suspension ist zu verwerfen, wenn sie nicht innerhalb von 2 Stunden verwendet wird (siehe Abschnitt 6.4 der Fachinformation).

Der Patient muss nach Einnahme der Suspension zum Einnehmen Wasser trinken, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel vollständig geschluckt wurde. Falls eine enterale Verabreichung (z. B. über eine Magen- bzw. transnasale Sonde) erforderlich ist, muss die Suspension zum Einnehmen über die Sonde verabreicht werden. Nach der Verabreichung von Rozlytrek muss die Sonde mit Wasser oder Milch gespült werden. Zu befolgen sind die Anweisungen des Herstellers für die enterale Sonde, um das Arzneimittel zu verabreichen (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Detaillierte Anweisungen zur Verabreichung der Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen zubereitet wurden, sind in der Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage enthalten.

***Entrectinib verabreicht als Granulat zum Einnehmen***

Das filmüberzogene Granulat ist auf einen oder mehrere Löffel einer weichen Nahrung (wie Apfelmus, Joghurt oder Pudding) zu streuen und danach innerhalb von 20 Minuten einzunehmen. Der Patient muss nach der Einnahme des filmüberzogenen Granulats Wasser trinken, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel vollständig geschluckt wurde. Die Patienten sind anzuweisen, das filmüberzogene Granulat nicht zu zerkleinern oder zu kauen, um einen bitteren Geschmack zu vermeiden. Den Inhalt eines Beutels filmüberzogenes Granulat nicht teilen, um eine geringere Dosis zuzubereiten. Detaillierte Anweisungen zur Verabreichung des filmüberzogenen Granulats sind in der Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage enthalten. Das filmüberzogene Granulat ist wegen der Möglichkeit einer Verstopfung der Sonde nicht für die enterale Verabreichung geeignet.

**Dauer der Behandlung**

Es wird empfohlen, Patienten bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten mit Rozlytrek zu behandeln.

### **Verspätete oder versäumte Dosen**

Wenn die Einnahme einer geplanten Dosis von Rozlytrek versäumt wurde, können die Patienten diese Dosis nachholen, es sei denn, die nächste Dosis muss innerhalb der nächsten 12 Stunden eingenommen werden.

Für ganze Kapseln gilt: Wenn es unmittelbar nach der Einnahme einer Dosis von Rozlytrek zu Erbrechen kommt, kann der Patient diese Dosis erneut einnehmen.

Wenn Rozlytrek von anderen Personen als dem medizinischen Fachpersonal (z. B. Betreuungsperson oder Eltern) verabreicht wird und es unmittelbar nach der Einnahme einer verabreichten Dosis zum teilweisen oder vollständigen Erbrechen/Spucken kommt, haben die Betreuungspersonen das medizinische Fachpersonal bezüglich der nächsten Schritte zu konsultieren.

### **Dosisanpassungen**

Im Fall von spezifischen Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1-14) oder basierend auf der Beurteilung des verschreibenden Arztes hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit für den Patienten, kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion oder einen Behandlungsabbruch mit Rozlytrek erforderlich machen.

#### *Erwachsene*

Bei Erwachsenen kann die Dosis von Rozlytrek bis zu zweimal reduziert werden, abhängig von der Verträglichkeit (siehe Tabelle 1-13). Die Behandlung mit Rozlytrek ist dauerhaft abzubrechen, wenn Patienten die Dosis von 200 mg einmal täglich nicht vertragen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat kann die Dosis von Rozlytrek bis zu zweimal reduziert werden, abhängig von der Verträglichkeit (siehe Tabelle 1-13).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13 Dosisreduktionsschema für erwachsene und pädiatrische Patienten

Anfangsdosis einmal täglich	Erste Dosisreduktion	Zweite Dosisreduktion	Bei Patienten, die Rozlytrek nach zwei Dosisreduktionen nicht vertragen, ist die Behandlung mit Rozlytrek dauerhaft abubrechen.
250 mg/m <sup>2</sup> **	Reduktion der einmal täglichen Dosis auf zwei Drittel der Anfangsdosis*	Reduktion der einmal täglichen Dosis auf ein Drittel der Anfangsdosis*	
100 mg	50 mg oder 100 mg einmal täglich, nach Schema**	50 mg einmal täglich	
200 mg	150 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich	
300 mg	200 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich	
400 mg	300 mg einmal täglich	200 mg einmal täglich	
600 mg	400 mg einmal täglich	200 mg einmal täglich	
<p>*Um Dosisschritte von 10 mg zu ermöglichen, können Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen zubereitet wurden, verwendet werden. Siehe Abschnitt „Art der Anwendung“ und Abschnitt 6.6 der Fachinformation.</p> <p>**Montag (100 mg), Dienstag (50 mg), Mittwoch (100 mg), Donnerstag (50 mg), Freitag (100 mg), Samstag (50 mg) und Sonntag (100 mg).</p>			

Empfehlungen für Dosisanpassungen von Rozlytrek bei spezifischen Nebenwirkungen für erwachsene und pädiatrische Patienten sind in Tabelle 1-14 dargestellt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Tabelle 1-14 Empfohlene Dosisanpassungen von Rozlytrek bei Nebenwirkungen für erwachsene und pädiatrische Patienten

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
<b>Kongestive Herzinsuffizienz</b>	Symptomatisch bei leichter bis mäßiger Aktivität oder Anstrengung, einschließlich wenn eine Intervention indiziert ist (Grade 2 oder 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf ≤ Grad 1</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis</li> </ul>
	Schwer mit Symptomen in Ruhe, bei minimaler Aktivität oder Anstrengung oder wenn eine Intervention indiziert ist (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf ≤ Grad 1</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis oder Absetzen, wie klinisch angemessen</li> </ul>
<b>Kognitive Störungen</b>	Nicht tolerierbare, mäßige Veränderungen, die die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen (Grad 2, nicht tolerierbar)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf ≤ Grad 1 oder Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis,</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
		entsprechend der klinischen Notwendigkeit
	Schwere Veränderungen, die die Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken (Grad 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1 oder Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis</li> </ul>
	Dringende Intervention für das Ereignis indiziert (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei anhaltenden, schweren oder nicht tolerierbaren Ereignissen Rozlytrek absetzen, wie klinisch angemessen</li> </ul>
<b>Hyperurikämie</b>	Symptomatisch oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapie mit Urat-senkenden Arzneimitteln einleiten</li> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Verbesserung der Anzeichen und Symptome</li> <li>• Wiederaufnahme von Rozlytrek mit gleicher oder reduzierter Dosis</li> </ul>
<b>QT-Intervallverlängerung</b>	QTc 481 bis 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit gleicher Dosis</li> </ul>
	QTc größer als 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung des QTc-Intervalls auf Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher Dosis, wenn die für die QT-Verlängerung verantwortlichen Faktoren identifiziert und behoben sind</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis, wenn andere Faktoren, die für eine QT-Verlängerung verantwortlich sein können, <u>nicht</u> identifiziert wurden</li> </ul>
	Torsade de pointes; polymorphe ventrikuläre Tachykardie; Anzeichen/Symptome schwerwiegender Arrhythmie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

**Dosisanpassungen bei bestimmten Arzneimittelwechselwirkungen***Starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Wenn bei Erwachsenen die gleichzeitige Anwendung unvermeidlich ist, ist die Anwendung von starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren mit Rozlytrek auf 14 Tage zu beschränken und die Dosis von Rozlytrek folgendermaßen zu verringern:

- 100 mg einmal täglich bei Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation)
- 200 mg einmal täglich bei Anwendung mit moderaten CYP3A-Inhibitoren.

Nach Absetzen der starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren kann die Dosierung von Rozlytrek, die vor Beginn der gleichzeitigen Anwendung verabreicht wurde, wiederaufgenommen werden. Bei CYP3A4-Inhibitoren mit einer langen Halbwertszeit kann eine Auswaschzeit erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

## **Besondere Patientengruppen**

### *Ältere Patienten*

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A), mäßiger (Child-Pugh B), oder schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind engmaschig auf ihre Leberfunktion und Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Tabelle 1-14).

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde Entrectinib nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Entrectinib bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat und jünger ist bisher nicht erwiesen. Derzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben, aber es kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.

## **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### *Wirksamkeit bei unterschiedlichen Tumorarten*

Der Nutzen von Rozlytrek wurde in einarmigen Studien unter Einbeziehung einer relativ kleinen Stichprobe von Patienten nachgewiesen, deren Tumoren eine *NTRK*-Genfusion aufwiesen. Positive Wirkungen von Rozlytrek wurden basierend auf der Gesamtansprechrates und der Ansprechdauer bei einer begrenzten Anzahl an Tumorarten gezeigt. Die Wirkung kann sowohl in Abhängigkeit von Tumorart als auch von weiteren genomischen Veränderungen quantitativ unterschiedlich sein (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Aus diesen Gründen ist Rozlytrek nur dann anzuwenden, wenn es keine zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeiten gibt (z. B., wenn kein klinischer Nutzen gezeigt werden konnte oder wenn diese Behandlungsmöglichkeiten erschöpft sind).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Kognitive Störungen*

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

Basierend auf der Schwere der kognitiven Störungen ist die Behandlung mit Rozlytrek wie in Tabelle 1-14 beschrieben anzupassen.

Die Patienten sind über die potenziellen kognitiven Veränderungen unter Behandlung mit Rozlytrek aufzuklären. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen bis die Symptome abklingen, wenn kognitive Störungen bei ihnen auftreten (siehe Abschnitt 4.7 der Fachinformation).

*Frakturen*

Frakturen wurden bei 29,7 % (27/91) der pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien mit Rozlytrek behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Knochenfrakturen traten meistens bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren auf und betrafen die unteren Extremitäten (Prädilektionsstellen waren Femur, Tibia, Fuß und Fibula). Sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten traten einige Frakturen in Zusammenhang mit einem Sturz oder einem anderen Trauma im betroffenen Bereich auf. Bei 14 pädiatrischen Patienten kam es zu mehr als einer Fraktur. Bei der Mehrzahl der pädiatrischen Patienten verheilten die Frakturen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei 5 pädiatrischen Patienten wurde die Behandlung mit Rozlytrek aufgrund einer Fraktur unterbrochen. Sechs pädiatrische Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Frakturen ab.

Patienten mit Anzeichen oder Symptomen von Frakturen (z. B. Schmerzen, anomaler Gang, Veränderungen der Mobilität, Deformierung) sind umgehend zu untersuchen.

*Hyperurikämie*

Unter Behandlung mit Entrectinib wurde bei Patienten Hyperurikämie beobachtet. Vor Einleitung der Behandlung mit Rozlytrek und regelmäßig während der Behandlung sind die Harnsäurespiegel im Serum zu prüfen. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hyperurikämie zu überwachen. Eine Behandlung mit Urat-senkenden Arzneimitteln ist wie klinisch indiziert einzuleiten und Rozlytrek bei Anzeichen und Symptomen einer Hyperurikämie zu unterbrechen. Basierend auf dem Schweregrad ist die Dosis von Rozlytrek wie in Tabelle 1-14 beschrieben anzupassen.

*Kongestive Herzinsuffizienz*

Kongestive Herzinsuffizienz (KHI) wurde bei 5,4 % der Patienten in allen klinischen Studien mit Rozlytrek berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese Reaktionen wurden bei Patienten mit oder ohne Herzerkrankungen in der Vorgeschichte beobachtet und klangen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bei 63,0 % der Patienten nach Einführung einer angemessenen klinischen Behandlung und/oder Dosisreduktion/Dosisunterbrechung von Rozlytrek ab.

Bei Patienten mit Symptomen oder bekannten Risikofaktoren einer KHI muss die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) vor Einleitung einer Behandlung mit Rozlytrek überprüft werden. Patienten, die Rozlytrek erhalten, sind sorgfältig zu überwachen und diejenigen mit klinischen Anzeichen und Symptomen einer KHI, einschließlich Kurzatmigkeit oder Ödem, sind zu untersuchen und wie klinisch indiziert zu behandeln.

Basierend auf dem Schweregrad der KHI ist die Behandlung mit Rozlytrek anzupassen, wie in Tabelle 1-14 beschrieben.

*Verlängerung des QTc-Intervalls*

In klinischen Studien mit Rozlytrek wurden bei den behandelten Patienten Fälle von Verlängerungen des frequenzkorrigierten QT (QTc)-Intervalls beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Anwendung von Rozlytrek ist bei Patienten mit einem QTc-Intervall von über 450 ms vor Behandlungsbeginn, bei Patienten mit kongenitalem Long-QTc-Syndrom und bei Patienten, die Arzneimittel anwenden, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, zu vermeiden.

Rozlytrek sollte nicht bei Patienten mit Elektrolytstörungen oder schweren Herzerkrankungen, einschließlich kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt, kongestivem Herzversagen, instabiler Angina pectoris oder Bradyarrhythmien angewendet werden. Wenn nach Meinung des behandelnden Arztes der potenzielle Nutzen von Rozlytrek bei einem Patienten mit einer dieser Erkrankungen die potenziellen Risiken überwiegt, ist eine zusätzliche Überwachung durchzuführen und eine fachärztliche Beratung in Betracht zu ziehen.

Die Auswertung eines EKGs und der Elektrolyte zu Behandlungsbeginn und 1 Monat nach Behandlung mit Rozlytrek wird empfohlen. Eine periodische Überprüfung des EKGs und der Elektrolyte während der gesamten Behandlung mit Rozlytrek, sofern klinisch indiziert, wird ebenfalls empfohlen.

Basierend auf dem Schweregrad der QTc-Verlängerung ist die Behandlung mit Rozlytrek wie in Tabelle 1-14 beschrieben anzupassen.

*Frauen im gebärfähigen Alter*

Rozlytrek kann bei Verabreichung an Schwangere den Fetus schädigen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 5 Wochen nach der letzten Dosis von Rozlytrek hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Dosis von Rozlytrek hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3 der Fachinformation).

### *Arzneimittelwechselwirkungen*

Die gleichzeitige Anwendung von Rozlytrek mit einem starken oder moderaten CYP3A-Inhibitor erhöht die Plasmakonzentrationen von Entrectinib (siehe Abschnitt 4.5), wodurch die Häufigkeit oder der Schweregrad von Nebenwirkungen erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Rozlytrek mit einem starken oder moderaten CYP3A-Inhibitor ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung bei erwachsenen Patienten nicht zu vermeiden ist, ist die Dosis von Rozlytrek zu verringern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Während der Behandlung mit Rozlytrek ist der Verzehr von Grapefruits, Produkten, die Grapefruit enthalten und Bitterorangen zu vermeiden.

Die gleichzeitige Anwendung von Rozlytrek mit einem starken oder moderaten CYP3A- oder P-gp-Induktor verringert die Plasmakonzentrationen von Entrectinib (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), was die Wirksamkeit von Rozlytrek verringern kann und zu vermeiden ist.

### *Lactoseintoleranz*

Rozlytrek Hartkapseln enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten Rozlytrek Hartkapseln nicht anwenden.

### *Gelborange S (E 110)*

Rozlytrek 200 mg Hartkapseln enthalten Gelborange S (E 110), was allergische Reaktionen hervorrufen kann.

### *Natrium*

Rozlytrek Granulat enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 600-mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### ***Wirkung von Entrectinib auf andere Arzneimittel***

#### *Wirkung von Entrectinib auf CYP-Substrate*

Entrectinib ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von Entrectinib 600 mg einmal täglich zusammen mit oralem Midazolam (einem sensitiven CYP3A-Substrat) erhöhte die AUC (Area under the curve) von Midazolam um 50 %, aber reduzierte die Midazolam  $C_{\max}$  (maximale Plasmakonzentration) um 21 %. Aufgrund des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen ist Vorsicht geboten, wenn Entrectinib zusammen mit sensitiven CYP3A4-Substraten, die ein enges therapeutisches Fenster aufweisen, angewendet wird (z. B. Cisaprid, Ciclosporin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Tacrolimus, Alfentanil und Sirolimus).

#### *Wirkung von Entrectinib auf P-gp-Substrate*

*In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Entrectinib inhibitorisches Potenzial gegenüber P-Glykoprotein (P-gp) besitzt.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 600 mg Entrectinib mit Digoxin (einem sensitiven P-gp-Substrat) erhöhte die Digoxin  $C_{\max}$  um 28 % und die AUC um 18 %. Die renale Clearance von Digoxin war zwischen Behandlungen mit Digoxin allein und gleichzeitiger Gabe von Digoxin mit Entrectinib vergleichbar, was auf eine minimale Wirkung von Entrectinib auf die renale Clearance von Digoxin hinweist.

Die Wirkung von Entrectinib auf die Digoxin-Resorption wird als nicht klinisch relevant angesehen, es ist jedoch nicht bekannt, ob die Wirkung von Entrectinib auf sensitivere orale P-gp-Substrate (darunter Dabigatranetexilat) größer ist.

***Wirkung von Entrectinib auf BCRP-Substrate***

In *In-vitro*-Studien wurde eine Inhibierung von BCRP (Breast cancer resistance protein) beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Inhibierung ist nicht bekannt, jedoch ist aufgrund des Risikos einer erhöhten Resorption Vorsicht geboten, wenn sensitive orale BCRP-Substrate (z. B. Methotrexat, Mitoxantron, Topotecan und Lapatinib) gleichzeitig mit Entrectinib angewendet werden.

***Wirkung von Entrectinib auf andere Transporter-Substrate***

*In-vitro*-Daten weisen darauf hin, dass Entrectinib ein schwaches inhibitorisches Potenzial gegenüber Organo-Anion-Transportern (OATP [Organic anion-transporting polypeptide])1B1 hat. Die klinische Relevanz dieser Inhibierung ist nicht bekannt, jedoch ist aufgrund des Risikos einer erhöhten Resorption Vorsicht geboten, wenn sensitive orale OATP1B1-Substrate (z. B. Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatinrepaglinid oder Bosentan) gleichzeitig mit Entrectinib angewendet werden.

***Wirkung von Entrectinib auf Substrate von Enzymen, die über PXR reguliert werden***

*In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Entrectinib Enzyme induzieren kann, die über den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) reguliert werden (z. B. CYP2C-Familie und UGT [Glucuronyltransferase]). Die gleichzeitige Anwendung von Entrectinib mit CYP2C8-, CYP2C9- oder CYP2C19-Substraten (z. B. Repaglinid, Warfarin, Tolbutamid oder Omeprazol) kann deren Exposition verringern.

***Orale Kontrazeptiva***

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Entrectinib die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonalen Kontrazeptiva verringert. Deswegen wird Frauen, die systemisch wirkende hormonale Kontrazeptiva anwenden, geraten, zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

***Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Entrectinib***

Basierend auf *In-vitro*-Daten ist CYP3A4 das primäre Enzym, das die Metabolisierung von Entrectinib und die Bildung seines aktiven Hauptmetaboliten M5 katalysiert.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Wirkung von CYP3A- oder P-gp-Induktoren auf Entrectinib*

Die gleichzeitige Gabe multipler oraler Dosen von Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, mit einer oralen Einzeldosis von Entrectinib reduzierte die  $AUC_{inf}$  von Entrectinib um 77 % und die  $C_{max}$  um 56 %.

Die gleichzeitige Gabe von Entrectinib zusammen mit CYP3A-/P-gp-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Apalutamid, Ritonavir, Dexamethason) ist zu vermeiden.

Wenn die gleichzeitige Gabe von Rozlytrek mit Dexamethason nicht vermieden werden kann, sind die Empfehlungen für die Dexamethason-Dosis durch das medizinische Fachpersonal festzulegen.

*Wirkung von CYP3A- oder P-gp-Inhibitoren auf Entrectinib*

Die gleichzeitige Gabe von Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, zusammen mit einer oralen Einzeldosis von Entrectinib erhöhte die  $AUC_{inf}$  um 600 % und die  $C_{max}$  um 173 %. Auf der Grundlage einer Physiologie-basierten Pharmakokinetik (PBPK)-Modellierung ist bei Kindern ab 2 Jahren ein Effekt ähnlichen Ausmaßes zu erwarten.

Die gleichzeitige Anwendung starker und moderater CYP3A-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Ritonavir, Saquinavir, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Grapefruit oder Bitterorange) ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist eine Dosisanpassung von Entrectinib erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Obwohl keine starke Wirkung von inhibitorischen P-gp-Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Entrectinib erwartet wird, ist aufgrund des Risikos einer erhöhten Entrectinib-Exposition Vorsicht geboten, wenn starke oder moderate P-gp-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Nifedipin, Felodipin, Fluvoxamin, Paroxetin) gleichzeitig mit Entrectinib angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

*Wirkung von Arzneimitteln, die den gastrischen pH-Wert erhöhen, auf Entrectinib*

Die gleichzeitige Gabe von Lansoprazol (ein Protonenpumpeninhibitor [PPI]), zusammen mit einer Einzeldosis von 600 mg Entrectinib verringerte die AUC von Entrectinib um 25 % und die  $C_{max}$  um 23 %.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Entrectinib und PPIs oder anderen Arzneimitteln, die den gastrischen pH-Wert erhöhen (z. B.  $H_2$ -Rezeptorantagonisten oder Antazida), sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

***Kinder und Jugendliche***

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### *Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen*

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

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 5 Wochen nach der letzten Dosis von Rozlytrek hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden.

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Entrectinib die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonalen Kontrazeptiva verringert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Deswegen wird Frauen, die systemisch wirkende hormonale Kontrazeptiva anwenden, geraten, zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

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

### *Schwangerschaft*

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

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

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

### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Entrectinib oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für gestillte Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Rozlytrek unterbrochen werden.

### *Fertilität*

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Fertilität durchgeführt, um die Wirkung von Entrectinib zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Rozlytrek hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen bis die Symptome abklingen, wenn bei ihnen während der Behandlung

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

mit Rozlytrek kognitive Nebenwirkungen, eine Synkope, verschwommenes Sehen oder Schwindel auftreten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

**Überdosierung**

Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung gekommen ist, sind engmaschig zu überwachen und unterstützende Maßnahmen sind einzuleiten. Es gibt kein spezifisches Antidot für Entrectinib.

**Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**Dauer der Haltbarkeit***Rozlytrek Hartkapseln*

4 Jahre

Nach Zubereitung als Suspension zum Einnehmen sofort verwenden. Die Suspension zum Einnehmen verwerfen, wenn sie nicht innerhalb von 2 Stunden verwendet wird.

*Rozlytrek Granulat*

2 Jahre

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung***Rozlytrek Hartkapseln*

In der Originalverpackung aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nach Zubereitung als Suspension zum Einnehmen nicht über 30 °C lagern und innerhalb von 2 Stunden verwenden.

*Rozlytrek Granulat*

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung***Rozlytrek Hartkapseln**Zubereitung als Suspension zum Einnehmen*

Die Kapsel(n) vorsichtig öffnen und den Inhalt mit zimmerwarmem Trinkwasser oder zimmerwarmer Milch mischen, um eine Suspension zum Einnehmen herzustellen (siehe Tabelle 1-15). Berühren Sie während der Zubereitung der oralen Suspension nicht Ihre Augen, Nase oder Ihren Mund.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vor der Verabreichung der ersten Dosis muss der Arzt dem Patienten oder der Betreuungsperson die genaue Menge an Wasser oder Milch mitteilen, die dem Inhalt der Kapsel(n) zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen hinzuzufügen ist, sowie die genaue Menge der Suspension zum Einnehmen die entnommen werden muss, um die empfohlene Dosis gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation und Tabelle 1-15 zu erhalten.

Dem Patienten oder der Betreuungsperson ist ein geeignetes Messgerät (z. B. eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen) zur Verfügung zu stellen. Die Spritze (mit 0,5-ml-Markierungen) und ein Becher (leer und sauber) mit ausreichendem Fassungsvermögen, um die Menge der Suspension, die zubereitet werden soll, aufzunehmen, sollten vorhanden sein. Spritze und Becher sind nicht in der Packung enthalten.

Die Spritze und der Becher können gemäß den Richtlinien des Herstellers wiederverwendet werden. Der Patient oder die Betreuungsperson ist durch das medizinische Fachpersonal darauf hinzuweisen, dass die Spritze und der Becher ausschließlich für die Zubereitung der Rozlytrek Suspension zu verwenden sind und für Kinder oder andere Personen, die keine Betreuungsperson oder Eltern sind, unzugänglich aufbewahrt werden müssen.

Die zubereitete Suspension ist sofort einzunehmen. Die Suspension ist zu verwerfen, wenn sie nicht innerhalb von 2 Stunden verwendet wird.

Tabelle 1-15: Zubereitung von Rozlytrek Kapseln als Suspension zum Einnehmen

<b>Verordnete Dosis von Rozlytrek, die zu verabreichen ist</b>	<b>Anzahl der benötigten 100-mg- oder 200-mg-Kapseln</b>	<b>Menge an Wasser oder Milch, die mit dem Inhalt der Kapsel(n) vermischt werden muss, um die Suspension herzustellen</b>	<b>Menge der Suspension, die entnommen werden muss, um die verordnete Dosis zu erhalten</b>
20 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	1 ml
30 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	1,5 ml
40 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	2 ml
50 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	2,5 ml
60 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	3 ml
70 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	3,5 ml
80 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	4 ml
90 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	4,5 ml
100 mg	eine 100-mg-Kapsel	5 ml	5 ml

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

110 mg	eine 200-mg-Kapsel	10 ml	5,5 ml
120 mg	eine 200-mg-Kapsel	10 ml	6 ml
130 mg	eine 200-mg-Kapsel	10 ml	6,5 ml
140 mg	eine 200-mg-Kapsel	10 ml	7 ml
150 mg	eine 200-mg-Kapsel	10 ml	7,5 ml
200 mg	eine 200-mg-Kapsel	10 ml	10 ml
300 mg	drei 100-mg-Kapseln	15 ml	15 ml
400 mg	zwei 200-mg-Kapseln	20 ml	20 ml
600 mg	drei 200-mg-Kapseln	30 ml	30 ml

Detaillierte Anweisungen zur Zubereitung und Verabreichung der Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen zubereitet wurden, sind in der Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage enthalten.

*Gebrauchsanweisung für eine enterale Sonde*

- In den Anweisungen des Herstellers die Größe und Abmessungen der enteralen Sonde prüfen.
- Für die Verabreichung über eine enterale Sonde die Suspension mit einer Applikationsspritze aufziehen.
- Dosiervolumina von 3 ml oder mehr sind in mindestens zwei Aliquote aufzuteilen und die Sonde ist nach jeder Verabreichung zu spülen.
  - Für die Verabreichung von aliquoten Mengen von 3 ml oder mehr ist eine enterale Sonde mit einer Größe von mindestens 8 Fr zu verwenden.
  - Zwischen den einzelnen Aliquoten die Sonde mit einer Menge an Wasser oder Milch spülen, die der verabreichten Aliquote entspricht.
  - Bei Neugeborenen und Kindern mit Flüssigkeitsrestriktionen können minimale Spülvolumina von 1 ml bis 3 ml erforderlich sein, um Rozlytrek zu verabreichen. Die Aliquoten sind entsprechend anzupassen.
- Für ein Dosiervolumen von 30 ml das Volumen in mindestens drei (10 ml) Aliquote aufteilen. Zwischen den einzelnen Aliquoten die Sonde mit 10 ml Wasser oder Milch spülen.
- Nach der Verabreichung von Rozlytrek muss die Sonde mit Wasser oder Milch gespült werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial, einschließlich der restlichen (nicht verabreichten) Suspension, ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Die

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

restliche (nicht verabreichte) Suspension sollte nicht im Abwasser entsorgt werden. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

***Rozlytrek Granulat***

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.