

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Entrectinib (ROZLYTREK<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 23.07.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	15

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel .....	7
Tabelle 2-3: Mittlere inhibitorische Konzentration von Entrectinib gegenüber verschiedenen RTK .....	8
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Entrectinib.....	7
Abbildung 2-2: Schematische TRKA/B/C-Signaltransduktion .....	9
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Entrectinib.....	10
Abbildung 2-4: Optimierung der Struktur für eine verbesserte Überwindung der Blut-Hirnschranke .....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AKT	Proteinkinase B
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
ERK	Extracellular-signal regulated kinases
g	Gramm
GAB1	GRB1-associated-binding-protein
IC <sub>50</sub>	Mittlere inhibitorische Konzentration
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinasen
mg	Milligramm
mTOR	Mechanistisches Zielmolekül von Rapamycin (Mechanistic target of rapamycin)
nM	Nanomolar
NGF	Nervenwachstumsfaktor (Nerve growth factor)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
NT	Neurotrophin
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
NTRKf+	NTRK-fusionspositiv
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PKC	Proteinkinase C
PLC $\gamma$	Phospholipase C $\gamma$
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
ROS1	C-ROS Onkogen 1
RTK	Rezeptortyrosin-Kinase
SHC1	SHC adaptor protein 1
TRK	Tropomyosin-Rezeptor-Kinase
ZNS	Zentralnervensystem

*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).*

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Entrectinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>ROZLYTREK®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01EX14</b>

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15393554	EU/1/20/1460/001	100 mg	30 Hartkapseln
15292830	EU/1/20/1460/002	200 mg	90 Hartkapseln
18487600	EU/1/20/1460/003	50 mg	42 Beutel
Abkürzungen: mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

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

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

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

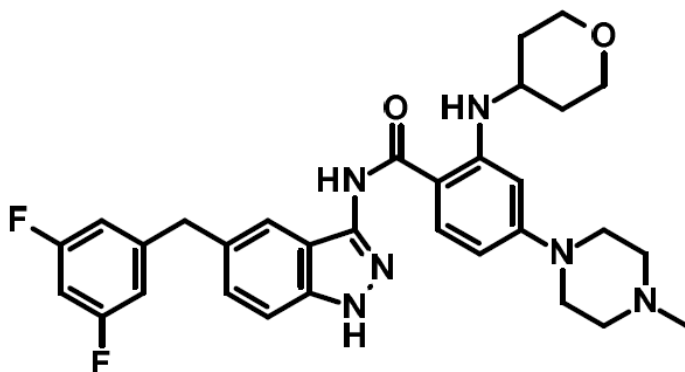


Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Entrectinib

Quelle: Liu et al. 2018 (1)



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Dabei inhibiert Entrectinib TRK A/B/C, ROS1 und ALK bereits im niedrigen nanomolaren Bereich (siehe Tabelle 2-3: Mittlere inhibitorische Konzentration von Entrectinib gegenüber verschiedenen RTK (1)).

Tabelle 2-3: Mittlere inhibitorische Konzentration von Entrectinib gegenüber verschiedenen RTK

Fusionsprotein	IC <sub>50</sub> (nM)
TRKA	2
TRKB	0,6
TRKC	1,1
ROS1	7
ALK	19

Quelle: modifiziert nach (1)  
Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; IC<sub>50</sub>: Mittlere inhibitorische Konzentration; nM: Nanomolar; ROS1: C-ROS Onkogen 1; TRK: Tropomyosin-Rezeptor-Kinase

### Rolle der Rezeptortyrosin-Kinasen in der Pathogenese onkologischer Erkrankungen

Rezeptortyrosin-Kinasen befinden sich in der Zellmembran und besitzen eine extrazelluläre Domäne zur Bindung von Liganden, eine Transmembranregion sowie eine intrazelluläre Kinasedomäne. Ligandenbindung an die extrazelluläre Komponente führt üblicherweise zur Dimerisierung und Autophosphorylierung des Rezeptors, wodurch intrazelluläre Signalkaskaden ausgelöst werden. Diese Signalwege haben Einfluss auf das Zellüberleben und die Zellproliferation. Physiologisch ist die RTK-Aktivität daher streng reguliert (2).

Die Bildung von Fusionsgenen führt zu einer konstitutiven Aktivierung dieser Signalwege, die eine entscheidende Rolle in der Entstehung unterschiedlicher Tumoren haben.

#### *Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen (pan-TRK: TRKA, TRKB und TRKC)*

Die drei Isoformen der Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen TRKA, TRKB und TRKC werden im Nervensystem sowie in nicht-neuronalen Geweben oder Zelltypen, wie Lunge, Knochen, Bauchspeicheldrüse und Monozyten, exprimiert (3). TRK A/B/C steuern über verschiedene Signalwege das Überleben, die Proliferation und die Differenzierung von Zellen und regulieren die synaptische Plastizität (4). Sie werden jeweils durch die neurotrophen Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Gene 1/2/3 codiert (1, 4).

Zwischen den extrazellulären Domänen der Trk-Isoformen bestehen große strukturelle Ähnlichkeiten (5). Die Liganden-abhängige Aktivierung der Trks erfolgt durch verschiedene Neurotrophine (NT) mit unterschiedlicher Affinität zu den einzelnen Trks: Primäre aktivierende Liganden sind der Nervenwachstumsfaktor (NGF, Nerve growth factor), Wachstumsfaktor BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), NT-3, NT-4/5 und NT-6 (6, 3). Eine Aktivierung der TRK resultiert in der Homodimerisierung und Autophosphorylierung der

intrazellulären Kinasedomäne. Diese dient als Bindungspartner für Proteine (SHC adaptor protein 1 [SHC1], Phospholipase C $\gamma$  [PLC $\gamma$ ] und GRB2-associated-binding protein 1 [GAB1]), die nachgeschaltete Signalkaskaden, wie den Rat sarcoma (RAS)– Rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF)– Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinasen (MEK)– Extracellular-signal regulated kinases (ERK)-, den Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)– Proteinkinase B (AKT)– mechanistisches Zielmolekül von Rapamycin (mTOR, Mechanistic target of rapamycin)- und den PLC $\gamma$ –Proteinkinase C (PKC)-Signalweg, aktivieren (siehe Abbildung 2-2) (6). Über diese Signalwege werden Überleben, Proliferation und Differenzierung der Zellen gesteuert (7, 8).

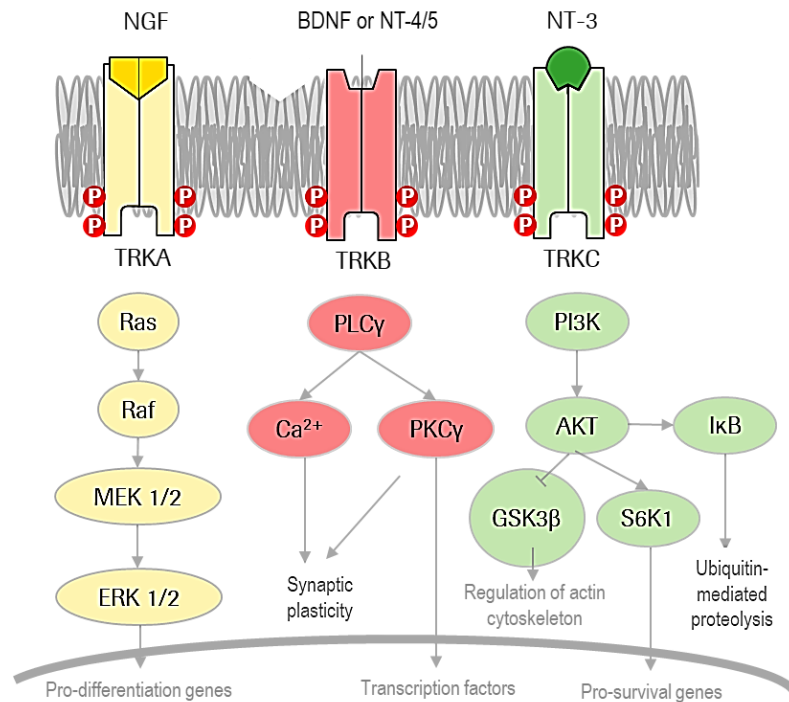


Abbildung 2-2: Schematische TRKA/B/C-Signaltransduktion

Quelle: modifiziert nach Khotskays et al. 2017 (6)

Durch Translokationen in den genannten Genen, überwiegend in-frame Genfusionen, können onkogene Fusionsproteine entstehen. Am häufigsten beobachtet man NTRK-Fusionen, bei denen das 3'-Ende des Gens NTRK1, NTRK2 oder NTRK3, das für die Kinasedomäne kodiert, mit dem 5'-Ende eines anderen Gens fusioniert. Diese onkogenen Fusionsproteine weisen eine Liganden-unabhängige, konstitutive (das heißt dauerhafte) Aktivierung der Kinasedomäne auf. Durch die resultierende Überaktivierung des nachgeschalteten Signalwegs kann es zu einer unkontrollierten Zellproliferation kommen, was die Entstehung von NTRK-fusionspositiven (NTRKf+) soliden Tumoren bedingen kann (9, 10).

Entrectinib bindet an die Kinasedomäne der oben beschriebenen RTK und unterbricht dadurch die dauerhaft aktivierte Signalübertragung. Als Folge wird die unkontrollierte Proliferation der Tumorzellen inhibiert und der programmierte Zelltod initiiert (siehe Abbildung 2-3) (11).

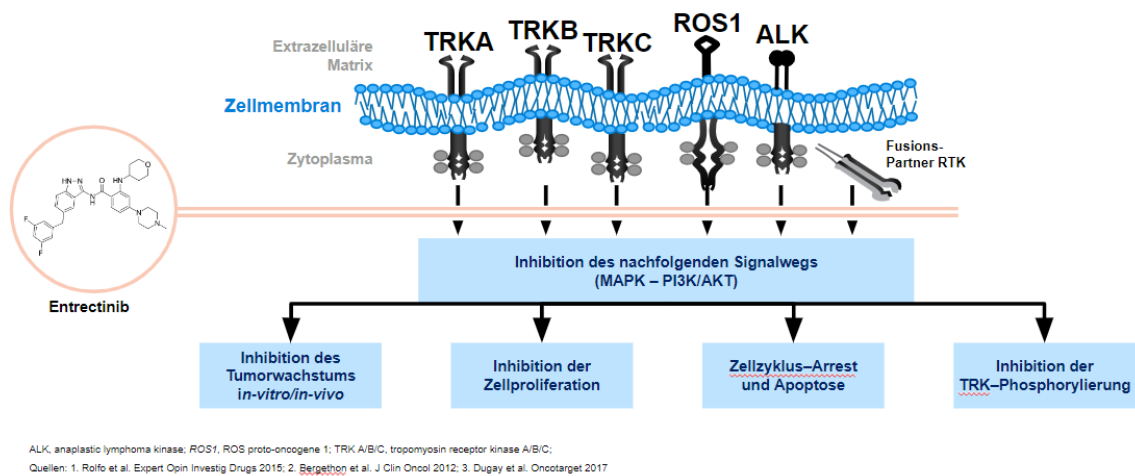


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Entrectinib

Quelle: modifiziert nach Doebele et al. 2018 (12)

Präklinische Daten zeigen, dass Entrectinib die Proliferation verschiedener Krebszelllinien mit NTRK-, ROS1- und ALK-Fusionsgenen inhibiert (11, 13, 14). Durch die starke anti-proliferative Wirkung führt eine Behandlung mit Entrectinib zu einem Tumorrückgang oder einer Verlangsamung des Tumorstwachstums in einer Vielzahl von NTRK-, ROS1- und ALK-fusionspositiven Tumormodellen unabhängig von deren Histologie. NTRKf+ Tumorentitäten bei pädiatrischen Patienten sind beispielsweise Sarkome, Neuroblastome und Gliome (15–18).

### Zentralnervensystem-Aktivität von Entrectinib

Entrectinib hat neben der systemischen Wirksamkeit auch nachgewiesene Aktivität im Zentralnervensystem (ZNS) (12, 19, 20). Die Substanz wurde dahingehend optimiert, dass sie die Blut-Hirn-Schranke überwindet sowie nur ein schwaches Substrat des Efflux-Transporters P-Glykoprotein ist (14, 21) (siehe Abbildung 2-4).

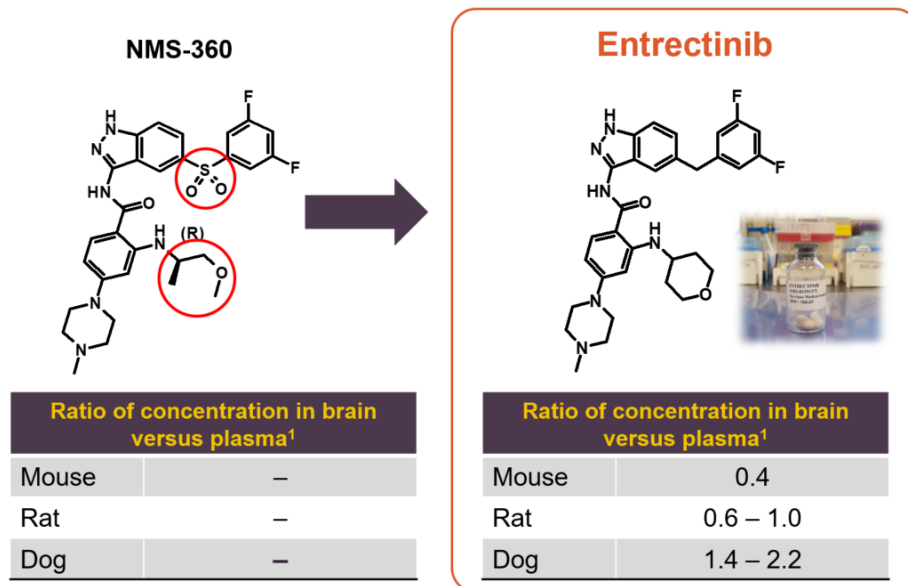


Abbildung 2-4: Optimierung der Struktur für eine verbesserte Überwindung der Blut-Hirnschranke

NMS-360 bezeichnet die Vorstufe von Entrectinib in seiner chemischen Entwicklung; Quelle: Rangaraju et al. 2017 (21)

So passiert Entrectinib die Blut-Hirn-Schranke und wird im Gegensatz zu anderen Therapieoptionen nicht durch die aktiven Eliminierungsprozesse des Gehirns ausgeschleust (22). Dadurch liegt Entrectinib in ausreichender Konzentration im ZNS vor und kann dort seine Wirksamkeit entfalten (21, 23, 14). Dies wurde in verschiedenen Tiermodellen durch ein hohes Liquor-Serum-Konzentrationsverhältnis belegt. Neben der Wirksamkeit bei bereits vorliegender ZNS-Metastasierung kann Entrectinib so auch eine protektive Wirkung auf die Entstehung von ZNS-Metastasen haben (21).

Die überzeugende systemische Wirksamkeit sowie die gute ZNS-Aktivität stellen die Grundlage für die klinisch bedeutsame Anti-Tumor-Wirkung von Entrectinib auf lokal fortgeschrittene oder metastasierte Tumoren sowohl inner- als auch außerhalb des ZNS dar (siehe Modul 4A) (19, 24, 15, 25).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p><u>Neurothrophe 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 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>	nein	27. Juni 2024	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet wurden aus den Zulassungsunterlagen für Entrectinib (ROZLYTREK®) übernommen (26, 27).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete**

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p><u>ROSI-Genfusion</u></p> <p>Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit <i>ROSI</i>-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit <i>ROSI</i>-Inhibitoren erhalten haben.</p>	31.07.2020
<p>Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (<i>NTRK</i>)-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 <i>NTRK</i>-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 <i>NTRK</i>-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</p>	31.07.2020

<p>(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>	
--	--

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Angaben zum Anwendungsgebiet wurden aus den Zulassungsunterlagen für Entrectinib (ROZLYTREK®) übernommen (26, 27).

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

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

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

### **2.4 Referenzliste für Modul 2**

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

1. Liu D, Offin M, Harnicar S, Li BT, Drilon A. Entrectinib: An orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of NTRK, ROS1, and ALK fusion-positive solid tumors. *Ther Clin Risk Manag*; 14:1247–52, 2018. doi: 10.2147/TCRM.S147381.
2. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*; 411(6835):355–65, 2001. doi: 10.1038/35077225.



3. Nakagawara A. Trk receptor tyrosine kinases: A bridge between cancer and neural development. *Cancer Lett*; 169(2):107–14, 2001.
4. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*; 24:677–736, 2001. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677.
5. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov*; 5(1):25–34, 2015. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0765.
6. Khotskaya YB, Holla VR, Farago AF, Mills Shaw KR, Meric-Bernstam F, Hong DS. Targeting TRK family proteins in cancer. *Pharmacol Ther*; 173:58–66, 2017. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.006.
7. Cunningham ME, Stephens RM, Kaplan DR, Greene LA. Autophosphorylation of Activation Loop Tyrosines Regulates Signaling by the TRK Nerve Growth Factor Receptor. *J Biol Chem*; 272(16):10957–67, 1997. doi: 10.1074/jbc.272.16.10957.
8. Kaplan DR, Miller FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol*; 10(3):381–91, 2000.
9. Tognon C, Garnett M, Kenward E, Kay R, Morrison K, Sorensen PH. The chimeric protein tyrosine kinase ETV6-NTRK3 requires both Ras-Erk1/2 and PI3-kinase-Akt signaling for fibroblast transformation. *Cancer Res*; 61(24):8909–16, 2001.
10. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun*; 5:4846, 2014. doi: 10.1038/ncomms5846.
11. Ardini E, Menichincheri M, Banfi P, Bosotti R, Ponti C de, Pulci R et al. Entrectinib, a Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor with Activity in Multiple Molecularly Defined Cancer Indications. *Mol Cancer Ther*; 15(4):628–39, 2016. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0758.
12. Doebele RC, Ahn M, Siena S, Drilon A, Krebs M, Lin C et al. OA02.01 Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology*; 13(10):S321-S322, 2018. doi: 10.1016/J.JTHO.2018.08.239.
13. Li G, Kim ST, Kim K-M, Lee J, Russo M, Misale S et al. Abstract A173: Potent anti-tumor activity of entrectinib in patient-derived models harboring oncogenic gene rearrangements of NTRKs. *Mol Cancer Ther*; 14(12 Supplement 2):A173-A173, 2015. doi: 10.1158/1535-7163.TARG-15-A173.
14. Menichincheri M, Ardini E, Magnaghi P, Avanzi N, Banfi P, Bossi R et al. Discovery of Entrectinib: A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ros Oncogene 1 Kinase (ROS1), and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor. *J Med Chem*; 59(7):3392–408, 2016. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00064.
15. Cook PJ, Thomas R, Kannan R, Leon ES de, Drilon A, Rosenblum MK et al. Somatic chromosomal engineering identifies BCAN-NTRK1 as a potent glioma driver and therapeutic target. *Nat Commun*; 8:15987, 2017. doi: 10.1038/ncomms15987.
16. Ferrari A, Orbach D, Sparber-Sauer M, Walterhouse DO, Pajtler KW, Meyer WH et al. The treatment approach to pediatric non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: a

- critical review from the INternational Soft Tissue SaRcoma ConsorTium. Eur J Cancer; 169:10–9, 2022. doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.028.
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pediatric Central Nervous System Cancers. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ped\\_cns.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_cns.pdf) [aufgerufen am: 02.07.2024].
  18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sarcoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf) [aufgerufen am: 02.07.2024].
  19. Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, Liu SV, Chawla SP, Tosi D et al. LBA4Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001. Annals of Oncology; 29(suppl\_9), 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy483.003.
  20. Robinson GW, Gajjar AJ, Gauvain KM, Basu EM, Macy ME, Maese LD et al. Phase 1/1B trial to assess the activity of entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including central nervous system (CNS) tumors. JCO; 37, 2019. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.10009.
  21. Rangaraju S, Farago A, Heym KM, Ahn M, Drilon A, Potts S et al. P14.19 Preclinical and clinical efficacy of entrectinib in primary and metastatic brain tumors harboring NTRK, ROS1, or ALK gene fusions. Neuro-Oncology; 19(suppl\_3):iii106-iii106, 2017. doi: 10.1093/neuonc/nox036.404.
  22. Fischer H, Ullah M, La Cruz CC de, Hunsaker T, Senn C, Wirz T et al. Entrectinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein. Neuro-Oncology; 22(6):819–29, 2020. doi: 10.1093/neuonc/noaa052.
  23. Katayama R, Sakashita T, Yanagitani N, Ninomiya H, Horiike A, Friboulet L et al. P-glycoprotein Mediates Ceritinib Resistance in Anaplastic Lymphoma Kinase-rearranged Non-small Cell Lung Cancer. EBioMedicine; 3:54–66, 2016. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.12.009.
  24. Patel MR, Bauer TM, Liu SV, Drilon AE, Wheler JJ, Shaw AT et al. STARTRK1: Phase 1/2a study of entrectinib, an oral PanTrk, ROS1, and ALK inhibitor, in patients with advanced solid tumors with relevant molecular alterations. Journal of Clinical Oncology; 33(15), 2017.
  25. Ardini E, Menichincheri M, Ponti C de, Amboldi N, Saccardo MB, Texido G et al. Abstract A243: Characterization of NMS-E628, a small molecule inhibitor of anaplastic lymphoma kinase with antitumor efficacy in ALK-dependent lymphoma and non-small cell lung cancer models. Mol Cancer Ther; 8(Supplement 1):A244-A244, 2009. doi: 10.1158/1535-7163.TARG-09-A244.
  26. Roche Registration GmbH. Fachinformation Rozlytrek®100 mg / 200 mg Hartkapseln: Stand: Juni 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022855> [aufgerufen am: 02.07.2024].

27. 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: 05.07.2024].