

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Entrectinib (ROZLYTREK®)

Roche Pharma AG

Modul 3 A

*NTRK-fusionspositive solide Tumoren bei pädiatrischen
Patienten (älter als 1 Monat und < 12 Jahre)*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	103
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	103
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	104
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	104
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) der soliden Tumoren, nach Lokalisation und Geschlecht, der Jahre 2017–2019, in Deutschland (Datenstand 13.09.2022)	30
Tabelle 3-2: 5-Jahres-Prävalenz (je 100 000 Einwohner) der soliden Tumoren* insgesamt, nach Geschlecht und Altersgruppe, der Jahre 2017–2019, in Deutschland (Datenstand 13.09.2022)	32
Tabelle 3-3: Aktuelle epidemiologische Kennzahlen für Krebsneuerkrankungen insgesamt (C00-C97 ohne C44)	33
Tabelle 3-4: Inzidenz der soliden Tumoren* (je 100 000 Einwohner), nach Altersgruppe und Geschlecht, der Jahre 2017–2019, in Deutschland (Datenstand 13.09.2022).....	33
Tabelle 3-5: Mortalität der Patienten mit soliden Tumoren* (je 100 000 Einwohner), nach Geschlecht und Altersgruppe, der Jahre 2018–2020, in Deutschland (Datenstand 13.09.2022)	35
Tabelle 3-6: Studien zu Profilanalysen von NTRK-Fusionen bei soliden Tumoren	39
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet im Jahr 2024 (plausibelster Wert).....	41
Tabelle 3-8: Verwendeter Parameter zur Bildung einer Unsicherheitsspanne der Gesamt- bzw. Zielpopulation	42
Tabelle 3-9: Resultierende Unsicherheitsspanne der Patienten im Anwendungsgebiet	42
Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Gesamtpopulation der Jahre 2024 bis 2029	44
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Gesamtpopulation	45
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Entrectinib in Frage kommen, Prognose für 2024	45
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	47
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	69
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	70
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	71

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	72
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	72
Tabelle 3-22 Empfohlene Dosierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von > 6 Monaten (Hartkapseln).....	79
Tabelle 3-23 Dosisreduktionsschema für erwachsene und pädiatrische Patienten	81
Tabelle 3-24 Empfohlene Dosisanpassungen von Rozlytrek bei Nebenwirkungen für erwachsene und pädiatrische Patienten	82
Tabelle 3-25: Zubereitung von Rozlytrek Kapseln als Suspension zum Einnehmen	95
Tabelle 3-26: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung	98
Tabelle 3-27: Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ – Maßnahmen.....	99
Tabelle 3-28: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken	100
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	105

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1 Weiterentwicklung der molekularen Tumorklassifikation am Beispiel von Lungenkarzinomen	16
Abbildung 3-2 Tumorentitäten bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, bei denen NTRK-Fusionen beschrieben wurden.	18
Abbildung 3-3: Diagnose-Algorithmus	21
Abbildung 3-4: Historische Entwicklung der altersadjustierten Mortalität der Patienten mit soliden Tumoren, nach Geschlecht, in Deutschland.	36
Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation	37
Abbildung 3-6: Registrierte und prognostizierte Sterbefälle infolge solider Tumoren, nach Geschlecht	43

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWG	Anwendungsgebiet
AUC	Area under the curve
BCRP	Breast cancer resistance protein
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CMN	Kongenitales Mesoblastisches Nephrom (Congenital mesoblastic nephroma)
CRC	Kolorektales Karzinom (Colorectal cancer)
CT	Computertomographie
CUP	Krebs mit unbekanntem Primärtumor (Cancer of unknown primary)
CYP	Cytochrom-P450
CWS	Cooperative Weichteil Studiengruppe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EPAR	European public assessment report
EPAR-PI	EPAR product information
EpSSG	European pediatric soft tissue sarcoma study group
EU	Europäische Union
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
ggf.	gegebenenfalls
GIST	Gastrintestinale Stromatumore
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IHC	Immunhistochemie
IFS	Infantiles Fibrosarkom
IU	International Unit
KHI	Kongestive Herzinsuffizienz

KIGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
KOF	Körperoberfläche
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing authorisation holder)
MASC	Brustdrüsenanalogen sekretorisches Karzinom (Mammary Analogue Secretory Carcinoma)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
ms	Millisekunden
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next generation sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung carcinoma)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
NTRKf+	NTRK-fusionspositiv
NTRKf-	NTRK-fusionsnegativ
OATP	Organic anion-transporting polypeptide
PAES	Post-authorisation efficacy study
P-gp	P-Glykoprotein
PSUR	Periodic safety update report
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit (corrected QT interval)
RCT	Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (Randomized controlled trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RMS	Rhabdomyosarkom
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small cell lung carcinoma)
STS	Weichgewebesarkoma (Soft tissue sarcoma)
TRK	Tropomyosin-Rezeptor-Kinase
UGT	Glucuronyltransferase
UMD	keine behandelbare Alteration

UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale contre le Cancer)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
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).

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das zu bewertende Anwendungsgebiet (AWG) lautet:

„Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit *NTRK*-Genfusion angewendet,

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

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Zulassungserweiterung hinsichtlich pädiatrischer Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre (im Folgenden als Zielpopulation bezeichnet). Die Gesamtheit der Patienten mit *NTRK*-fusionspositiven (*NTRK*f+) Tumoren, die durch das gesamte AWG von Entrectinib umfasst sind, wird im Folgenden als Gesamtpopulation bezeichnet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) von Entrectinib wird definiert:

Larotrectinib.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Zur Indikationserweiterung von Entrectinib im vorliegenden AWG hat kein Beratungsgespräch zur ZVT mit dem G-BA stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Kapitel 5, §6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA sind für die Bestimmung der ZVT insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen (1):

Kriterium 1: „Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben“

Zugelassene Arzneimittel in der vorliegenden Indikation sind:

- Larotrectinib (2)
- Entrectinib (3, 4)

Derzeit ist neben Entrectinib (Rozlytrek®) nur Larotrectinib (Vitrakvi®) 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.

Kriterium 2: „Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein“

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

Kriterium 3: „Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist“

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 (5).

Kriterium 4: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören“

Mit Larotrectinib und Entrectinib stehen seit 2019 bzw. 2020 zwei zielgerichtete Behandlungsoptionen zur Therapie von Patienten mit einem NTRKf+ soliden Tumor zur Verfügung. Zur Behandlung insbesondere 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. Der klinische Stellenwert der NTRK-Inhibitoren lässt sich anhand der Versorgungsrealität und der Empfehlung in Leitlinien darstellen:

Eine Umfrage der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) von September 2020 zur Therapie mit dem zuerst zugelassenen NTRK-Inhibitor Larotrectinib bestätigt die Etablierung der zielgerichteten Therapie in der klinischen Versorgung von Patienten, einschließlich Kindern und Jugendlichen, mit NTRKf+ Tumoren (6). Basierend auf den Antworten von sowohl pädiatrischen, als auch internistischen Onkologen in Deutschland zeigte sich, dass die Verordnungshäufigkeit im zu erwartenden Rahmen liegt.

Die NTRK-Inhibitoren Larotrectinib und Entrectinib haben bereits Eingang in nationale und internationale Leitlinien und Empfehlungen bei einer Vielzahl solider Tumorentitäten gefunden und können daher als Therapiestandard für NTRKf+ Tumoren eingeordnet werden (7–17). Dabei empfiehlt die DGHO den Einsatz eines NTRK-Inhibitors bei pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenem infantilem Fibrosarkom oder infantilem hochgradigem Gliom und wenigen oder keinen weiteren Therapieoptionen früher als bei erwachsenen Patienten mit metastasierten, soliden Tumoren, für die mehrere zugelassene Arzneimittel zur Verfügung stehen (18).

Angesichts der Besonderheit des tumoragnostischen Anwendungsgebietes erscheint eine weitergehende Recherche und Informationssynthese, wie vom G-BA bereits bei der Bestimmung der ZVT von Entrectinib zum Nutzendossier aus dem Jahr 2020 dargelegt, nicht sinnvoll (19).

Fazit

Die Zulassung der NTRK-Inhibitoren Larotrectinib und Entrectinib hat zu einer Veränderung des Therapiestandards für die Behandlung von Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren geführt. Dementsprechend werden sie in Leitlinien zu den unterschiedlichsten Tumorentitäten

empfohlen. Basierend auf der alters- und histologieunabhängigen Zulassung stellt Larotrectinib derzeit die einzige ZVT im vorliegenden AWG dar.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das zur Nutzenbewertung stehende AWG wurde den Fachinformationen von Entrectinib entnommen (3, 4). Als Quelle für die Suche nach Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentösen Behandlungen, deren patientenrelevanter Nutzen bereits durch den G-BA bewertet wurde, wurde die G-BA Webseite verwendet. Zur Beschreibung des allgemeinen anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zur ZVT im AWG wurden indikationsspezifische deutsche Leitlinien und Empfehlungen herangezogen. Es wurde eine Freihandsuche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten durchgeführt. Informationen zu im AWG zugelassenen Arzneimitteln entstammen den genannten Leitlinien, der Website www.fachinfo.de und dem Arzneimittelinformationssystem AMIce des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte. Als Grundlage für die Einordnung von Larotrectinib in die Versorgungsrealität diente eine Umfrage der DGHO aus dem Jahr 2020. Weitere Recherchen wurden, wie bereits erläutert, aufgrund des tumoragnostischen Anwendungsgebietes nicht durchgeführt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Stand 20.02.2024; 2024.
2. Bayer AG. Fachinformation VITRAKVI®: Stand: August 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023602> [aufgerufen am: 02.07.2024].
3. 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].
4. 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].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Beschluss des

- Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Larotrectinib (solide Tumore, Histologie-unabhängig); 2020.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. NTRK-Inhibitoren: Stand Oktober 2020. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/ntrk-inhibitoren/ntrk-statuspapier-20201007.pdf> [aufgerufen am: 02.07.2024].
 7. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome: Version 1.1 - Juni 2022, AWMF Registernummer: 032/044OL. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-044OL1_S3_Adulte_Weichgewebesarkome_2022-06.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
 8. Helbig D, Dippel E, Erdmann M, Frisman A, Kaga P, Leiter U et al. S1-Leitlinie dermales und subkutanes Leiomyosarkom. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-060IS_1_Dermales-subkutanes-Leiomyosarkom_2023-05.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
 9. Leitlinienprogramm Onkologie. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Version 3.0 – März 2024, AWMF-Registernummer: 020/007OL. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL1_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2024-03.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
 10. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome: Version 4.0 – August 2023, AWMF-Registernummer: 032-053OL. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2023-08.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
 11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Biliäre Karzinome: Karzinome der Gallengänge und Gallenblase - Leitlinie, Stand April 2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 02.07.2024].
 12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Rektumkarzinom: Leitlinie, Stand April 2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 02.07.2024].
 13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Kolonkarzinom: Leitlinie, Stand Januar 2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 02.07.2024].
 14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Leitlinie, Stand November 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 02.07.2024].

15. 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 [aufgerufen am: 02.07.2024].
16. Ferrari A, Brennan B, Casanova M, Corradini N, Berlanga P, Schoot RA et al. Pediatric Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas: Standard of Care and Treatment Recommendations from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *Cancer Manag Res*; 14:2885–902, 2022. doi: 10.2147/CMAR.S368381.
17. Yiallourous M, Kube S. Weichteilsarkome und seltene Weichteiltumoren (Kurzinformation). URL: https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10591/e77084/e66699/e66835/Kurzinfo_WTS03072023_ger.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Positionspapier: NTRK-Inhibitoren als sog. tumoragnostische Arzneimittel: Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie, Stand Februar 2020. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/ntrk-inhibitoren/tumor-agnostische-arzneimittel-20200113.pdf> [aufgerufen am: 02.07.2024].
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V: Vorgang: 2020-B-148-z Entrectinib; 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zusammenfassung

NTRKf+ solide Tumoren wurden in mehr als 20 verschiedenen Tumorarten beschrieben (1–4). Sie bilden eine histologieunabhängige Entität und sind gekennzeichnet durch pathologische Genfusionen von Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen (TRK), die sogenannten NTRK-Fusionen. Die NTRK-Fusionen sind onkogene Treiberalterationen und induzieren bei unterschiedlichen soliden und auch hämatologischen Tumoren die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen. NTRK-Fusionen treten über die Tumorentitäten hinweg überwiegend nicht

gemeinsam mit anderen therapeutisch adressierbaren Alterationen oder weiteren onkogenen Treibern auf (5, 6).

NTRKf+ solide Tumoren sind sehr selten und ihr natürlicher Verlauf ist nur punktuell in der Literatur beschrieben. 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 (7–16). Der Nachweis einer NTRK-Fusion erfolgt mittels Immunhistochemie (IHC) gefolgt von Next generation sequencing (NGS).

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 (17–26). Zuvor wurden Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren mit nicht-zielgerichteten Standardtherapien behandelt.

Histologieunabhängige Onkologie

Genetische Alterationen spielen eine zentrale Rolle in der Entstehung und dem Verlauf onkologischer Erkrankungen. Die Zahl identifizierter, krankheitsrelevanter Alterationen nimmt stetig zu. Ein Beispiel hierfür ist das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Non-small cell lung carcinoma, NSCLC), bei dem die Entdeckung einer Vielzahl onkogener Treiberalterationen zu einer Weiterentwicklung der Tumorklassifikation und einem deutlichen Fortschritt in der Präzisionsmedizin für erwachsene Patienten geführt hat (siehe Abbildung 3-1) (17, 27, 28).

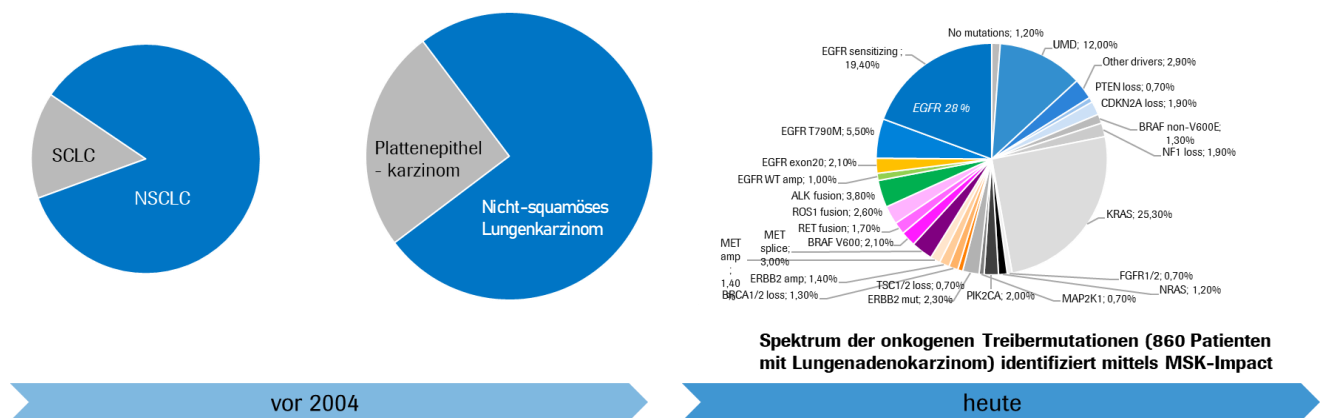


Abbildung 3-1 Weiterentwicklung der molekularen Tumorklassifikation am Beispiel von Lungenkarzinomen

Abkürzungen: MSK-Impact: Memorial Sloan Kettering (Integriertes Alterationsprofilings zielgerichtet behandelbarer Tumoralterationen); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung carcinoma); SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small cell lung carcinoma); UMD: keine behandelbare Alteration;

Quelle: Liang et al. 2012 (28)

Neben der Tumorentität hat heutzutage somit die molekularpathologische Charakterisierung für die klinische Versorgung von Tumorpatienten eine große Bedeutung (29). Denn die

Identifizierung von therapierelevanten Alterationen, die auch unabhängig von Histologie und Lokalisation des Tumorgewebes über Indikationen hinweg als onkogene Treiber wirken, ermöglicht eine gezielte, personalisierte Therapie (30).

Diese Erkenntnis hat Auswirkungen auf das Design klinischer Studien für die Erforschung zielgerichteter Arzneimittel. Dabei lässt sich der in der klinischen Entwicklung traditionell verfolgte Ansatz randomisierter, kontrollierter Studien (RCT, Randomized controlled trial) zur Untersuchung der Wirksamkeit von Krebstherapien bei histologieunabhängigen Therapiestrategien schwer umsetzen, da die Patienten zwar in Bezug auf ihre genetische Alteration homogen sind, sich in anderen Merkmalen, wie der Lokalisation des Primärtumors, der Tumorhistologie, der Therapielinie und der Vergleichstherapie aber unterscheiden (16, 17). Somit stellt die therapierelevante Alteration das grundlegende Einschlusskriterium dar und nicht die Tumorentität und Histologie (31). Darüber hinaus treten einige therapierelevante Alterationen wie NTRK-Fusionen sehr selten auf, was die Durchführung von RCT im Rahmen der klinischen Entwicklung von zielgerichteten Therapien wie Entrectinib zusätzlich erschwert. Hier ermöglichen histologieunabhängige Studien die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Tumorentitäten.

Erschwerend kommt hinzu, dass - wie im Folgenden beschrieben - die pädiatrische Patientenpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes andere, die NTRK-Fusion tragende Tumorentitäten aufweist als die mehrheitlich erwachsenen Patienten des zuvor zugelassenen Anwendungsgebietes. Daher ist ein Evidenztransfer von bei erwachsenen Patienten generierten Daten auf pädiatrische Patienten nur limitiert möglich.

NTRKf+ solide Tumoren

Epidemiologie und Vorkommen

NTRK-Fusionen treten sehr selten auf: nur circa 0,2–0,4 % aller soliden Tumoren sind NTRKf+ (4, 30, 32–34). Altersübergreifend wurden NTRKf+ Tumoren bereits in mehr als 20 verschiedenen Tumorentitäten beschrieben (1–4, 35).

Auch bei pädiatrischen Patienten wurden NTRK-Fusionen als onkogene Treiber verschiedener Tumorentitäten beschrieben. Hierzu zählen Tumoren wie das infantile Fibrosarkom (IFS) sowie weitere Weichteilsarkome, das kongenitale mesoblastische Nephrom (CMN, Congenital mesoblastic nephroma), das brustdrüsenanalogue sekretorische Karzinom (MASC, Mammary analogue secretory carcinoma) und das niedrig- und hochgradige Gliom des Kindesalters (v.a. bei Kindern im Alter < 3 Jahre) (siehe Abbildung 3-2) (36–41). Bei Kindern ist die Inzidenz von NTRK-Fusionen bei bestimmten Tumoren sehr hoch (> 90 %), z. B. beim IFS, CMN und den sekretorischen Karzinomen. Mit 40 % gehören auch die hochgradigen Gliome zu den Tumorentitäten mit einer hohen Inzidenz an NTRK-Fusionen. Eine geringere Rate an NTRK-Fusionen (5–26 %) wurde beim pädiatrischen papillären Schilddrüsenkarzinom und bei einer Untergruppe von pädiatrischen Gliomen beobachtet. Zu den Tumorentitäten, die ebenfalls selten NTRK-Fusionen aufweisen, zählen beispielsweise Gastrointestinale Stromatumore (GIST), Melanome, Lungenkarzinome und akute Leukämien (35). Während die Häufigkeit der NTRK-Fusion bei Kindern ähnlich gering wie bei Erwachsenen ist, existieren jedoch deutliche

Unterschiede in der Lokalisation der NTRKf+ Tumoren zwischen Kindern und Erwachsenen (vgl. Abbildung 3-2) (4, 30, 32–34).

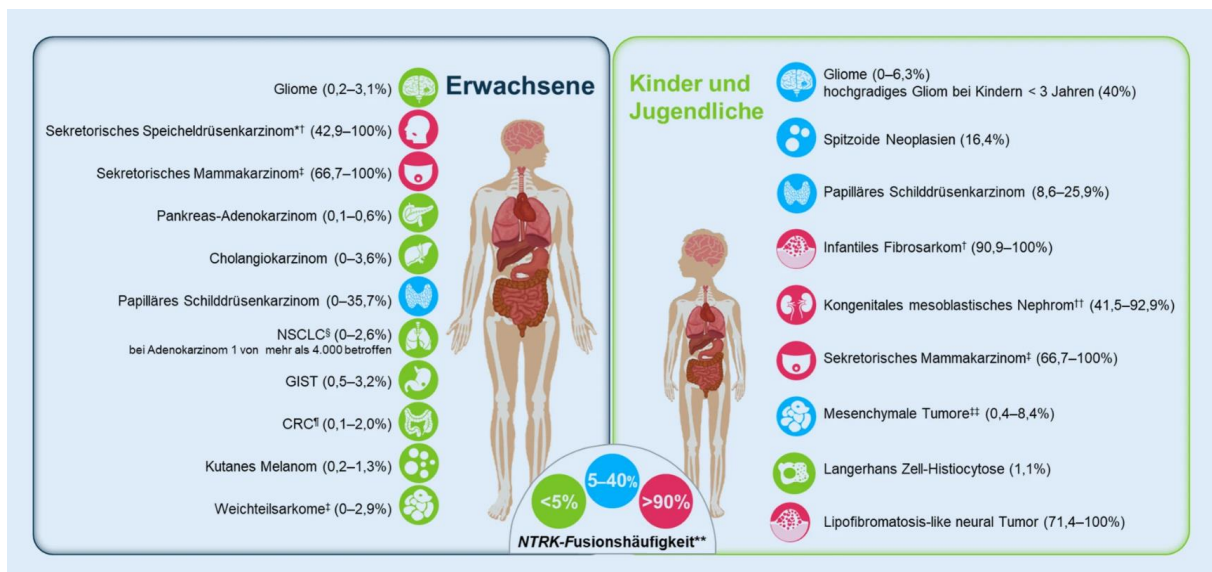


Abbildung 3-2 Tumorentitäten bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, bei denen NTRK-Fusionen beschrieben wurden.

Quelle: Stenzinger et al. 2021 (30)¹

NTRK-Fusionen treten nicht gemeinsam mit anderen therapeutisch adressierbaren onkogenen Treiberalterationen in Genen wie z. B. anaplastische Lymphomkinase, C-Ros oncogene 1, Human epidermal growth factor receptor 2, Rat fibrosarcoma isoform B oder Epidermal growth factor receptor auf (42).

Spezifische Risikofaktoren für das Entstehen eines NTRKf+ soliden Tumors sind im Allgemeinen bisher nicht bekannt.

Beschreibung der Erkrankung und ihres Verlaufs

Symptomatik, Prognose und Verlauf bei NTRKf+ pädiatrischen Tumorerkrankungen werden weiter unten exemplarisch anhand von drei bei Kindern typischerweise vorkommenden NTRKf+ Tumorentitäten beschrieben. Im Hinblick darauf, dass es sich bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel um eine palliative Situation handelt, lassen sich jedoch einige, von der Tumorentität unabhängige Aspekte festhalten.

Generell ist die Prognose von Patienten nach Ausschöpfen der Standardtherapien ungünstig. Klinische Krebsregister zeigen über verschiedene onkologische Entitäten gemittelt, dass circa 40 % der Patienten keine Zweitlinientherapie erhalten (43–50). In der palliativen Therapiesituation ist dies vor allem durch das Versterben des Patienten während oder nach der

¹ Abbildung unterliegt der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz, siehe: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>

Erstlinientherapie zu erklären. Zudem ist die Wirksamkeit von Zweitlinientherapien und weiteren Therapielinien mit Ansprechraten unter 30 % und einer medianen Dauer des Therapieansprechens von unter zehn Monaten oft eingeschränkt (51).

Zum Einfluss der NTRK-Fusion auf die Prognose der Erkrankung gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben: So gibt es für einzelne Tumorentitäten Hinweise darauf, dass Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren eine schlechtere Prognose aufweisen als Patienten ohne NTRK-Fusion (9, 19). Patienten mit NTRKf+ papillärem Schilddrüsenkarzinom haben beispielsweise ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben als Patienten ohne NTRK-Fusion (7). Einige retrospektive Studien zeigen tumorübergreifend jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Prognose von NTRKf+ Patienten verglichen mit Patienten ohne NTRK-Fusion (10–14). Dagegen ist beim sekretorischen Mammakarzinom, das durch eine Genfusion von NTRK3 und dem ETV6-Gen charakterisiert ist (ETV6-NTRK3), ein im Vergleich zu anderen Brustkrebstypen vorteilhafter Verlauf beschrieben worden (15, 16). Grundsätzlich wirkt sich eine zielgerichtete Therapie bei Vorliegen einer Treiberalteration positiv auf den Verlauf der Erkrankung aus, was sich an der Zahl der Neuzulassungen in diesem Bereich über die letzten Jahre zeigt (52–54).

Da die Symptommhäufigkeit und -intensität im Verlauf einer Tumorerkrankung zunimmt, besteht ein wesentliches Ziel der palliativen Tumorthherapie in der Reduktion von Symptomen und der Kontrolle des Tumorwachstums, um die Beschwerden der Patienten zu lindern oder deren Auftreten hinauszuzögern (30, 55, 56). Ein Therapieansprechen ist Voraussetzung, um Einfluss auf das Tumorwachstum nehmen zu können. Insbesondere bei pädiatrischen Patienten steht in der palliativen Situation die Schmerz- und Symptomkontrolle im Vordergrund (57). Durch eine adäquate, möglichst lang wirksame Therapie können Symptome verringert oder zeitlich verzögert werden.

Eine große Herausforderung bei Tumorentitäten, die zunächst außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS) lokalisiert sind, ist die Entstehung von Metastasen im ZNS mit Fortschreiten der Tumorerkrankung. Hirnmetastasen haben unmittelbare, negative Auswirkungen auf die Prognose und Morbidität des Patienten (58). So ist das Gesamtüberleben von Patienten mit Hirnmetastasen stark eingeschränkt und liegt im Median bei circa ein bis zwei Monaten, wenn diese keine wirksame systemische und/oder lokale Therapie erhalten. Hirnmetastasen können viele Symptome auslösen, wie Kopfschmerzen, Hirndruckzeichen, kognitive Defizite, Ataxie, neurologische Ausfälle, Krampfanfälle, psychische Auffälligkeiten sowie Seh- und Sprachstörungen. Sie stellen neben dem Primärtumor eine weitere gravierende Belastung dar und reduzieren die Lebensqualität zusätzlich. Nicht alle Hirnmetastasen verursachen Symptome, allerdings führt eine Tumorprogression lokalisationsabhängig insbesondere aufgrund der physiologischen Grenzen bei intrakranieller Volumenzunahme zu Symptomen (58).

Klassifikation

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

der (Fern-)Metastasierung (M). Aus diesen Angaben lässt sich das Krankheitsstadium ableiten, das sogenannte „Staging“. Zum Staging der meisten Tumorarten werden das System der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC, Union Internationale Contre le Cancer) oder das System des American Joint Committee on Cancer (AJCC) verwendet. Sie bauen auf der TNM-Klassifikation auf (59).

Diagnostik

Die Diagnose von NTRKf+ Tumoren erfolgt zunächst gemäß den Empfehlungen der für die jeweilige Tumorentität geltenden Leitlinie. Dabei kann die Empfehlung zur Testung hinsichtlich der NTRK-Fusion bereits Bestandteil der tumorspezifischen Leitlinie sein, wie dies z. B. für erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC der Fall ist. Hier ist die Testung auf eine NTRK-Fusion Teil der Untersuchung auf verschiedene genetische Aberrationen mit dem Ziel, den Patienten im Rahmen der Präzisionsmedizin eine auf den spezifischen Tumor ausgerichtete und möglichst effektive Therapie zukommen zu lassen (19, 24). Darüber hinaus gibt es bereits einige multidisziplinär erarbeitete Vorschläge zur Einführung tumorübergreifender Diagnose-Algorithmen sowie für die jeweilige Tumorentität geeignete Testmethode (27, 30, 60). In der für den deutschen Versorgungskontext aktuellsten Arbeit von A. Stenzinger et al. wird zwischen pathogenomischen und nicht-pathogenomischen Entitäten unterschieden, wobei zu ersteren Tumoren mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine NTRK-Fusion wie beispielsweise das IFS zählen (30). In einem solchen Fall wird eine direkte molekulare Analytik mittels NGS empfohlen und die IHC als Zwischenschritt nicht durchgeführt (siehe Abbildung 3-3). Bei den nicht-pathogenomischen Entitäten, dies sind Tumoren mit einer geringen Wahrscheinlichkeit für die NTRK-Fusion, erfolgt erst nach Ausschluss anderer genetischer Treiberalterationen und bei einem positiven IHC Ergebnis die NGS-basierte Diagnostik. Alternativ kann auch eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zum Einsatz kommen. In der pädiatrischen Onkologie stehen zur molekularbiologischen Diagnostik Plattformen wie das INFORM-Register für Hochrisikoerkrankungen im Rezidiv oder auch bei der Primärdiagnose zur Verfügung (30, 61, 62).

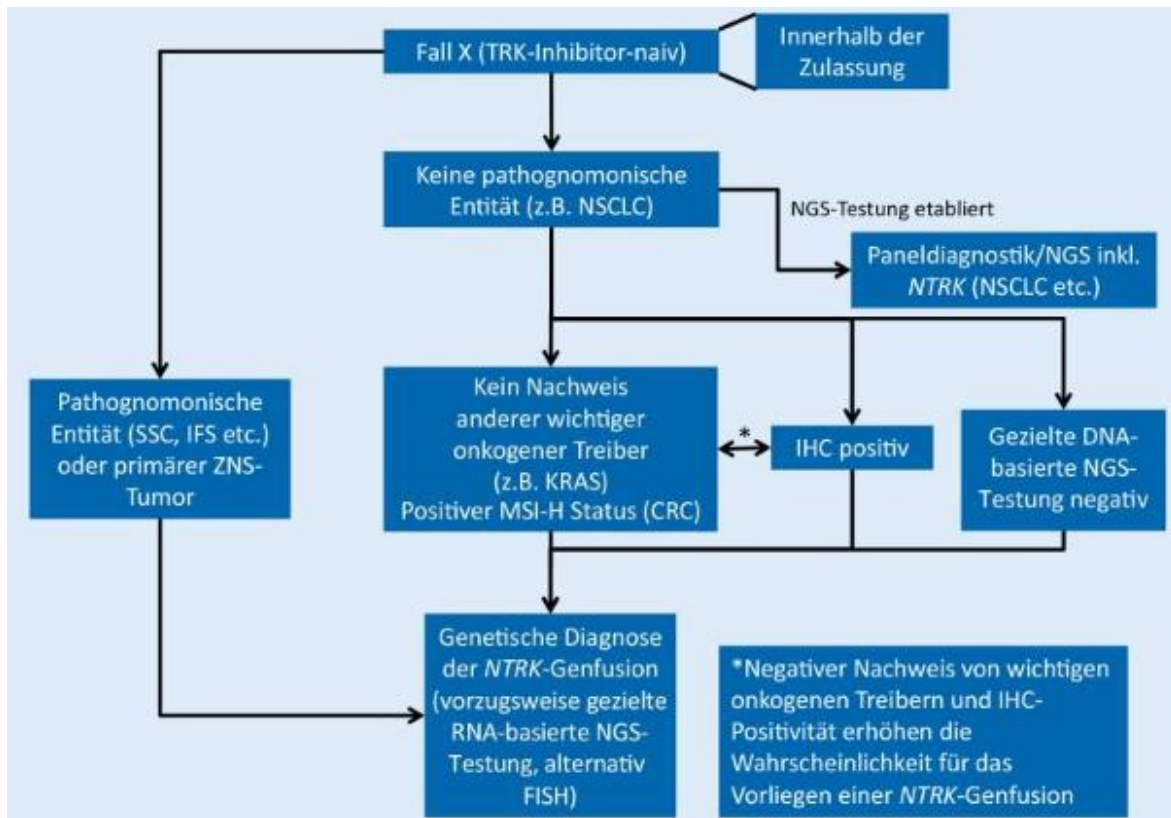


Abbildung 3-3: Diagnose-Algorithmus

Quelle: Stenzinger et al. 2021 (30)²

NGS-basierte Verfahren gelten aktuell als die Methodik der Wahl in der NTRK-Diagnostik mit der höchsten Testsensitivität sowie -spezifität (3, 63, 64). Dabei kommen Desoxyribonukleinsäure- (DNA, Deoxyribonucleic acid-) sowie Ribonukleinsäure (RNA, Ribonucleic acid-) basierte NGS-Methoden zum Einsatz (30). Eine rein immunhistochemische Untersuchung ist für die klinische Entscheidungsfindung und Diagnosestellung hingegen nicht ausreichend, da Antikörperklone, die derzeit für die IHC verwendet werden, nicht spezifisch genug zwischen Wildtyp TRK-Protein und TRK-Fusionsprotein unterscheiden können und keine prädiktive Aussagekraft besitzen (60). Dies trifft beispielsweise auf Tumoren zu, die von neuronalem oder glattmuskulärem Gewebe mit physiologischer TRK-Expression abgeleitet werden (65)

Das Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zu NTRK-Inhibitoren empfiehlt bei Patienten mit einigen seltenen Tumorerkrankungen die Testung auf Nachweis von NTRK-Genfusionen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, da der Nachweis des Fusionsgens ETV6-NTRK3 entscheidend für die exakte Diagnose und bei diesen Patienten zudem prädiktiv für den Einsatz eines NTRK-Inhibitors ist (27). Bei den restlichen Patienten soll die Testung rechtzeitig eingeleitet werden; spätestens

² Abbildung unterliegt der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz, siehe: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>

während der letzten leitliniengerechten Therapielinie (27). Die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfehlen die NTRK-Testung im Rahmen der Diagnostik eines Rezidivs oder der Erstdiagnose einer Metastasierung unter anderem (u. a.) bei Patienten mit NSCLC, Schilddrüsenkarzinomen, Kopf-Hals-Tumoren, gynäkologischen und hepatobiliären Tumoren (66–70). Bei Weichteilsarkomen ist die Testung auf den Nachweis von NTRK-Genfusionen Teil der initialen Diagnostik (71).

Beschreibung der häufigsten NTRKf+ Tumorentitäten bei Kindern

Weichgewebesarkome

Sarkome bilden eine heterogene Gruppe seltener solider Tumoren mesenchymalen Zellursprungs mit unterschiedlichen klinischen und pathologischen Merkmalen. Es existieren ca. 50 histologische Subtypen von Weichgewebssarkomen (STS, Soft tissue sarcoma) (72). Sie stellen insgesamt die Mehrheit der Weichteiltumoren dar und werden üblicherweise insbesondere im Rahmen der Behandlung in zwei Gruppen unterteilt: Rhabdomyosarkom-(RMS-)artige Weichteiltumore und Nicht-Rhabdomyosarkom-(Nicht-RMS-)artige Weichteiltumore (26, 73). Eine große Untergruppe der Nicht-RMS-artigen STS bilden die undifferenzierten STS, zu denen beispielsweise das Spindelzell-Sarkom gehört (74). Sarkome machen zusammen etwa 8 % aller malignen Tumorerkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren aus (26). In Deutschland gehören STS mit 5,4 % zu den häufigsten Krebsdiagnosen bei Kindern unter 18 Jahren. Im Zeitraum von 2012–2021 wurden in Deutschland in der Altersgruppe 1 523 Neuerkrankungen erfasst (75). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 6–7 Jahren (73). Die Verteilung der Häufigkeit der verschiedenen Tumorsubtypen ist abhängig vom Alter: Das IFS ist die häufigste Tumorentität innerhalb der STS bei Kindern unter einem Jahr. Die dem Gewebe der Skelettmuskulatur entstammenden RMS treten fast ausschließlich bei Kindern und Jugendlichen auf und machen etwa die Hälfte aller STS in der Altersgruppe 0–14 Jahre aus (26, 76). Das Leiomyosarkom und das Liposarkom treten überwiegend im Erwachsenenalter auf (76). Die Ursachen und Risikofaktoren für die Entstehung von Sarkomen sind weitgehend ungeklärt. Einige genetische Faktoren und Umwelteinflüsse werden mit der Entstehung von Nicht-RMS-artigen Weichteiltumoren in Verbindung gebracht. Beispielsweise sind Patienten mit Li-Fraumeni Syndrom, einer vererblichen Veränderung im Tumorsuppressorgen TP53 oder mit familiärer adenomatöser Polyposis einem höheren Risiko für STS ausgesetzt (76). Eine vorangegangene Strahlentherapie wird mit der Entstehung von Sarkomen im Bereich der bestrahlten Körperregion als Risikofaktor beschrieben. Zudem konnte eine Infektion mit dem Epstein-Bar Virus und AIDS mit der Entstehung von Weichteiltumoren wie dem Leiomyosarkom assoziiert werden (76). Die Mehrzahl aller Sarkome tritt jedoch spontan auf (77). Nicht-RMS-artige Weichteiltumoren können grundsätzlich überall im Körper auftreten, entstehen überwiegend aber in Körperstamm und in den Extremitäten und breiten sich oft entlang anatomischer Strukturen wie z. B. Muskelscheiden, Bändern oder Blutgefäßen aus (73, 76). RMS entstehen häufig im Kopf-Hals-Bereich, im urogenitalen Bereich und in den Extremitäten (73). Je nach Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors können bereits initial Symptome beobachtet werden oder der Verlauf kann zunächst asymptomatisch sein (76).

Bei oberflächennahen Sarkomen tritt zunächst eine Schwellung durch den wachsenden Tumor auf. Wenn angrenzende Strukturen, wie Nerven, verdrängt oder infiltriert werden, kann es zu Schmerzen oder anderen Beschwerden kommen. Fernmetastasen treten bei STS meist in der Lunge und im Skelettsystem auf (73), bei STS mit Ursprung in der Bauchhöhle sind häufig auch Leber und Peritoneum betroffen (71). Ca. 20 % der Patienten mit STS weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Fernmetastasen auf (73). Im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadium leiden Patienten vor allem unter belastenden Symptomen wie Schmerzen, Kurzatmigkeit und Husten, Übelkeit und Erbrechen, Fatigue sowie Appetitverlust (78). Bei Verdacht auf ein STS erfolgt zunächst die lokale Ausbreitungsdiagnostik (79). Die Diagnosestellung erfolgt anschließend mittels Biopsie des Tumors. Nach Bestätigung der Diagnose ist die systemische Ausbreitungsdiagnostik mittels einer Computertomographie (CT)-Untersuchung von Thorax und Abdomen/Becken empfohlen (79). Zur pathologischen Untersuchung des Biopsats wird der Verweis an ein Referenzzentrum – aufgrund der Seltenheit und Heterogenität der Tumorentität – empfohlen (79). Hier kommen zur Typisierung und Bestimmung des Subtyps immunhistochemische und molekularpathologische Techniken zur Anwendung, um prognostische Biomarker (z. B. Chromosomeninstabilität) und potentiell zielgerichtet behandelbare Alterationen zu identifizieren (72). Die NCCN-Leitlinie zu STS empfiehlt eine Testung auf das Vorliegen einer NTRK-Fusion im Rahmen der initialen Diagnostik (71). Prognostisch sind neben dem histopathologischen Differenzierungsgrad die Tumorgöße und die Tumorlokalisation (oberflächliche im Vergleich zu tiefsitzenden Tumoren) relevant; diese drei Prognosefaktoren bilden die Grundlage der Stadieneinteilung der UICC bzw. AJCC (79, 80). Darüber hinaus sind die Invasionstiefe des Tumors, das Vorhandensein und die Lokalisation von Metastasen sowie die Resektabilität von prognostischer Bedeutung (76). Die 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit vom UICC/AJCC-Stadium betragen ca. 85–96 % im Stadium I, 72–78 % im Stadium II, 50 % im Stadium III und ca. 10 % im Stadium IV (79, 80). Die Diagnose und Behandlung von STS im Kindesalter erfolgt bevorzugt an spezialisierten pädiatrisch-onkologischen Zentren, um eine zügige und adäquate Diagnosestellung und Therapie sicher zu stellen (81). Für die Therapie spielen Tumorstadium, Histologie, Differenzierungsgrad, Tumorgöße und -lokalisation sowie patientenindividuellen Faktoren eine Rolle (26, 79). Neben der im Jahr 2017 veröffentlichten nationalen S1-Leitlinie, gibt es für die Behandlung von Patienten mit Nicht-RMS STS Standardempfehlungen der European paediatric Soft tissue Sarcoma Study Group (EpSSG) (26). Zudem erfolgen Diagnose und Therapie bei Kindern und Jugendlichen häufig im Rahmen von Registern und Studien sowohl der Cooperativen Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), als auch der EpSSG (82). Für das IFS, das am häufigsten eine NTRK-Fusion aufweisende STS aus der Gruppe der Nicht-RMS, hat die EpSSG eine internationale Konsensusarbeit zur Einordnung der NTRK-Inhibitoren in den Behandlungs-Algorithmus veröffentlicht (83).

Hochgradige Gliome

Tumoren des ZNS sind die zweithäufigste Gruppe maligner Neoplasien und die häufigste tumorbedingte Todesursache bei Kindern (84). Hochgradige Gliome, die gemäß der Weltgesundheitsorganisation WHO-Klassifikation den Graden III und IV entsprechen, machen etwa 10–20 % aller ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter aus (84, 85). Je nach

Ursprungszellen kann zwischen Subtypen wie z. B. Astrozytomen, Glioblastomen und Oligodendrogliomen unterschieden werden (85). Hochgradige Gliome können in jedem Alter auftreten. Bei Vorliegen bestimmter molekularer Alterationen, z. B. NTRK-Fusionen, werden sie häufig schon im ersten Lebensjahr diagnostiziert. Ansonsten liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter in etwa bei 10 Jahren (85, 86). Gliome können prinzipiell in allen Regionen des ZNS auftreten (86). Hochmaligne Gliome treten häufig im Bereich der Großhirnrinde und des Hirnstammes auf (85). Die Symptomatik ist v.a. von der Lokalisation, der Größe und der Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors abhängig (86). Beispielsweise können Tumoren im Bereich des Thalamus, Hypothalamus und der Sehbahn neurologische Symptome wie halbseitige Lähmungen sowie Empfindungsstörungen, Ataxien, Krampfanfälle, Sprach- und Verhaltensstörungen und Sehstörungen hervorrufen. Durch den erhöhten intrakraniellen Druck kann es im Allgemeinen zu Kopfschmerzen, Wachstumsstörungen und Hydrozephalus kommen (85, 86). Die Prognose bei hochgradigen Gliomen ist abhängig vom Subtyp und dem Alter bei Diagnosestellung, im Allgemeinen aber aufgrund des aggressiven Wachstums ungünstig mit mittleren Überlebenszeiten von weniger als einem Jahr (86, 87). Bei Verdacht auf ein hochgradiges Gliom kommen zum Nachweis des Tumors und zur Ausbreitungsdiagnostik bildgebende Verfahren wie kraniales sowie ggfs. spinales MRT, kraniales CT u. a. zum Einsatz. Neben neurophysiologischen Untersuchungen sind je nach Lage des Tumors u. a. eine ophthalmologische, eine Hals-Nasen-Ohren-ärztliche oder eine endokrinologische Diagnostik notwendig. Die histologische Diagnostik kann im Rahmen einer geplanten Resektion oder einer Biopsie erfolgen. Zudem kommen molekularbiologische Methoden zum Einsatz (25, 85, 88). Die Diagnose und Behandlung erfolgt auch hier in spezialisierten pädiatrisch-onkologischen Zentren. Neben der Durchführung von Therapieoptimierungsstudien und Registern stellt die HIT-HGG (Hirntumor, Hoch-Gradige Gliome) Studiengruppe der GPOH Protokolle für die unterschiedlichsten Therapiesituationen zur Verfügung (85).

Mammary Analogue Secretory Carcinoma (MASC)

Das MASC ist eine seltene Form des Speicheldrüsenkarzinoms, das morphologische und immunhistochemische Analogien zum sekretorischen Brustkrebs zeigt (89, 90). Das MASC betrifft rund fünf von 100 000 Menschen und wurde durch die European Medicines Agency (EMA) als seltene Erkrankung eingestuft (91). Dabei weist MASC eine sehr hohe Rate an NTRK-Fusionen (90–100 %) auf (92). Die Erkrankung verläuft in der kurativen Situation indolent mit guter Prognose und geringer Symptomatik (93). Es treten jedoch auch Fälle von aggressivem Tumorstadium auf, einschließlich lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasierung. Besonders Patienten mit Tumoren mit undifferenzierten Zellen (High-grade G-Transformation) haben eine schlechte Prognose und ein höheres Risiko an der Tumorerkrankung zu versterben (90).

Charakterisierung der Zielpopulation

Am 31. Juli 2020 wurde Entrectinib für pädiatrische Patienten ab 12 Jahren und erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NTRKf+ soliden Tumoren zugelassen

(94). Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Zulassungserweiterung für Kinder älter als 1 Monat und < 12 Jahre mit NTRKf+ soliden Tumoren, die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben, bei denen eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (95, 96).

Somit ist der molekulardiagnostische Nachweis einer NTRK-Fusion im Tumorgewebe die Voraussetzung für die Therapie mit Entrectinib.

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, also zum Beispiel mit einer entstellenden Amputation einhergehen würde. 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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zusammenfassung

Therapieziele bei Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium sind eine Lebensverlängerung sowie die Linderung der belastenden Begleitsymptome und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität (97). Insbesondere bei pädiatrischen Patienten steht in der palliativen Situation die Schmerz- und Symptomkontrolle und somit der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund (57). Alternativ kann auch das Erreichen einer kurativen Therapiesituation ein mögliches Ziel sein, wenn eine Behandlung eine anschließende Resektion ermöglicht (73). Generell besteht bei pädiatrischen Neoplasien ein hoher therapeutischer Bedarf an spezifisch für diese Altersgruppe zugelassenen und in kindgerechten Formulierungen vorliegenden Arzneimitteln (83, 98).

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

Vorthherapie ausgewählt. Diese sind im Folgenden beispielhaft für einzelne, bei pädiatrischen Patienten häufig auftretenden NTRKf+ Tumorentitäten dargestellt.

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 STS (36, 83, 99).

In Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit NTRKf+ Tumoren von einer zielgerichteten Therapie deutlich profitieren (100–105). Eine Ausbreitung des Tumors kann effektiv verhindert oder ein Ansprechen erreicht werden, sodass ggfs. auch eine Resektion im Anschluss möglich wird. Darüber hinaus können Symptome verringert oder zeitlich verzögert und Nebenwirkungen zytotoxischer Therapien vermieden werden (100–105).

Seit der Zulassung von Entrectinib und Larotrectinib haben Patienten mit NTRKf+ Tumoren die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie. Entrectinib und Larotrectinib sind die einzigen bisher zugelassenen Wirkstoffe, die spezifisch gegen NTRK-Fusionsproteine gerichtet sind (106, 107). Entrectinib, dessen Zulassung nun auf Patienten der Altersgruppe älter als 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 (94, 95). Zudem zeichnet sich Entrectinib durch eine gute intrakranielle Wirksamkeit aus – sowohl bei der Behandlung primärerer ZNS-Tumoren, als auch bei vorliegenden ZNS-Metastasen bei Kindern. Grundlage für die Zulassungserweiterung sind Daten aus dem pädiatrischen Entwicklungsplan zu Entrectinib, der ebenfalls die Entwicklung einer kindgerechten Formulierung beinhaltet und nach Europäischer Union (EU)-Verordnung und EMA-Richtlinie integraler Bestandteil des klinischen Entwicklungsplans ist, um die Versorgungssituation pädiatrischer Patienten zu verbessern (108, 109).

Behandlungsstandards am Beispiel einzelner Entitäten

Weichgewebesarkome

Die Behandlung eines Patienten mit Weichgewebetumor muss in einer kideronkologischen Behandlungseinrichtung erfolgen. Das Ziel der Behandlung ist, eine langfristige Heilung des Patienten zu erreichen und dabei das Risiko therapiebegleitender Nebenwirkungen und Spätfolgen so gering wie möglich zu halten (73). Dabei soll eine Therapie vorzugsweise im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien der GPOH oder Registern der CWS-Studiengruppe sicherstellen, dass Kinder gemäß der aktuell empfohlenen Standardtherapie behandelt werden. An Therapiemodalitäten stehen grundsätzlich die chirurgische Resektion, die (adjuvante) Strahlentherapie oder eine systemische Therapie in Form einer (neoadjuvanten/adjuvanten) Chemotherapie oder einer zielgerichteten Behandlung zur Verfügung (26, 72, 73, 76). Kombinationen dieser Therapie-Optionen sind der Standard. Entscheidend für die Art der Therapie sind die histologischen und genetischen Eigenschaften des Tumors, seine Lage und Ausdehnung, die Operabilität und Chemosensitivität, sowie das Alter des Patienten.

Zur Behandlung von Patienten mit einem RMS existieren in Deutschland Empfehlungen der GPOH und der CWS. Die Therapie richtet sich nach der Einteilung der Patienten in unterschiedliche Risikogruppen (73, 110). Je nach Risikogruppe wird eine Resektion in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Vincristin und Actinomycin D, sowie ggfs. zusätzlich mit Ifosfamid, Mesna, Doxorubicin und Bestrahlung empfohlen. Bei Patienten mit hohem bis sehr hohem Risiko bzw. bei Vorliegen von Metastasen wird eine Erhaltungstherapie mit Cyclophosphamid und Vinorelbin über 6 bzw. 12 Monate empfohlen (110). Neben diesen genannten Optionen spielt die genetische Charakterisierung der Tumoren für die Wahl einer adäquaten, zielgerichteten Therapie eine immer größere Rolle (73).

Die Seltenheit, große Heterogenität und Aggressivität der Nicht-RMS-artigen STS führen dazu, dass hier die Therapieansätze sehr unterschiedlich und komplex sind (26, 73). Neben der im Jahr 2017 veröffentlichten nationalen S1-Leitlinie gibt es für die Behandlung von Patienten mit Nicht-RMS STS Standardempfehlungen der EpSSG (26, 81). Sind konventionelle Behandlungsoptionen aus Resektion, Bestrahlung und Chemotherapie nicht erfolgsversprechend oder bedeuten ein zu großes Risiko für die pädiatrischen Patienten, so werden individuelle Therapieansätze durch den Einschluss in eine Studie empfohlen. Besonders für Patienten mit nicht-resektablen Tumoren und Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose besteht ein hoher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen Therapien.

Das IFS stellt das am häufigsten eine NTRK-Fusion aufweisende STS aus der Gruppe der Nicht-RMS dar (83). Hier sind bei Diagnose bereits über die Hälfte der Tumoren nicht-resektabel und es wird eine multidisziplinäre Strategie empfohlen, um das Risiko anatomischer und funktionaler Schäden als Folge einer Resektion zu minimieren. Da es sich häufig um Kinder unter einem Jahr handelt, ist die Verabreichung einer Chemotherapie mit großen Schwierigkeiten verbunden. Darüber hinaus stellt die Vermeidung akuter und chronischer Toxizitäten eine besondere Hürde in Bezug auf die nicht-zielgerichtete konventionelle Behandlung dieser jungen Patienten dar.

In einer internationalen Konsensusarbeit hat die EpSSG eine Einordnung der NTRK-Inhibitoren in den Behandlungs-Algorithmus des IFS veröffentlicht (83). Besonders bei Vorliegen von Metastasen, bei Nicht-Resektabilität oder in einer lebensbedrohlichen Situation wird der frühe Einsatz von spezifischen NTRK-Inhibitoren aufgrund der hohen und schnellen Wirksamkeit, der Vermeidung potentieller Langzeitschäden durch Chemotherapien und der kindgerechten, leicht zu handhabenden Administration empfohlen (73, 83).

Darüber hinaus gibt es aktuelle Empfehlungen des NCCN für den frühen Einsatz von Larotrectinib und Entrectinib für die Behandlung von lokal fortgeschrittenen oder metastasierten STS bei Vorliegen einer NTRK-Genfusion (71).

Hochgradige Gliome

10–20 % aller ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter sind hochmaligne Gliome, welche durch eine hohe Inzidenz an NTRK-Fusionen charakterisiert sind (84, 85). Hochgradige Gliome können in jedem Alter auftreten. Bei Vorliegen bestimmter molekularer Alterationen wie NTRK-Fusionen, werden sie häufig schon innerhalb des ersten Lebensjahres diagnostiziert (85,

86). Pädiatrische Patienten mit hochgradigen Gliomen haben unter den derzeit zur Verfügung stehenden nicht-zielgerichteten Therapieoptionen eine sehr ungünstige Prognose (85). So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Lage und Art des Tumors, sowie dem Ausmaß der Tumoresektion nur bei 10–19 %. Bislang gibt es keine Behandlung, die sicher verhindert, dass der Tumor nicht innerhalb kürzester Zeit wieder progredient wird bzw. rezidiert. Sowohl in der kurativen, als auch in der palliativen Situation wird die Behandlung im Rahmen einer Studie empfohlen. Eine spezielle Herausforderung für die Wirksamkeit von Arzneimitteln im ZNS stellt die Blut-Hirn-Schranke sowie Mechanismen, die zu einer aktiven Ausschleusung von Fremdstoffen aus dem ZNS führen (P-Glykoprotein [P-gp]), dar (111). Dementsprechend besteht für pädiatrische Patienten mit einem hochgradigem Gliom ein sehr hoher ungedeckter medizinischer Bedarf (112).

Die aktuellen Therapie-Empfehlungen beinhalten die Kombination einer chirurgischen Resektion mit einer Strahlen- und Chemotherapie (85, 86, 113). Eine chirurgische Resektion steht nicht allen Patienten aufgrund der Lokalisation des Tumors zur Verfügung. Da eine vollständige Elimination des Tumors durch Chemo- und Strahlentherapie allein, im Gegensatz zu vielen anderen Krebserkrankungen, nicht möglich ist, hängt die Prognose maßgeblich davon ab, ob eine Resektion erfolgen und wieviel des Tumorgewebes dabei entfernt werden kann. Standard-Zytostatikum in Deutschland ist Temozolomid, welches im Gegensatz zu den früher verwendeten Chemotherapeutika zwar keine höhere Wirksamkeit zeigt, aber oral verfügbar ist und eine ambulante Anwendung möglich macht. Die Strahlentherapie erfolgt im Rahmen der aktuellen Therapiepläne simultan mit der Chemotherapie (85). Sie ist für Kinder unter 3 Jahren aufgrund der zu erwartenden schweren Schädigungen des Gehirns im Regelfall aber nicht vertretbar (85).

Wie in tumorentitätsübergreifenden Empfehlungen beschrieben, kann die Detektion einer NTRK-Fusion beim hochgradigen Gliom als Angriffspunkt für einen zielgerichteten Therapieansatz dienen (27, 30, 61). Hierfür stand bislang für Kinder < 12 Jahren nur Larotrectinib zur Verfügung. Mit der aktuellen Zulassungserweiterung von Entrectinib und der damit einhergehenden Verfügbarkeit einer kindgerechten Formulierung steht pädiatrischen Patienten mit NTRKf+ hochgradigen Gliomen nun eine weitere zielgerichtete und intrakraniell wirksame Therapieoption zur Verfügung.

MASC

Explizit für das lokal fortgeschrittene oder metastasierende MASC existieren bisher insbesondere im pädiatrischen Bereich keine Standardtherapien. Publikationen zu einzelnen Patienten-Fällen berichten von einer Therapie bestehend aus Resektion, ggfs. in Kombination mit einer adjuvanten Chemoradiotherapie (114–116). Durch die Zulassung der NTRK-Inhibitoren sind erstmals Behandlungsoptionen für betroffene Patienten vorhanden (91, 107).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Entrectinib

Die Charakterisierung therapierelevanter onkogener Treiberalterationen hat in den letzten Jahren zu einer Vielzahl an Zulassungen zielgerichteter Therapien in unterschiedlichen

Tumorentitäten geführt (95, 117, 118). Auch histologieübergreifend und bei pädiatrischen onkologischen Erkrankungen konnten Vorteile zielgerichteter Therapien gezeigt werden (119–123). Da Arzneimittel häufig jedoch weder für Patienten im Kindesalter zugelassen sind, noch in einer kindgerechten Formulierung zur Verfügung stehen, besteht für diese Altersgruppen ein besonders hoher therapeutischer Bedarf (98).

Entrectinib ist ein selektiver, oraler NTRK-Inhibitor mit hoher ZNS-Gängigkeit und – Wirksamkeit, der seit 2020 zur Behandlung von NTRKf+ soliden Tumoren für Patienten ab 12 Jahren zugelassen ist (124–126). Entrectinib ist nur ein schwaches Substrat des Efflux-Transporters P-gp und wird so – im Gegensatz zu anderen Therapieoptionen – nicht durch die aktiven Eliminierungsprozesse des Gehirns ausgeschleust, sondern überwindet die Blut-Hirn-Schranke (127). Dadurch liegt Entrectinib in ausreichender Konzentration im ZNS vor und kann seine Wirksamkeit entfalten (127, 128).

Entrectinib wird derzeit bereits in mehreren deutschen Leitlinien und in den amerikanischen NCCN-Leitlinien für Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NTRKf+ soliden Tumoren empfohlen (17–25, 66–70). Das DGHO-Positionspapier zu NTRK-Inhibitoren empfiehlt bei Patienten mit einigen seltenen Tumorerkrankungen die Testung auf NTRK-Genfusionen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, da der Nachweis des Fusionsgens ETV6-NTRK3 entscheidend für die exakte Diagnose und bei diesen Patienten zudem prädiktiv für den Einsatz eines NTRK-Inhibitors ist (27). Darüber hinaus sollten laut der DGHO NTRK-Inhibitoren bei einem pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenem infantilem Fibrosarkom oder infantilem hochgradigen Gliom und wenigen oder keinen weiteren Therapieoptionen früher eingesetzt werden, als bei einem erwachsenen Patienten mit metastasiertem, solidem Tumor, für den mehrere zugelassene Arzneimittel zur Verfügung stehen (27).

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 (94). 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Anwendungsgebiet von Entrectinib ist im vorliegenden Dossier wie folgt definiert:

Entrectinib als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion angewendet, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (95). Die Gesamtheit der Patienten mit NTRKf+ Tumoren, die durch das gesamte AWG von Entrectinib umfasst sind, wird im Folgenden als Gesamtpopulation bezeichnet.

Da für Deutschland keine bundesweiten epidemiologischen Daten zu lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NTRKf+ soliden Tumoren vorliegen, beziehen sich die allgemeinen Darstellungen zur Prävalenz, Inzidenz und Mortalität auf die soliden Tumoren insgesamt. Diese lassen sich, nach Auskunft des Robert Koch-Instituts (RKI), in die ICD-10 Codes C00-C80, ohne C44, zusammenfassen (129). Da es sich bei dem vorliegenden Dossier um eine Erweiterung der Zulassung vom 31.07.2020 auf pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre handelt (Zielpopulation), werden diese im vorliegenden Kapitel, je nach Verfügbarkeit entsprechender Daten gesondert dargestellt.

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

Prävalenz der soliden Tumoren

Daten zur Prävalenz der soliden Tumoren werden von der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI nur für einzelne Lokalisationen ausgewiesen. Kinder bis < 12 Jahren sind dort in der Altersgruppe der 0–44-Jährigen zusammengefasst und können hier daher nicht gesondert dargestellt werden. Dem ZfKD zufolge lag die 5-Jahres-Prävalenz der soliden Tumoren im aktuell verfügbaren Jahr 2019 in Deutschland (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurückliegt) bei 1 408 914 Patienten (702 648 weibliche und 706 266 männliche, Datenstand 13.09.2022) (130). In Tabelle 3-1 sind die 5-jahresprävalenten Fallzahlen, nach Lokalisation und Geschlecht, der zuletzt verfügbaren drei Jahre dargestellt. In Tabelle 3-2 sind die korrespondierenden 5-jahresprävalenten Raten (je 100 000 Einwohner) insgesamt, nach Geschlecht und Altersgruppe, gezeigt.

Tabelle 3-1: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) der soliden Tumoren, nach Lokalisation und Geschlecht, der Jahre 2017–2019, in Deutschland (Datenstand 13.09.2022)

Lokalisation	2017		2018		2019	
	w	m	w	m	w	m

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	14 950	31 186	15 060	30 940	15 400	30 641
Speiseröhre (C15)	3 006	10 515	3 090	10 302	3 009	9 879
Magen (C16)	13 997	20 522	13 220	20 197	12 724	19 637
Dünndarm (C17)	3 871	4 463	3 771	4 621	3 759	4 913
Darm (C18-C20)	90 726	110 297	90 068	110 099	88 594	109 112
Anus u. Analkanal (C21)	5 242	2 804	5 400	2 835	5 486	3 005
Leber (C22)	4 126	9 621	3 996	9 877	4 099	9 499
Gallenblase und Gallenwege (C23-C24)	4 341	3 986	3 966	3 811	3 765	3 829
Bauchspeicheldrüse (C25)	10 552	10 994	10 467	11 045	10 651	10 537
Kehlkopf (C32)	2 073	10 755	2 058	10 460	2 136	10 268
Lunge (C33-C34)	37 788	54 606	38 701	54 440	39 453	54 029
Malignes Melanom der Haut (C43)	49 934	49 924	49 889	50 174	49 606	50 344
Mesotheliom (C45)	555	1 646	549	1 616	523	1 555
Weichteilgewebe ohne Mesotheliom (C46-C49)	6 705	7 991	6 822	7 779	6 817	7 914
Brustdrüse (C50)	309 748	2 783	307 716	2 772	305 757	2 813
Vulva (C51)	11 810	-	11 740	-	11 734	-
Gebärmutterhals (C53)	16 849	-	16 827	-	16 912	-
Gebärmutterkörper (C54-C55)	42 981	-	43 120	-	43 375	-
Eierstöcke (C56)	21 870	-	21 630	-	21 338	-
Prostata (C61)	-	257 409	-	260 755	-	268 381
Hoden (C62)	-	20 281	-	20 110	-	19 925
Niere (C64)	20 787	36 103	20 440	35 688	19 458	35 278
Harnblase (C67)	12 044	38 228	12 010	38 773	12 135	39 139
Zentrales Nervensystem (C70-C72)	6 281	7 438	6 052	7 551	5 839	7 324
Schilddrüse (C73)	20 918	8 778	20 696	8 418	20 078	8 244
Solide Tumoren insgesamt	711 154	700 330	707 288	702 263	702 648	706 266
Quelle: ZfKD (130)						

Tabelle 3-2: 5-Jahres-Prävalenz (je 100 000 Einwohner) der soliden Tumoren* insgesamt, nach Geschlecht und Altersgruppe, der Jahre 2017–2019, in Deutschland (Datenstand 13.09.2022)

Alter, von...bis in Jahren	2017		2018		2019	
	w	m	w	m	w	m
0–44 Jahre	293,6	153,0	289,1	149,9	284,6	148,3
45–54 Jahre	1 761,9	879,5	1 779,7	882,0	1 784,0	876,4
55–64 Jahre	2 608,4	2 519,9	2 562,5	2 477,9	2 528,4	2 435,2
65–74 Jahre	3 758,3	5 548,3	3 666,3	5 464,5	3 587,6	5 421,7
75+ Jahre	3 944,4	6 492,7	3 935,0	6 496,3	3 904,3	6 519,3
0–75+ Jahre	1 695,3	1 714,7	1 681,9	1 714,2	1 667,8	1 721,0
* Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Speiseröhre (C15), Magen (C16), Dünndarm (C17), Darm (C18-C20), Anus u. Analkanal (C21), Leber (C22), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), Bauchspeicheldrüse (C25), Kehlkopf (C32), Lunge (C33-C34), Malignes Melanom der Haut (C43), Mesotheliom (C45), Weichteilgewebe ohne Mesotheliom (C46-C49), Brustdrüse (C50), Vulva (C51), Gebärmutterhals (C53), Gebärmutterkörper (C54-C55), Eierstöcke (C56), Prostata (C61), Hoden (C62), Niere (C64), Harnblase (C67), Zentrales Nervensystem (C70-C72), Schilddrüse (C73) Quelle: ZfKD (131)						

Absolut und relativ betrachtet nahm die Anzahl der lebenden Patientinnen, die in den letzten 5 Jahren an soliden Tumoren erkrankt waren, im betrachteten Zeitraum geringfügig ab. Bei den männlichen Fallzahlen war ein geringfügiger Zuwachs zu verzeichnen.

Insgesamt sind in der relativen Betrachtung Jungen/Männer etwas häufiger betroffen. Die altersgruppenspezifische Betrachtung zeigt jedoch eine bedeutsame Interaktion von Alter und Geschlecht (siehe Tabelle 3-2). Die Anzahl der lebenden Mädchen/Frauen, deren Diagnose 5 Jahre oder weniger zurücklag, war bei den unter 54-Jährigen etwa doppelt so hoch wie die der Jungen/Männer. Sie erreichte bei den 55–64-Jährigen einen Gleichstand und kehrte sich danach um.

Inzidenz der soliden Tumoren

Die Angaben zur Inzidenz konnten ebenfalls der Datenbank des ZfKD entnommen werden. Dem ZfKD zufolge waren im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2019 insgesamt 462 123 Patienten (217 446 weibliche und 244 677 männliche) neu an soliden Tumoren erkrankt (Datenstand 13.09.2022) (132). Davon waren 1 741 Patienten bis einschließlich 14 Jahre alt (871 weibliche und 870 männliche) (Neuerkrankungen werden beim ZfKD jeweils in 5-Jahres-Altersgruppen zusammengefasst dargestellt).

An Krebs insgesamt (C00-C97 ohne C44) waren im selben Jahr 502 655 Personen neu erkrankt (133). Damit machten die soliden Tumoren in 2019 rund 92 % aller Krebsneuerkrankungen aus.

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

	w	m
Krebsneuerkrankungen in 2020 (absolute Zahl)	231 400	261 800
Mittleres Erkrankungsalter in 2018	69	70
Rohe Neuerkrankungsrate (je 100 000 Einwohner)	549,3	638,2
Quelle: Berichtsheft "Krebs in Deutschland für 2019/2020" (75). Abkürzungen: w: weiblich; m: männlich		

Die Inzidenz der soliden Tumoren (je 100 000 Einwohner) insgesamt, nach Geschlecht und Altersgruppe, der letzten verfügbaren drei Jahre ist in Tabelle 3-4 dargestellt. Über den betrachteten Zeitraum hinweg war bei beiden Geschlechtern eine leichte Abnahme zu beobachten. Bis Mitte Fünfzig erkrankten Mädchen/Frauen häufiger an soliden Tumoren als Jungen/Männer, danach kehrte sich das Verhältnis um. Bei den über 65-jährigen Männern war das Erkrankungsrisiko fast doppelt so hoch wie bei den gleichaltrigen Frauen.

Wie in Tabelle 3-4 gezeigt, ist die Inzidenz der 0–14-Jährigen sehr niedrig, gemessen an der Zahl der Neuerkrankungen im Erwachsenenalter.

Tabelle 3-4: Inzidenz der soliden Tumoren* (je 100 000 Einwohner), nach Altersgruppe und Geschlecht, der Jahre 2017–2019, in Deutschland (Datenstand 13.09.2022)

Alter von – bis in Jahren	2017		2018		2019	
	w	m	w	m	w	m
0–4	11,0	13,2	11,7	12,1	10,6	11,7
5–9	5,0	5,7	4,6	5,0	5,0	5,3
10–14	6,8	5,3	6,0	6,4	6,9	6,1
15–19	13,0	13,3	12,4	13,3	11,5	12,0
20–24	22,3	26,8	23,6	27,0	21,6	28,0
25–29	53,2	38,5	54,5	40,9	45,6	39,7
30–34	99,5	55,7	95,2	61,2	94,6	56,7
35–39	157,4	80,0	164,5	78,8	164,0	77,6
40–44	254,6	112,0	244,4	114,8	249,7	111,8
45–49	366,3	190,6	377,9	195,6	360,7	186,7
50–54	524,5	359,4	529,4	359,7	521,5	345,0
55–59	626,3	673,4	627,6	671,8	619,1	654,6
60–64	833,7	1 108,7	843,0	1 121,7	848,7	1 096,0
65–69	1 073,6	1 626,0	1 057,3	1 640,3	1 064,1	1 667,5
70–74	1 185,8	2 108,5	1 175,7	2 120,8	1 169,2	2 110,6
75–79	1 336,9	2 333,4	1 335,7	2 358,1	1 379,2	2 424,5
80–84	1 479,9	2 394,9	1 455,3	2 369,7	1 450,2	2 353,0
85+	1 540,2	2 509,8	1 517,1	2 428,7	1 485,7	2 409,8
0–85+	515,4	585,7	515,7	593,1	516,6	596,7

* Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Verdauungsorgane (C15-C26), Atmungs- und Brustorgane (C30-C39), Knochen u. Gelenknorpel (C40-C41), Malignes Melanom der Haut (C43), Weichteile u. mesotheliales

Gewebe (C45-C49), Brustdrüse (C50), weibliche Geschlechtsorgane (C51-C58), männliche Geschlechtsorgane (C60-C63), Harnorgane (C64-C68), Auge, Gehirn u. Zentrales Nervensystem (C69-C72), Endokrine Drüsen (C73-C75), sonstige, ungenau und nicht bezeichnete Lokalisationen (C76-C80)

Quelle: ZfKD (134)

Abkürzungen: w: weiblich; m: männlich

Mortalität der Patienten mit soliden Tumoren

Die Daten zur Mortalität von Patienten mit soliden Tumoren konnten ebenfalls beim ZfKD abgerufen werden. Den Angaben zufolge verstarben im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2020 in Deutschland 210 168 Personen (96 139 weibliche und 114 029 männliche) infolge solider Tumoren (135). An Krebs insgesamt waren im selben Jahr 230 225 Personen gestorben (136). Damit machten die soliden Tumoren im Jahr 2020 rund 91 % aller krebsbedingten Sterbefälle aus (135, 136).

In Tabelle 3-5 sind die Mortalitätsraten (je 100 000 Einwohner) der Patienten mit soliden Tumoren, nach Geschlecht und Altersgruppe, der letzten verfügbaren drei Jahre dargestellt. Über den betrachteten Zeitraum scheinen die Werte stabil. Im Mittel ist die tumorbedingte Sterblichkeit der Jungen/Männer gegenüber Mädchen/Frauen im Mittel rund 18 % erhöht.

Tabelle 3-5: Mortalität der Patienten mit soliden Tumoren* (je 100 000 Einwohner), nach Geschlecht und Altersgruppe, der Jahre 2018–2020, in Deutschland (Datenstand 13.09.2022)

Alter von – bis in Jahren	2018		2019		2020	
	w	m	w	m	w	m
0–4	1,1	1,7	1,2	1,8	0,9	1,3
5–9	1,6	1,7	1,8	2,0	1,5	2,3
10–14	1,0	1,7	0,9	1,7	1,0	0,8
15–19	2,0	2,1	1,9	2,3	1,6	2,1
20–24	2,1	2,5	2,0	2,6	1,9	2,7
25–29	3,9	3,7	4,0	3,8	4,0	3,4
30–34	10,0	6,3	10,5	6,4	10,4	6,2
35–39	20,7	11,8	20,5	12,4	18,7	12,5
40–44	34,3	24,5	33,7	22,2	34,3	24,9
45–49	64,7	54,7	59,5	53,0	59,3	49,9
50–54	109,8	116,0	111,7	108,5	106,9	106,7
55–59	190,4	234,5	183,2	222,2	177,0	217,8
60–64	292,0	420,1	283,4	397,1	276,3	391,4
65–69	405,7	635,9	401,9	628,1	397,4	623,5
70–74	550,4	884,1	555,5	882,5	536,7	854,6
75–79	700,4	1 171,3	717,6	1 179,1	721,4	1 177,6
80–84	931,5	1 565,1	944,1	1 549,1	917,2	1 513,4
85+	1 350,5	2 346,8	1 340,2	2 335,0	1 325,9	2 316,0
0–85+	228,2	277,0	230,0	277,3	228,2	277,9

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

Quelle: ZfKD (137)
Abkürzungen: w: weiblich; m: männlich

Die historische Entwicklung der altersadjustierten Mortalität (je 100 000 Einwohner) der Patienten mit soliden Tumoren seit 1999 hingegen zeigt einen abnehmenden Trend, und zwar für beide Geschlechter (s. Abbildung 3-4).

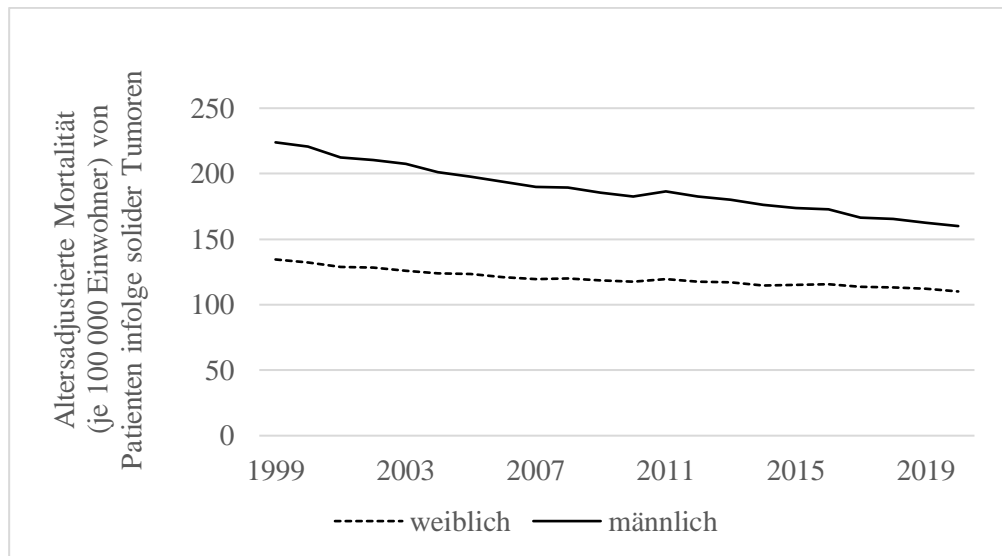


Abbildung 3-4: Historische Entwicklung der altersadjustierten Mortalität der Patienten mit soliden Tumoren, nach Geschlecht, in Deutschland.

Bei den dargestellten Daten handelt es sich um altersadjustierte Raten (je 100 000 Einwohner, Europastandard alt, 1976) der Lokalisationen Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Verdauungsorgane (C15-C26), Atmungs- und Brustorgane (C30-C39), Knochen u. Gelenkknorpel (C40-C41), Malignes Melanom der Haut (C43), Weichteile u. mesotheliales Gewebe (C45-C49), Brustdrüse (C50), weibliche Geschlechtsorgane (C51-C58), männliche Geschlechtsorgane (C60-C63), Harnorgane (C64-C68), Auge, Gehirn u. Zentrales Nervensystem (C69-C72), Endokrine Drüsen (C73-C75 sonstige, ungenau und nicht bezeichnete Lokalisationen (C76-C80); (Datenstand 29.11.2017)

Quelle: ZfKD (138).

Modellierung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Zur Ableitung der aktuellen Patientenzahl im Anwendungsgebiet (Gesamtpopulation), aus der sich die Anzahl pädiatrischer Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NTRKf+ soliden Tumoren (Zielpopulation) abschätzen lässt, liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Die aktuellen epidemiologischen Kennzahlen zu den soliden Tumoren reichen nur bis höchstens 2020. Folglich musste zu deren Schätzung im Einreichungsjahr des Dossiers und darüber hinaus eine Prognose erstellt werden. Da es sich bei der Zielpopulation um eine Patientengruppe im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium handelt, wurde diese anhand eines mortalitätsbasierten Ansatzes abgeleitet. Die dabei verwendeten Modellannahmen werden im Folgenden dargestellt.

Grundsätzliche vereinfachte Modellannahmen

- Die Multiplikation der altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Prognose der Mortalität (je 100 000 Einwohner, siehe Tabelle 3-5) der soliden Tumoren insgesamt mit der Referenzpopulation ist ausreichend präzise, um die Sterbefälle infolge solider Tumoren näherungsweise abzuschätzen.
- Die Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium lassen sich durch die Rückverschiebung der Sterbefälle infolge solider Tumoren auf der Zeitachse um die mediane Überlebenszeit ausreichend präzise abschätzen.

- Bei der Bestimmung des NTRKf+ Patientenanteils wurde eine Test- und Therapierate von 100 % gesetzt. Die Zielpopulation enthält somit auch Patienten, die für eine Behandlung mit Entrectinib prinzipiell infrage kommen, deren vorhandene NTRK-Genfusion bisher jedoch (noch) nicht nachgewiesen wurde.
- Eine weitere vereinfachende Modellannahme war, dass sich die Häufigkeit der NTRK-Genfusionen bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten nicht unterscheiden (siehe auch Kapitel 3.2.1).

Das epidemiologische Modell umfasst folgende Schritte

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

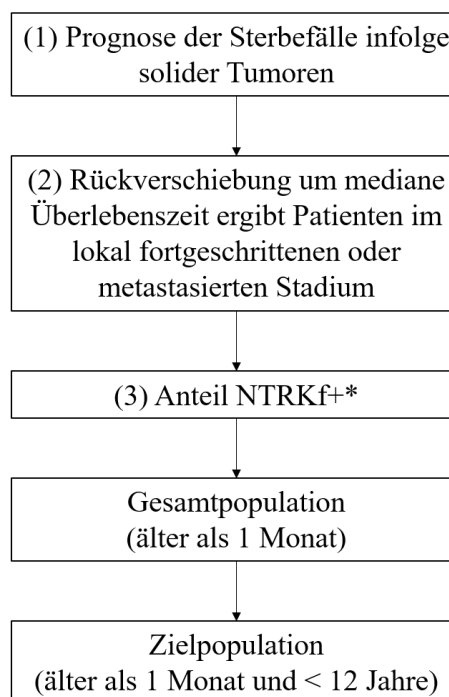


Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation

*Annahme: Testrate 100 %, Therapierate 100 %; Abkürzung: NTRKf+: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase-fusionspositiv

Im Folgenden wird bei jedem Schritt der plausibelste Wert der Populationsgröße berechnet. Im Anschluss wird eine Unter- und Obergrenze dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen. Da es sich bei dem vorliegenden Dossier um eine Erweiterung der Zulassung vom 31.12.2020 auf pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre handelt, werden diese in jedem Berechnungsschritt nochmals gesondert dargestellt.

Alle Berechnungen wurden mit exakten Zahlen durchgeführt. Bei den dargestellten Werten handelt es sich um gerundete Zahlen. Eine detaillierte Beschreibung des Rechenweges ist in einer Excel im Anhang gezeigt (139).

Ad (1) Prognose der Sterbefälle infolge solider Tumoren

Die Prognose der Mortalität infolge solider Tumoren erfolgte regressionsanalytisch, nach Altersgruppe und Geschlecht. Mithilfe einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von loglinearen Modellen Zeitpunkte identifiziert, an denen es zu einer statistisch signifikanten Änderung zeitlicher Trends (joinpoints) im Verlauf der Mortalität (je 100 000 Einwohner) der Jahre 1999 bis 2020 kommt. Die aktuellen Trends seit der letzten Trendänderung, die sogenannten mittleren jährlichen prozentualen Änderungen (Prozentwerte) wurden mit der aktuellen Mortalität (je 100 000 Einwohner) von 2020 multipliziert und zu dieser hinzuaddiert, um die Werte des Jahres 2021 zu bestimmen. Analog wurde mit den darauffolgenden Jahren verfahren. Die Schätzung der Trends erfolgte anhand der Joinpoint Trend Analysis Software, die vom US-amerikanischen National Cancer Institut (NCI) auf dessen Webseite zur Verfügung gestellt und vom RKI sowie vom US-amerikanischen Surveillance, Epidemiology, and End Results Programme (SEER) zur Vorhersage epidemiologischer Kennzahlen verwendet wird (140, 141).

Die Multiplikation der so prognostizierten altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Mortalität (je 100 000 Einwohner) mit der entsprechend gruppierten 15. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts, multipliziert mit 100 000, ergaben die Fallzahlen im jeweiligen Jahr. Auch hier wurden Vorgehensweise des RKI gefolgt und eine Variante der Bevölkerungsprognose gewählt, die von einer moderaten Entwicklung der Geburtenrate, Lebenserwartung und Wanderung ausgeht (142).

Die oben beschriebene Vorgehensweise führt zu einer Prognose von 207 850 Sterbefällen (96 620 weibliche und 111 230 männliche) in 2024 infolge solider Tumoren in Deutschland. Davon sind 134 Patienten (53 weibliche und 81 männliche) bis < 12 Jahre alt.

Ad (2) Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Zur Bestimmung der Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium wurde vereinfachend angenommen, dass sich diese durch eine Rückverschiebung der Sterbefälle auf der Zeitachse anhand ihrem medianen Überleben annähernd schätzen lassen.

Hierfür wurde eine aktuelle Real World Data Studie zum Überleben von Patienten mit NTRKf+ und NTRK-fusionsnegativen (NTRKf-)soliden Tumoren im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Setting aus der US-amerikanischen Flatiron Health-Foundation Medicine clinicogenomic database (FH-FMI CGDB) herangezogen (12). Hibar et al. (2022) haben n=24 903 NTRKf- Patienten mit n=28 NTRKf+ Patienten anhand eines nearest neighbour propensity score Modells verglichen. Die Autoren fanden keinen signifikanten Unterschied im medianen Überleben zwischen den adjustierten n=280 NTRKf- Patienten (10,4 Monate) und den NTRKf+ Patienten (10,2 Monate).

Daher wurde angenommen, dass die im Berechnungsschritt 1) prognostizierten Sterbefälle von 2025 die Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium von 2024 ausreichend präzise abbilden. Durch diese Vorgehensweise ergeben sich 207 812 Patienten (96 964 weibliche und 110 848 männliche) im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten

Stadium in 2024 in Deutschland. Davon sind 134 Patienten (53 weibliche und 81 männliche) bis < 12 Jahre alt.

Ad (3) Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren

Die Voraussetzung für eine Behandlung mit Entrectinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ist der Nachweis eines NTRK-Fusionsgens bei Patienten mit soliden Tumoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Um deren Anteil abschätzen zu können wurde anhand einer orientierenden Literaturrecherche (Schneeballsystem) nach Studien zu Tumorprofilanalysen gesucht, welche Angaben zu NTRK+-Fusionen bei soliden Tumoren enthalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Studien zu Profilanalysen von NTRK-Fusionen bei soliden Tumoren

Autor, Jahr Datenbasis	Anzahl sequenzierter Tumorproben, NTRK-Fusionen und Lokalisation	Anteil NTRK-Fusionen bei soliden Tumoren
Zehir et al., 2017 Memorial Sloan Kettering Center (34)	Sequenzierung von 10 945 Tumorproben von 10 336 vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen in 2014 bis 2016; Identifikation von NTRK1 (1xNSCLC, 2xKolonkarzinom, 1xSarkom, 1xMelanom, 1xHCC, 1xCUP, 4xParotiskarzinom) und NTRK3 (1xCRC, 1x Gliom, 2xPankreaskarzinom, 2xSchilddrüsenkarzinom)	0,174 % (18/10 336)
Stransky et al., 2014 Cancer Genome Atlas (4)	Sequenzierung von 6 893 Tumorproben; Identifikation von NTRK1 (5xSchilddrüsenkarzinom, 1xGlioblastom, 1xSarkom), NTRK2 (1x Adenokarzinom der Lunge, 2xGliom, 1xKopf-Hals-Tumor), NTRK3 (7xSchilddrüsenkarzinom, 1xMelanom, 2xKolonkarzinom, 1xKopf- Hals-Tumor, 1xMammakarzinom)	0,330 % (23/6 893)
Gatalica et al., 2019 Caris Life Sciences, USA 2015–2018 (143)	Sequenzierung von Tumorproben von 11 502 Patienten; Identifikation von NTRK1(3xGliom, 1xSarkom, 2xCRC, 1xCervixkarzinom, 1xAdenokarzinom der Lunge), NTRK2 (9x Gliom, 1xAdenokarzinom der Lunge), NTRK3 (2xGliom, 2xAdenokarzinom der Lunge, 4xSchilddrüsenkarzinom, 1xMammakarzinom, 1xSarkom, 2xCUP, 1xsinonasales Karzinom)	0,269 % (31/11 502)
Okamura et al., 2018 Cancer Genome Atlas und St. Jude PeCan database (33)	Sequenzierung von Tumorproben von 9 966 erwachsenen und 3 501 pädiatrischen Patienten; Am häufigsten fanden sich NTRK3-Fusionen. Bei erwachsenen Patienten waren es 0,16 %, bei pädiatrischen Patienten 2,34%. NTRK-Fusionen insgesamt wurden am häufigsten beim pädiatrischen Melanom (11,1 %) und Gliom (3,97 %) und bei dem erwachsenen Schilddrüsenkarzinom (2,34 %) nachgewiesen	Kinder: 0,340 % (12/3 501) Erwachsene: 0,310 % (31/9 966)
Rosen et al., 2020 Memorial Sloan Kettering Center (144)	Sequenzierung von Tumorproben von 26 312 pädiatrischen und erwachsenen Patienten im Rahmen eines Screeningprogramms. NTRK-	0,281 % (74/26 312)

	Fusionen wurden am häufigsten bei den Karzinomen der Speicheldrüse (15,8 %), Schilddrüse (13,2 %), des Darms (10,5 %) und bei Sarkomen (11,8 %) gefunden.	
Nach Tumorproben gewichteter mittlerer Anteil		0,276 % (189/68 510)
Abkürzungen: CRC: Kolorektales Karzinom (Colorectal cancer); CUP: Krebs mit unbekanntem Primärtumor (Cancer of unknown primary); NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase		

Aufgrund der Heterogenität der Verteilung der Tumorproben auf die verschiedenen Lokalisationen, der verwendeten Methoden sowie der geringen Fallzahlen schien eine Berechnung des NTRKf+ Anteils nach Lokalisation nicht zielführend. Daher wurde zur Bestimmung des plausibelsten Werts der in Tabelle 3-6 gezeigte, nach Tumorproben gewichtete mittlere Anteil von 0,276 % verwendet. Dadurch ergeben sich in 2024 573 erwachsene und pädiatrische Patienten (267 weibliche und 305 männliche) mit NTRKf+ lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren in der Gesamtpopulation, die für eine Behandlung mit Entrectinib in Frage kommen. Davon befinden sich zwei Patienten (ein weiblicher und ein männlicher Patient) älter als 1 Monat und < 12 Jahre in der Zielpopulation.

Zusammenfassung

Die Berechnung der Zielpopulation von Entrectinib erfolgte in mehreren Schritten. Zunächst wurden die Sterbefälle infolge solider Tumoren prognostiziert. Die Rückverschiebung der Sterbefälle von 2025 auf der Zeitachse um die mediane Überlebenszeit von rund einem Jahr ergaben die Patienten der Gesamtpopulation im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium in 2024 (207 812). Davon sind 134 Patienten bis < 12 Jahre alt. Die Multiplikation mit einem nach Teilnehmern mehrerer Studien gewichteten mittleren NTRKf+ Anteil von 0,276 % ergaben die Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium in 2024 in Deutschland (573). Davon sind wiederum nur zwei Patienten bis < 12 Jahre alt, welche die Zielpopulation darstellen.

Die resultierenden Patientenzahlen der unter 1) bis 3) beschriebenen Schritte sind in Tabelle 3-7, nach Geschlecht und Altersgruppe, dargestellt.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet im Jahr 2024 (plausibelster Wert)

Ad	Parameter des epidemiologischen Modells	Gesamtpopulation			Zielpopulation		
		w	m	gesamt	w	m	gesamt
(1)	Bevölkerung in Deutschland in 2024 ¹	43 000 300	41 620 300	84 620 600	4 742 700	5 007 800	9 750 800
(2)	Sterbefälle infolge solider Tumoren in 2024 ²	96 620	111 230	207 850	53	81	134
(3)	Rückverschiebung der Sterbefälle von 2025 um mediane Überlebenszeit von rund einem Jahr ergeben die Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium in 2024 ³	96 964	110 848	207 812	53	81	134
(4)	Patienten im Anwendungsgebiet: 0,276 % von 3) sind Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren ⁴	267	305	573	1	1	2

Alle Berechnungen erfolgten in exakten Zahlen. Differenzen in den Summen sind rundungsbedingt.

¹ Quelle: Statistisches Bundesamt (142)

eigene Prognose der Mortalitätsraten (je 100 000 Personen), nach Lokalisation, Altersgruppe und Geschlecht, der Vorgehensweise von RKI und GEKID folgend, multipliziert mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts. Für die Bevölkerungszahlen wurde die 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (G2L2W2) verwendet, Quellen: ZfKD (137), Statistisches Bundesamt (142), Roche Excel (139)³ Hibar et al. (2022) (12)

⁴ Gatalica et al. (2019) (143), Rosen et al. (2020) (144), Stransky et al. (2014) (4), Okamura et al. (2017) (33), Zehir et al. (2017) (34)

Auf Grundlage des vorliegenden epidemiologischen Modells werden für Deutschland im Kalenderjahr 2024 in der Gesamtpopulation 573 Patienten (267 weibliche und 305 männliche) mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NTRKf+ soliden Tumoren geschätzt, die für eine Behandlung mit Entrectinib in Frage kommen. Davon sind nur zwei Patienten bis < 12 Jahre alt. Auf diese bezieht sich die vorliegende Zulassungserweiterung auf Grundlage des pädiatrischen Entwicklungsplans.

Variation der Modellparameter – Berücksichtigung von Unsicherheiten

Für den Modellparameter Anteil der NTRKf+ soliden Tumoren finden sich in der Literatur unterschiedliche Werte. Das Ergebnis der Modellrechnung ist daher mit Unsicherheit behaftet. Diese Unsicherheit soll durch Szenarien, die die Spannweite für die Größe der Zielpopulation angeben, quantifiziert werden. In Berechnungsschritt 3) war eine Abschätzung des NTRKf+ Anteils nach Lokalisation aufgrund der Heterogenität der Verteilung der Tumorproben auf die verschiedenen Lokalisationen, der verwendeten Methoden sowie der zu geringen Fallzahlen als nicht zielführend bewertet worden. Daher war zur Bestimmung des plausibelsten Werts der Zielpopulation ein mittlerer, nach Tumorproben gewichteter Anteil (0,276 %) auf alle Patienten angewandt worden. Um der daraus resultierenden Unsicherheit Rechnung zu tragen werden zusätzlich die Extremwerte aus Tabelle 3-6 zur Bildung einer Unsicherheitspanne herangezogen. In der Studie von Zehir et al. (2017) waren 0,174 % der 10 336 vorbehandelten

Patienten des Memorial Sloan Kettering Centers mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen NTRKf+ (34). Bei Stransky et al. 2014 waren es 0,330 % von 6 893 Tumorproben (4). Die Daten stammen aus dem Genome Atlas. Die verwendete Parametervariation zur Berechnung des plausibelsten Werts, der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation ist in Tabelle 3-8 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-8: Verwendeter Parameter zur Bildung einer Unsicherheitsspanne der Gesamt- bzw. Zielpopulation

Parameter	Untergrenze	Plausibelster Wert	Obergrenze
Anteil NTRKf+ solider Tumoren	0,174 % ¹	0,276 % ²	0,330 % ³
¹ Zehir et al. (2017) (34) ² eigene Berechnung, Quelle: Gatalica et al. (2019) (143), Rosen et al. (2020) (144), Stransky et al. (2014) (4), Okamura et al. (2017) (33), Zehir et al. (2017) (34) ³ Stransky et al. (2014) (4)			

Durch die in Tabelle 3-8 gezeigte Parametervariation ergab sich eine Ober- und Untergrenze der geschätzten Zielpopulation. Die resultierende Unsicherheitsspanne ist in Tabelle 3-9 gezeigt. Die Ober- und Untergrenze der Gesamtpopulation von Entrectinib bei NTRKf+, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren in Deutschland in 2024 beträgt somit 362 bis 686 Patienten, bei einem plausibelsten Wert von 573 Patienten. In der Zielpopulation befinden sich schätzungsweise lediglich zwei Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre, was als repräsentativ für die Indikationserweiterung, auf die sich dieses Dossier bezieht, angesehen werden kann.

Tabelle 3-9: Resultierende Unsicherheitsspanne der Patienten im Anwendungsgebiet

	Untergrenze	Plausibelster Wert	Obergrenze
Prognose der Gesamtpopulationpopulation in 2024	362	573	686
Prognose der Zielpopulation in 2024	2	2	2

Fazit

Die Gesamtpopulation für Entrectinib umfasst 362 bis 686 erwachsene und pädiatrische Patienten für das Jahr 2024, bei einem plausibelsten Wert von 573 Patienten. Für die Zielpopulation ergeben sich hieraus zwei Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre. Der plausibelste Wert wird für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet. Bei der Modellrechnung ist von mehreren Unsicherheiten auszugehen. Durch die Rückverschiebung der Sterbefälle in 2025 um die mediane Überlebenszeit von rund einem Jahr bleiben Patienten unberücksichtigt, die sich in 2024 im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden und im selben Jahr versterben oder die nach 2025 leben. Eine vereinfachende Modellannahme war, dass sich die resultierende Unter- bzw. Überschätzung gegenseitig

näherungsweise aufhebt. Nicht ausgeschlossen werden kann hingegen, dass der „wahre“ NTRKf+ Anteil außerhalb der veranschlagten Spanne liegt, da er nicht nur von der Verteilung der einbezogenen Tumorlokalisationen abhängt, sondern auch innerhalb derselben Tumorlokalisation, je nach Quelle, variiert. Außerdem wurde angenommen, dass sich die Häufigkeit der NTRK-Genfusionen bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten nicht unterscheiden (siehe auch Kapitel 3.2.1). Die Zielpopulation ist mit geschätzten zwei Patienten extrem gering, die Auswirkungen einer eventuell vorliegenden Überschätzung ist demnach als äußerst gering und als vernachlässigbar einzuschätzen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen

Entwicklung der Gesamtpopulation bis zum Kalenderjahr 2029

Die registrierten Sterbefälle infolge solider Tumoren bis 2020 (durchgezogene Linien) sowie deren Prognose ab 2021 (gestrichelte Linien) nach Geschlecht (Frauen rot, Männer blau) sind in Abbildung 3-6 dargestellt. Bei der Prognose wurde der Vorgehensweise von RKI und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) gefolgt. In ihrem Berichtsheft „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ berichten RKI und GEKID von einem Rückgang der altersstandardisierten Mortalität an Krebs insgesamt in Deutschland zwischen 2009 und 2019 bei Männern um 12 %, bei Frauen um 5 % (141).

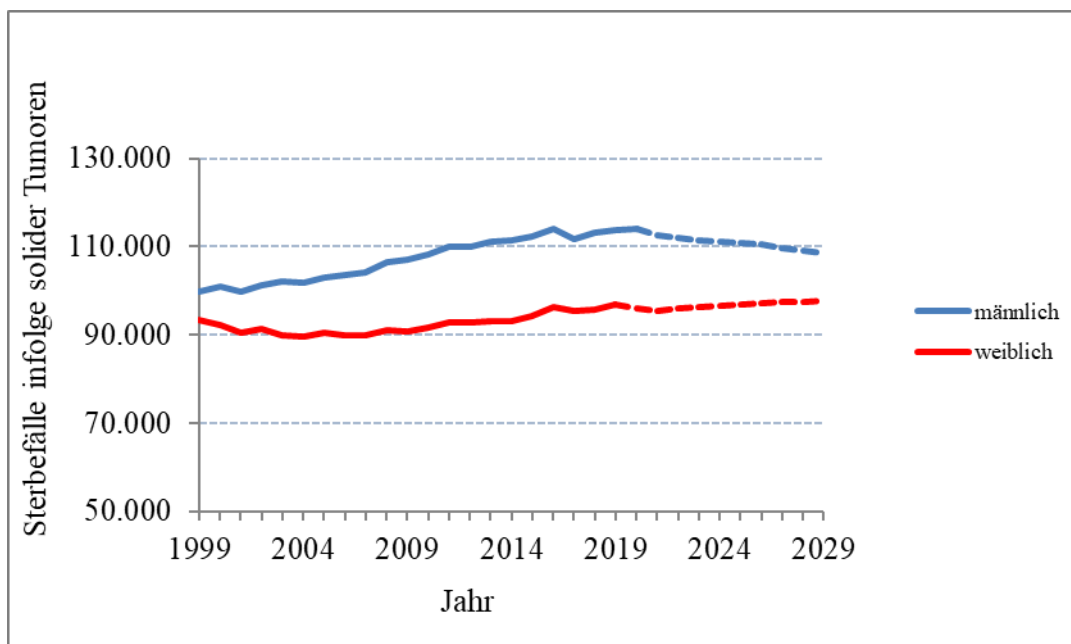


Abbildung 3-6: Registrierte und prognostizierte Sterbefälle infolge solider Tumoren, nach Geschlecht

Registrierte Sterbefälle 1999–2020: durchgezogenen Linien

Prognostizierte Sterbefälle 2021–2029: gestrichelte Linien

Bei den dargestellten Daten handelt es sich um eine Aggregation der Sterbefälle der Lokalisationen Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Verdauungsorgane (C15-C26), Atmungs- und Brustorgane (C30-C39), Knochen u. Gelenkknorpel (C40-C41), Malignes Melanom der Haut (C43), Weichteile u. mesotheliales Gewebe (C45-C49), Brustdrüse (C50), weibliche Geschlechtsorgane (C51-C58), männliche Geschlechtsorgane (C60-C63), Harnorgane (C64-C68), Auge, Gehirn u. Zentrales Nervensystem (C69-C72), Endokrine Drüsen (C73-C75), sonstg., ungenau u. n.bez. Lokalisationen (C76-C80); (Datenstand 13.09.2022);
Quelle: ZfKD (135), Roche Excel (139).

Die geschätzte Entwicklung der Gesamtpopulation in den Kalenderjahren 2024 bis 2029 ist in Tabelle 3-10 dargestellt. Auf eine getrennte Darstellung der Zielpopulation wurde aufgrund der geringen Fallzahlen von jeweils n=2 verzichtet.

Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Gesamtpopulation der Jahre 2024 bis 2029

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Obergrenze*	686	686	684	682	680	676
Plausibelster Wert*	573	572	571	569	568	565
Untergrenze*	362	362	361	360	359	357
* Davon sind jeweils zwei Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre; Quelle: Roche Excel (139)						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Gesamtpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Entrectinib	2 Gesamtpopulation: 573 (362–686)	2* Gesamtpopulation*: 503 (318–603)
* auf Grundlage eines GKV-Anteils von 87,9 % (139, 145, 146) Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die für eine Behandlung mit Entrectinib in Frage kommen, wurde der Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten von 2022 durch den Bevölkerungsstand von 2022 geteilt (145, 146).

Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 87,9 % (73 629 888/83 797 985), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2022 angenommen wird.

Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Gesamtpopulation in 2024 ergab die Anzahl der GKV-Patienten in der Gesamtpopulation im selben Jahr. Diese sind, inklusive Angabe der Unsicherheit, in den und Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12 gezeigt.

Die beste Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die beginnend innerhalb eines Jahres mit Entrectinib behandelt werden können, beträgt somit 503. Davon befinden sich in der Zielpopulation zwei Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre.

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Entrectinib in Frage kommen, Prognose für 2024

Ad	Parameter des epidemiologischen Modells	Gesamtpopulation 2024	Zielpopulation 2024
(1)	Bevölkerung in Deutschland in 2024 ¹	84 620 600	9 750 800
(2)	Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren ²	207 812	134
(3)	0,276 % ⁴ (0,174 % ³ ; 0,330 % ⁵) von 2) sind NRTKf+	573 ⁴ (362 ³ –686 ⁶)	2
	87,9 % ⁶ von 3) sind GKV-Patienten	503 (318–603)	2

¹ Quelle: 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (G2L2W2), Statistisches Bundesamt (142)

² eigene Prognose der Mortalitätsraten (je 100 000 Personen), nach Lokalisation, Altersgruppe und Geschlecht, der Vorgehensweise von RKI und GEKID folgend, multipliziert mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts. Für die Bevölkerungszahlen wurde die aktualisierte 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6) verwendet; Die Mortalitätsraten umfassen die Lokalisationen Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Verdauungsorgane (C15-C26), Atmungs- und Brustorgane (C30-C39), Knochen u. Gelenkknorpel (C40-C41), Malignes Melanom der Haut (C43), Weichteile u. mesotheliales Gewebe (C45-C49), Brustdrüse (C50), weibliche Geschlechtsorgane (C51-C58), männliche Geschlechtsorgane (C60-C63), Harnorgane (C64-C68), Auge, Gehirn u. Zentrales Nervensystem (C69-C72), Endokrine Drüsen (C73-C75), sonstg., ungenau u. n.bez. Lokalisationen (C76-C80); Quellen: ZfKD (137), Statistisches Bundesamt (142), Hibar et al. (2022) (12)

³ Quelle: Zehir et al. (2017) (34)

⁴ eigene Berechnung, Quelle: Gatalica et al. (2019) (143), Rosen et al. (2020) (144), Stransky et al. (2014) (4), Okamura et al. (2017) (33), Zehir et al. (2017) (34)

⁵ Quelle: Stransky et al. (2014) (4)

⁶ Quellen: Jahresdurchschnitt gesetzlich Versicherter in 2022, BMG (146), Durchschnittliche Bevölkerung in 2022, Statistisches Bundesamt (145), Roche Excel (139)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Entrectinib	<p>Erwachsene und pädiatrische Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit <i>NTRK</i>-Genfusion,</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und • die bisher keinen <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	Nicht belegbar	<p>Zielpopulation¹: 2</p> <p>Gesamtpopulation²: 503 (318–603)</p>
<p>¹ Als Zielpopulation werden die für das vorliegende Dossier relevanten Patienten der Indikationserweiterung verstanden (pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre)</p> <p>² Als Gesamtpopulation wird die Gesamtheit der Patienten mit <i>NTRK</i>f+ Tumoren bezeichnet, die durch das gesamte AWG von Entrectinib umfasst sind</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 503 GK-versicherte Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten *NTRK*f+ soliden Tumoren in der Gesamtpopulation ermittelt (139). Da es sich bei der diesem Dossier zugrundeliegenden Zulassungserweiterung auf die Anwendung von Entrectinib bei pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre handelt, wurde deren Anzahl aus der Gesamtpopulation abgeleitet. Von den 503 GK-versicherten Patienten sind lediglich zwei Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre alt.

Um der Unsicherheit der Schätzung Rechnung zu tragen, wird eine entsprechende Spanne (318-603) für die Größe der gesamten Patientenpopulation pädiatrischer und erwachsener Patienten angegeben. Auch bei der Unter- bzw. Obergrenze der Zielpopulation kann von höchstens zwei GK-versicherten Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre ausgegangen werden.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage von Leitlinien, ausgewählter Sekundärliteratur und den dort zitierten Quellen.

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im Anwendungsgebiet von Entrectinib wurden die Internetseiten und Veröffentlichungen der relevanten Institutionen (RKI und GEKID) herangezogen (75, 130–138). Die Berichte der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland wurden ebenfalls überprüft und relevante Informationen hieraus erfasst, aber für die Erstellung des epidemiologischen Modells nicht verwendet, da durch GEKID und RKI alle bereits notwendigen Angaben vorlagen.

Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen bis 2022 wurde der Bevölkerungsstand zum 31.12. eines jeden Jahres, ab 2023 die 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (G2L2W2) verwendet. Beide Tabellen wurden von der Datenbank GENESIS des Statistischen Bundesamts abgerufen (142, 147).

Alle verwendeten Literaturangaben wurden anhand einer Handsuche (Schneeballsystem) gewonnen, wie die Daten zum medianen Überleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierte soliden Tumoren mit NTRK+-Fusionen (12) sowie zu Patienten mit Tumoren, die positiv auf NTRK-Fusionsgene getestet wurden (4, 33, 34, 143, 144).

Die Anzahl der GK-versicherten Patienten wurden den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (146). Für die Berechnung des GKV-Anteils wurde die

durchschnittliche Bevölkerung Deutschlands im selben Jahr herangezogen (145). Auch diese Tabelle konnte bei GENESIS abgerufen werden.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*; 15(12):731–47, 2018. doi: 10.1038/s41571-018-0113-0.
2. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open*; 1(2):e000023, 2016. doi: 10.1136/esmoopen-2015-000023.
3. 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.
4. 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.
5. Hechtman JF. NTRK insights: best practices for pathologists. *Mod Pathol*; 35(3):298–305, 2022. doi: 10.1038/s41379-021-00913-8.
6. Marchetti A, Ferro B, Pasciuto MP, Zampacorta C, Buttitta F, D'Angelo E. NTRK gene fusions in solid tumors: agnostic relevance, prevalence and diagnostic strategies. *Pathologica*; 114(3):199–216, 2022. doi: 10.32074/1591-951X-787.
7. Musholt TJ, Musholt PB, Khaladj N, Schulz D, Scheumann GFW, Klempnauer J. Prognostic significance of RET and NTRK1 rearrangements in sporadic papillary thyroid carcinoma. *Surgery*; 128(6):984–93, 2000.
8. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, Lee J, Tejpar S, Sartore-Bianchi A et al. ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*; 109(12):772, 2017. doi: 10.1093/jnci/djx089.
9. Lassen U, Bokemeyer C, Garcia-Foncillas J, Italiano A, Vassal G, Paracha N et al. Prognostic Value of Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase Gene Fusions in Solid Tumors for Overall Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Precis Oncol*; 7:e2200651, 2023. doi: 10.1200/PO.22.00651.
10. Bridgewater J, Jiao X, Parimi M, Flach C, Stratford J, Kamburov A et al. Prognosis and oncogenomic profiling of patients with tropomyosin receptor kinase fusion cancer in the 100,000 genomes project. *Cancer Treat Res Commun*; 33:100623, 2022. doi: 10.1016/j.ctarc.2022.100623.
11. Bazhenova L, Lokker A, Snider J, Castellanos E, Fisher V, Fellous M et al. TRK Fusion Cancer: Patient Characteristics and Survival Analysis in the Real-World Setting. *Target Oncol*; 16(3):389–99, 2021. doi: 10.1007/s11523-021-00815-4.

12. Hibar DP, Demetri GD, Peters S, Davies J, Humblet O, Maund SL et al. Real-world survival outcomes in patients with locally advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumors receiving standard-of-care therapies other than targeted TRK inhibitors. *PLoS ONE*; 17(8):e0270571, 2022. doi: 10.1371/journal.pone.0270571.
13. Santi I, Vellekoop H, Huygens S, Rutten-van Molken M, Versteegh M. 105P Prognostic value of the NTRK fusion biomarker in the Netherlands. *Annals of Oncology*; 32:S401-S402, 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.385.
14. Zhu L, Hobbs B, Roszik J, Holla V, Hong DS. Investigating the natural history and prognostic nature of NTRK gene fusions in solid tumors. *Investigational New Drugs*; 40(1):157–62, 2022. doi: 10.1007/s10637-021-01157-8.
15. Del Castillo M, Chibon F, Arnould L, Croce S, Ribeiro A, Perot G et al. Secretory Breast Carcinoma: A Histopathologic and Genomic Spectrum Characterized by a Joint Specific ETV6-NTRK3 Gene Fusion. *Am J Surg Pathol*; 39(11):1458–67, 2015. doi: 10.1097/PAS.0000000000000487.
16. Diallo R, Schaefer K-L, Bankfalvi A, Decker T, Ruhnke M, Wülfing P et al. Secretory Carcinoma of the Breast: A Distinct Variant of Invasive Ductal Carcinoma Assessed by Comparative Genomic Hybridization and Immunohistochemistry. *Human Pathology*; 34(12):1299–305, 2003. doi: 10.1016/S0046-8177(03)00423-4.
17. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome: Version 1.1 - Juni 2022, AWMF Registernummer: 032/044OL. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-044OL1_S3_Adulte_Weichgewebesarkome_2022-06.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
18. Helbig D, Dippel E, Erdmann M, Frisman A, Kaga P, Leiter U et al. S1-Leitlinie dermales und subkutanes Leiomyosarkom. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-060IS_1_Dermales-subkutanes-Leiomyosarkom_2023-05.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
19. Leitlinienprogramm Onkologie. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Version 3.0 – März 2024, AWMF-Registernummer: 020/007OL. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL1_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2024-03.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
20. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome: Version 4.0 – August 2023, AWMF-Registernummer: 032-053OL. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2023-08.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Biliäre Karzinome: Karzinome der Gallengänge und Gallenblase - Leitlinie, Stand April 2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaerekarzinome/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 02.07.2024].
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Rektumkarzinom: Leitlinie, Stand April 2024. URL:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 02.07.2024].
23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Kolonkarzinom: Leitlinie, Stand Januar 2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 02.07.2024].
 24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Leitlinie, Stand November 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 02.07.2024].
 25. 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 [aufgerufen am: 02.07.2024].
 26. Ferrari A, Brennan B, Casanova M, Corradini N, Berlanga P, Schoot RA et al. Pediatric Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas: Standard of Care and Treatment Recommendations from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *Cancer Manag Res*; 14:2885–902, 2022. doi: 10.2147/CMAR.S368381.
 27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Positionspapier: NTRK-Inhibitoren als sog. tumoragnostische Arzneimittel: Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie, Stand Februar 2020. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/ntrk-inhibitoren/tumor-agnostische-arzneimittel-20200113.pdf> [aufgerufen am: 02.07.2024].
 28. Liang Cheng, Riley E Alexander, Gregory T MacLennan, Oscar W Cummings, Rodolfo Montironi, Antonio Lopez-Beltran et al. Molecular pathology of lung cancer: Key to personalized medicine. *Mod Pathol*; 25(3):347–69, 2012. doi: 10.1038/modpathol.2011.215.
 29. Freedman AN, Klabunde CN, Wiant K, Enewold L, Gray SW, Filipinski KK et al. Use of Next-Generation Sequencing Tests to Guide Cancer Treatment: Results From a Nationally Representative Survey of Oncologists in the United States. *JCO Precis Oncol*; 2, 2018. doi: 10.1200/PO.18.00169.
 30. Stenzinger A, van Tilburg CM, Tabatabai G, Länger F, Graf N, Griesinger F et al. Diagnostik und Therapie von Tumoren mit NTRK-Genfusionen. *Pathologe*; 42(1):103–15, 2021. doi: 10.1007/s00292-020-00864-y.
 31. Hönzke S. Tumoragnostische Krebstherapie. *360° Onkologie* 2020:5.
 32. Astsaturov IA, Ellis P, Swensen J, Arguello D, Reddy SK, Gatalica Z et al. Fusion analysis of solid tumors to reveal novel rearrangements in breast carcinomas. *JCO*; 34(15_suppl):11504, 2016. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.11504.
 33. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol*; 2018, 2018. doi: 10.1200/PO.18.00183.

34. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med*; 23(6):703–13, 2017. doi: 10.1038/nm.4333.
35. Zhao X, Kotch C, Fox E, Surrey LF, Wertheim GB, Baloch ZW et al. NTRK Fusions Identified in Pediatric Tumors: The Frequency, Fusion Partners, and Clinical Outcome. *JCO Precis Oncol*; 1, 2021. doi: 10.1200/PO.20.00250.
36. Orbach D, Brennan B, Paoli A de, Gallego S, Mudry P, Francotte N et al. Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: The European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group experience. *Eur J Cancer*; 57:1–9, 2016. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.028.
37. Nagasubramanian R, Wei J, Gordon P, Rastatter JC, Cox MC, Pappo A. Infantile Fibrosarcoma With NTRK3-ETV6 Fusion Successfully Treated With the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101. *Pediatr Blood Cancer*; 63(8):1468–70, 2016. doi: 10.1002/pbc.26026.
38. Wong V, Pavlick D, Brennan T, Yelensky R, Crawford J, Ross JS et al. Evaluation of a Congenital Infantile Fibrosarcoma by Comprehensive Genomic Profiling Reveals an LMNA-NTRK1 Gene Fusion Responsive to Crizotinib. *J Natl Cancer Inst*; 108(1), 2016. doi: 10.1093/jnci/djv307.
39. El Demellawy D, Cundiff CA, Nasr A, Ozolek JA, Elawabdeh N, Caltharp SA et al. Congenital mesoblastic nephroma: a study of 19 cases using immunohistochemistry and ETV6-NTRK3 fusion gene rearrangement. *Pathology*; 48(1):47–50, 2016. doi: 10.1016/j.pathol.2015.11.007.
40. Wu G, Diaz AK, Paugh BS, Rankin SL, Ju B, Li Y et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet*; 46(5):444–50, 2014. doi: 10.1038/ng.2938.
41. Hoda RS, Brogi E, Pareja F, Nanjangud G, Murray MP, Weigelt B et al. Secretory carcinoma of the breast: clinicopathologic profile of 14 cases emphasising distant metastatic potential. *Histopathology*; 75(2):213–24, 2019. doi: 10.1111/his.13879.
42. Wilson TR, Sokol ES, Trabucco SE, Newberg JY, Simmons B, Riehl T et al. Genomic characteristics and predicted ancestry of NTRK1/2/3 and ROS1 fusion-positive tumours from >165,000 pan-solid tumours. *Annals of Oncology*; 30:v161-v162, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz244.005.
43. iOMEDICO AG. Tumor Registry Advanced Renal Cell Carcinoma RCC Registry; Datenschnitt vom 15.5.2018.
44. iOMEDICO AG. Tumorregister Kolorektales Karzinom: Auswertung August 2016; Datenstand 31.3.2016.
45. Hegewisch-Becker S, Aldaoud A, Wolf T, Krammer-Steiner B, Linde H, Scheiner-Sparna R et al. Results from the prospective German TPK clinical cohort study: Treatment algorithms and survival of 1,174 patients with locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer*; 144(5):981–90, 2019. doi: 10.1002/ijc.31751.

46. Verschuer U von, Schnell R, Tessen HW, Eggert J, Binninger A, Spring L et al. Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer - final results from the prospective German TLK cohort study. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*; 112:216–24, 2017. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.07.031.
47. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast*; 34:122–30, 2017. doi: 10.1016/j.breast.2017.05.014.
48. Galsky MD, Chowdhury S, Bellmunt J, Wong Y, Recine F, Pal K et al. Treatment patterns and outcomes in "real world" patients with metastatic urothelial cancer, 2017.
49. Nadler E, Joo S, Boyd M, Black-Shinn J, Chirovsky D. Treatment patterns and outcomes among patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Future Oncol*; 15(7):739–51, 2019. doi: 10.2217/fo-2018-0572.
50. Oh WK, Cheng WY, Miao R, Vekeman F, Gauthier-Loiselle M, Duh MS et al. Real-world outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving second-line chemotherapy versus an alternative androgen receptor-targeted agent (ARTA) following early progression on a first-line ARTA in a US community oncology setting. *Urol Oncol*; 36(11):500.e1-500.e9, 2018. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.08.002.
51. F. Hoffmann-La Roche Ltd. SECTION 2.5 CLINICAL OVERVIEW: NTRK; 24.4.2023.
52. www.oncokb.org. OncoKB™. MSK's Precision Oncology Knowledge Base: An FDA-Recognized Human Genetic Variant Database*. URL: <https://www.oncokb.org/> [aufgerufen am: 02.07.2024].
53. Seebacher NA, Stacy AE, Porter GM, Merlot AM. Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies. *J Exp Clin Cancer Res*; 38(1):156, 2019. doi: 10.1186/s13046-019-1094-2.
54. PMC - Personalized Medicine Coalition. The Personalized Medicine Report: Opportunity, Challenges, and the Future. URL: http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/PMC_The_Personalized_Medicine_Report_Opportunity_Challenges_and_the_Future.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
55. Marinis F de, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: An analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*; 3(1):30–6, 2008. doi: 10.1097/JTO.0b013e31815e8b48.
56. Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, Haes HCJM de, Voest EE, Graeff A de. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: A systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*; 34(1):94–104, 2007. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.10.015.
57. Craig F, Abu-Saad Huijjer H, Benini F, Kuttner L, Wood C, Feraris PC et al. IMPaCCT: Standards pädiatrischer Palliativversorgung in Europa. *Schmerz*; 22(4):401–8, 2008. doi: 10.1007/s00482-008-0690-4.

58. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev*; 29(6):533–40, 2003.
59. PubMed. Rosen RD, Sapro A. TNM Classification. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/> [aufgerufen am: 02.07.2024].
60. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz204.
61. www.dkfz.de. dkfz. Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft. INFORM-Register. URL: <https://www.dkfz.de/de/inform/inform-register.html> [aufgerufen am: 02.07.2024].
62. Dobke J. HIT-LOGGIC Register: Prospektives multizentrisches Register für Kinder und Jugendliche mit einem niedrig-gradigen Gliom. URL: https://cccc.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc10/CCCC/3_Forschung/Klinische_Studien/HIT-LOGGIC_622073.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
63. Su D, Zhang D, Chen K, Lu J, Wu J, Cao X et al. High performance of targeted next generation sequencing on variance detection in clinical tumor specimens in comparison with current conventional methods. *J Exp Clin Cancer Res*; 36(1):121, 2017. doi: 10.1186/s13046-017-0591-4.
64. Abel HJ, Duncavage EJ. Detection of structural DNA variation from next generation sequencing data: A review of informatic approaches. *Cancer Genet*; 206(12):432–40, 2013. doi: 10.1016/j.cancergen.2013.11.002.
65. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol*; 33(1):38–46, 2020. doi: 10.1038/s41379-019-0324-7.
66. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer [aufgerufen am: 02.07.2024].
67. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
68. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf [aufgerufen am: 05.07.2024].
69. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer [aufgerufen am: 02.07.2024].
70. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Biliary Tract Cancers. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].

71. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma. URL: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
72. 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.
73. Yiallourous M, Kube S. Weichteilsarkome und seltene Weichteiltumoren (Kurzinformation). URL: https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10591/e77084/e66699/e66835/Kurzinfo_WTS03072023_ger.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
74. Panthi S, Poudel S, Khanal N, Bhandari S, Adhikari S, Khatiwada P et al. Spindle cell sarcoma: a case report of diagnostic and therapeutic quandary in a low resource setting. *J Surg Case Rep*; 2022(1):rjab612, 2022. doi: 10.1093/jscr/rjab612.
75. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020: 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 02.07.2024].
76. National Cancer Institute. Childhood Soft Tissue Sarcoma Treatment: Health Professional Version. URL: <https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/child-soft-tissue-treatment-pdq> [aufgerufen am: 02.07.2024].
77. www.uk-essen.de. Bauer S. Weichteilsarkome: Uniklinik Essen. URL: <http://www.uk-essen.de/en/tumorforschung/patienten-besucher/patientenlexikon/weichteilsarkome/> [aufgerufen am: 12.05.2020].
78. Gough NJ, Smith C, Ross JR, Riley J, Judson I. Symptom Burden, Survival and Palliative Care in Advanced Soft Tissue Sarcoma. *Sarcoma*; 2011(1):1–8, 2011. doi: 10.1155/2011/325189.
79. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Weichgewebssarkome (maligne Weichgewebstumoren) des Erwachsenen: Leitlinie, Stand April 2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@@guideline/html/index.html#ID0ERFAG> [aufgerufen am: 02.07.2024].
80. Cates JMM. The AJCC 8th Edition Staging System for Soft Tissue Sarcoma of the Extremities or Trunk: A Cohort Study of the SEER Database. *J Natl Compr Canc Netw*; 16(2):144–52, 2018. doi: 10.6004/jnccn.2017.7042.
81. Koscielniak E, Klingebiel T. S1-Leitlinie 025/007: Weichteilsarkome. URL: https://www.dgpraec.de/wp-content/uploads/2021/04/025-0071_S1_Weichteilsarkome_2017-03.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].

82. RIS. Yiallourous M, Kube S. Register und Studien der CWS-Studienzentrale. URL: https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/erkrankungen/weitere_solide_tumoren/weichgewebesarkom__tumor/register___studien/index_ger.html [aufgerufen am: 02.07.2024].
83. Orbach D, Sparber-Sauer M, Laetsch TW, Minard-Colin V, Bielack SS, Casanova M et al. Spotlight on the treatment of infantile fibrosarcoma in the era of neurotrophic tropomyosin receptor kinase inhibitors: International consensus and remaining controversies. *Eur J Cancer*; 137:183–92, 2020. doi: 10.1016/j.ejca.2020.06.028.
84. Chatwin HV, Cruz Cruz J, Green AL. Pediatric high-grade glioma: moving toward subtype-specific multimodal therapy. *FEBS J*; 288(21):6127–41, 2021. doi: 10.1111/febs.15739.
85. CrossRef. Yiallourous M. Hochmaligne Gliome. URL: https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10566/e25383/e28824/hochmaligneGliome_17092020_ger.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
86. National Cancer Institute. Childhood Astrocytomas, Other Gliomas, and Glioneuronal/Neuronal Tumors Treatment: Health Professional Version. URL: <https://www.cancer.gov/types/brain/hp/child-astrocytoma-glioma-treatment-pdq> [aufgerufen am: 02.07.2024].
87. Gonçalves FG, Alves CAPF, Vossough A. Updates in Pediatric Malignant Gliomas. *Top Magn Reson Imaging*; 29(2):83–94, 2020. doi: 10.1097/RMR.0000000000000235.
88. Gesellschaft für Neuropädiatrie, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. S1-Leitlinie 025/022: Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter: Version Juni 2024. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-022l_S1_Leitsymptome-Diagnostik-ZNS-Tumoren-Kinder-Jugendliche_2024-06.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
89. Skálová A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordóñez B et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: A hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol*; 34(5):599–608, 2010. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181d9efcc.
90. Skalova A, Michal M, Simpson RHW. Newly described salivary gland tumors. *Modern Pathology*; 30(s1):S27–S43, 2017. doi: 10.1038/modpathol.2016.167.
91. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Larotrectinib for the treatment of salivary gland cancer; 7.5.2018.
92. Kheder ES, Hong DS. Emerging Targeted Therapy for Tumors with NTRK Fusion Proteins. *Clin Cancer Res*; 24(23):5807–14, 2018. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1156.
93. Boon E, Valstar MH, Van Der Graaf, W. T. A., Bloemena E, Willems SM, Meeuwis CA et al. Clinicopathological characteristics and outcome of 31 patients with ETV6-NTRK3 fusion gene confirmed (mammary analogue) secretory carcinoma of salivary glands. *Oral oncology*; 82:29–33, 2018. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.022.

94. European Medicines Agency. Rozlytrek. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rozlytrek> [aufgerufen am: 02.07.2024].
95. 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].
96. 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].
97. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung: Langversion 2.2 – September2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OL1_S3_Palliativmedizin_2020-09_02.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
98. Balan S, Hassali MAA, Mak VSL. Two decades of off-label prescribing in children: a literature review. *World J Pediatr*; 14(6):528–40, 2018. doi: 10.1007/s12519-018-0186-y.
99. Kremer LCM, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children. *N Engl J Med*; 351(2):120–1, 2004. doi: 10.1056/NEJMp048113.
100. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*; 378(8):731–9, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.
101. DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, Turpin BK, Albert CM, Nagasubramanian R et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer*; 124(21):4241–7, 2018. doi: 10.1002/cncr.31701.
102. Desai AV, Robinson GW, Gauvain K, Basu EM, Macy ME, Maese L et al. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring NTRK, ROS1, or ALK aberrations (STARTRK-NG). *Neuro-Oncology*; 24(10):1776–89, 2022. doi: 10.1093/neuonc/noac087.
103. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *The Lancet. Oncology*; 19(5):705–14, 2018. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30119-0.
104. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet. Oncology*; 21(2):271–82, 2020. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
105. Krzakowski MJ, Lu S, Cousin S, Smit EF, Springfield C, Goto K et al. Updated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients (pts) with locally advanced/metastatic NTRK fusion-positive (NTRK -fp) solid tumors. *JCO*; 40(16_suppl):3099, 2022. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3099.

106. European Medicines Agency. Assessment report VITRAKVI: International non-proprietary name: larotrectinib Procedure No. EMEA/H/C/004919/0000; 25.7.2019.
107. European Medicines Agency. Assessment report ROZLYTREK; 20.5.2020.
108. VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004; 2006.
109. European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
110. European Reference Network, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. GPOH-LEITLINIE Rhabdomyosarkome (Version 8.0, 07/2023), AWMF-Nummer 025-007: Methodische Klassifizierung: S1. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-0071_S1_Rhabdomyosarkome_2024-03.pdf.
111. Di Wu, Chen Q, Chen X, Han F, Chen Z, Wang Y. The blood-brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. *Signal Transduct Target Ther*; 8(1):217, 2023. doi: 10.1038/s41392-023-01481-w.
112. Gambella A, Senetta R, Collemi G, Vallero SG, Monticelli M, Cofano F et al. NTRK Fusions in Central Nervous System Tumors: A Rare, but Worthy Target. *Int J Mol Sci*; 21(3), 2020. doi: 10.3390/ijms21030753.
113. Funakoshi Y, Hata N, Kuga D, Hatae R, Sangatsuda Y, Fujioka Y et al. Pediatric Glioma: An Update of Diagnosis, Biology, and Treatment. *Cancers (Basel)*; 13(4), 2021. doi: 10.3390/cancers13040758.
114. Ngouajio AL, Drejet SM, Phillips DR, Summerlin D-J, Dahl JP. A systematic review including an additional pediatric case report: Pediatric cases of mammary analogue secretory carcinoma. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*; 100:187–93, 2017. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.07.004.
115. Woo J, Seethala RR, Sirintrapun SJ. Mammary analogue secretory carcinoma of the parotid gland as a secondary malignancy in a childhood survivor of atypical teratoid rhabdoid tumor. *Head and neck pathology*; 8(2):194–7, 2014. doi: 10.1007/s12105-013-0481-9.
116. Hwang MJ, Wu PR, Chen C-M, Chen C-Y, Chen C-J. A rare malignancy of the parotid gland in a 13-year-old Taiwanese boy: case report of a mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland with molecular study. *Medical Molecular Morphology*; 47(1):57–61, 2014. doi: 10.1007/s00795-013-0051-y.
117. Bayer AG. Fachinformation VITRAKVI®: Stand: August 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023602> [aufgerufen am: 02.07.2024].
118. Roche Pharma AG. Fachinformation Alecensa®: Stand: Juni 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/021499>.

119. Tsimberidou AM, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Naing A, Fu S et al. Precision medicine: Clinical outcomes including long-term survival according to the pathway targeted and treatment period–The IMPACT study. *JCO*; 36(18_suppl):LBA2553-LBA2553, 2018. doi: 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA2553.
120. Tsimberidou A-M, Iskander NG, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Fu S et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: The MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res*; 18(22):6373–83, 2012. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1627.
121. Edsjö A, Holmquist L, Georger B, Nowak F, Gomon G, Alix-Panabières C et al. Precision cancer medicine: Concepts, current practice, and future developments. *J Intern Med*; 294(4):455–81, 2023. doi: 10.1111/joim.13709.
122. Berlanga P, Pierron G, Lacroix L, Chicard M, Adam de Beaumais T, Marchais A et al. The European MAPPYACTS Trial: Precision Medicine Program in Pediatric and Adolescent Patients with Recurrent Malignancies. *Cancer Discov*; 12(5):1266–81, 2022. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1136.
123. van Tilburg CM, Pfaff E, Pajtler KW, Langenberg KPS, Fiesel P, Jones BC et al. The Pediatric Precision Oncology INFORM Registry: Clinical Outcome and Benefit for Patients with Very High-Evidence Targets. *Cancer Discov*; 11(11):2764–79, 2021. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0094.
124. Paz-Ares L, Dziadziuszko R, Drilon A, John T, Krebs M, Demetri G et al. MA14.02 Entrectinib in Patients with ROS1-Positive NSCLC or NTRK Fusion-Positive Solid Tumors with CNS Metastases. *Journal of Thoracic Oncology*; 14(10):S305, 2019. doi: 10.1016/j.jtho.2019.08.611.
125. Siena S, Doebele RC, Shaw AT, Karapetis CS, Tan DS-W, Cho BC et al. Efficacy of entrectinib in patients (pts) with solid tumors and central nervous system (CNS) metastases: Integrated analysis from three clinical trials. *JCO*; 37, 2019. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15-suppl.3017.
126. Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, Gil-Bazo I, Russo A, Passiglia F et al. Entrectinib: A potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*; 24(11):1493–500, 2015. doi: 10.1517/13543784.2015.1096344.
127. 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.
128. 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.
129. Robert Koch-Institut. Anfrage zu epidemiologischen Kennzahlen 04.12.2018; 2018.
130. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage zur Prävalenz solider Tumore (Fallzahlen). URL:

- https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 02.07.2024].
131. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage zur Prävalenz solider Tumore (Rate). URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 02.07.2024].
132. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage zur Inzidenz solider Tumore (Fallzahlen). URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 02.07.2024].
133. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage Inzidenz Krebs, gesamt (Fallzahlen). URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 02.07.2024].
134. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage zur Inzidenz solider Tumore nach Altersgruppen (Rohe Rate). URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 02.07.2024].
135. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage zur Mortalität bei soliden Tumoren (Fallzahlen). URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 02.07.2024].
136. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage Mortalität Krebs, gesamt (Fallzahlen). URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 02.07.2024].
137. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage zur Mortalität bei soliden Tumoren nach Altersgruppen (Rohe Rate). URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 02.07.2024].
138. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage zur Mortalität bei soliden Tumoren (Altersstandardisierte Rate). URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 02.07.2024].
139. Roche Pharma AG. Technisches Dokument zur Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Entrectinib - Indikationsgebiet: NTRKf+ solide Tumoren: [Data on file]; 2024.
140. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. Joinpoint Trend Analysis Software: Statistical Methodology and Applications Branch. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/> [aufgerufen am: 02.07.2024].
141. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018: 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland

- e.V. (Hrsg). URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 02.07.2024].
142. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2035 - Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung: Stand: 16.11.2023. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=themes&levelindex=0&levelid=1701791114940&code=12#abreadcrumb>.
143. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Modern Pathology*; 32(1):147, 2019. doi: 10.1038/s41379-018-0118-3.
144. Rosen EY, Goldman DA, Hechtman JF, Benayed R, Schram AM, Cocco E et al. TRK Fusions Are Enriched in Cancers with Uncommon Histologies and the Absence of Canonical Driver Mutations. *Clinical Cancer Research*; 26(7):1624–32, 2020. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3165.
145. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Bevölkerung - Fortschreibung des Bevölkerungsstandes: Stand: 16.11.2023. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=themes&levelindex=0&levelid=1701791114940&code=12#abreadcrumb>.
146. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2022. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
147. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Stand: 16.11.2023. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&levelindex=0&levelid=1588267440758>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro***

Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Im Folgenden werden die Kosten für eine Therapie mit Entrectinib bzw. der ZVT ausschließlich für die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Altergruppe älter als 1 Monat und < 12 Jahre dargestellt.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Entrectinib	Pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre mit soliden Tumoren mit <i>NTRK</i> -Genfusion, <ul style="list-style-type: none"> • bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und • die bisher keinen <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben 	Kontinuierliche, orale Applikation von 250 mg/m ² KOF (Alter > 1 Monat) bis 400 mg 1x täglich (Alter < 12 Jahre)	365	1

	<ul style="list-style-type: none"> für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Larotrectinib	<p>Erwachsene und pädiatrische Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (<i>NTRK</i>)-Genfusion angewendet,</p> <ul style="list-style-type: none"> bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	Kontinuierliche, orale Applikation von 100 mg/m ² KOF 2x täglich, max. 2x täglich 100 mg	365	1
KOF: Körperoberfläche, mg: Milligramm, m ² : Quadratmeter, NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Entrectinib

Der in Tabelle 3-14 angegebene Behandlungsmodus für Entrectinib entspricht der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Entrectinib für die zu bewertende Indikation. Entrectinib wird als Monotherapie einmal täglich oral eingenommen und in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) und Alter dosiert. Die Dosierung von pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat bis ≤ 6 Monate beträgt 250 mg/m² KOF Entrectinib einmal täglich. Die Dosierung von pädiatrischen Patienten im Alter von > 6 Monaten bis < 12 Jahre beträgt maximal 400 mg einmal täglich entsprechend ihrer KOF (siehe empfohlene Dosierung gemäß Tabelle 1 der Fachinformation) (1).

Die Behandlungsdauer wurde auf ein Jahr normiert, da in der Fachinformation keine Angaben zu der maximalen Anzahl der Behandlungszyklen gemacht wird (1, 2).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Larotrectinib

Der in Tabelle 3-14 angegebene Behandlungsmodus für Larotrectinib entspricht der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Larotrectinib für die zu bewertende Indikation.

Larotrectinib wird zweimal täglich oral eingenommen und in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) dosiert. Die Dosierung von pädiatrischen Patienten beträgt 100 mg/m² KOF, die maximale Dosis ist auf 100 mg pro Dosis begrenzt.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Entrectinib	Pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre mit soliden Tumoren mit <i>NTRK</i> -Genfusion, <ul style="list-style-type: none"> • bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und • die bisher keinen <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	Kontinuierliche, orale Applikation von 250 mg/m ² KOF (Alter > 1 Monat) bis 400 mg 1x täglich (Alter < 12 Jahre)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Larotrectinib	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit soliden Tumoren mit einer	Kontinuierliche, orale Applikation von 100 mg/m ² KOF 2x	365

	neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion angewendet, <ul style="list-style-type: none"> • bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	täglich, max. 2x täglich 100 mg	
KOF: Körperoberfläche, mg: Milligramm, m ² : Quadratmeter, NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase			

Zu bewertendes Arzneimittel

Entrectinib

Eine Behandlung mit Entrectinib soll laut Fachinformation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden (1, 2). Folglich ergibt sich keine maximale Behandlungsdauer für Entrectinib. Im Folgenden werden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten bei einer kontinuierlichen, täglichen Verabreichung 365 Behandlungstage angenommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Larotrectinib

Laut Fachinformation soll die Behandlung mit Larotrectinib bis zur Krankheitsprogression oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt, fortgeführt werden (3). Folglich ergibt sich keine maximale Behandlungsdauer für Larotrectinib und es werden bei einer kontinuierlichen, täglichen Verabreichung 365 Behandlungstage zur Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Entrectinib	<p>Pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre mit soliden Tumoren mit <i>NTRK</i>-Genfusion,</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und • die bisher keinen <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	365	60–400 mg	36 500–146 000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Larotrectinib	<p>Erwachsene und pädiatrische Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (<i>NTRK</i>)-Genfusion angewendet,</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu 	365	24–100 mg	17 520–73 000 mg

	schwerer Morbidität führt, und			
	<ul style="list-style-type: none"> • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 			
mg: Milligramm, NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte im Folgenden sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die ZVT durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination. Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde dem Vorgehen des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch einzubeziehen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der KOF wurden die Körpermaße in den relevanten Altersgruppen aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) des RKI zugrunde gelegt (4). Auf Grundlage der darin berichteten Angaben zu Körpergröße und Körpergewicht wurde die KOF anhand der Formel nach Du Bois berechnet (5). Zur Berechnung der Untergrenze bzw. Obergrenze des Jahresdurchschnittsverbrauchs wurde im Folgenden der Median der Körpergröße und Körpergewicht von Mädchen im Alter von 1 Monat bzw. 11,5 Jahren verwendet. Hierfür wurden bewusst die Körpermaße von Mädchen herangezogen, da diese im Vergleich zu den Körpermaßen von Jungen in den jeweiligen Altersgruppen die Untergrenze bzw. Obergrenze abbildet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Entrectinib

Laut Fachinformation wird Entrectinib in Abhängigkeit von der KOF und Alter dosiert. Die Dosierung von pädiatrischen Patienten älter als > 1 Monat bis ≤ 6 Monate beträgt 250 mg/m², auf den nächstgelegenen 10-mg-Schritt auf- oder abgerundet. Bei einer medianen Körpergröße von 54,94 cm und einem medianen Körpergewicht von 4,20 kg ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 0,24 m² für Kinder im Alter von > 1 Monat. Als Untergrenze ergibt sich hieraus entsprechend ein Verbrauch von 60 mg pro Gabe. Zur bedarfsgerechten Dosierung wird gemäß Fachinformation aus dem Inhalt einer Hartkapsel eine Suspension in vorgeschriebener Zielkonzentration zubereitet und entsprechend der gewünschten Dosis ein abgemessenes Volumen entnommen. Da die Suspension, die innerhalb von 2 Stunden nicht verbraucht wird, nicht weiterverwendet werden kann, wird entsprechend mit Verwurf gerechnet. Hieraus ergibt sich ein Verbrauch von täglich einer Hartkapsel Entrectinib à 100 mg und entsprechend ein Jahresverbrauch von 365 Hartkapseln bzw. 36 500 mg Entrectinib pro Patient.

Für die Berechnung der Obergrenze kann bei einer medianen Körpergröße von 151,04 cm und einem medianen Körpergewicht von 42,05 kg eine durchschnittliche KOF von 1,34 m² für Kinder im Alter von 11,5 Jahren angenommen werden. Die Dosierung von Entrectinib für pädiatrische Patienten im Alter von > 6 Monaten bei einer KOF zwischen 1,11–1,50 m² beträgt 400 mg einmal täglich. Folglich stellt ein Verbrauch von 400 mg pro Gabe die Obergrenze dar. Hieraus ergibt sich ein Verbrauch von täglich zwei Hartkapseln Entrectinib à 200 mg und entsprechend ein Jahresverbrauch von 730 Hartkapseln bzw. 146 000 mg Entrectinib pro Patient.

Bei pädiatrischen Patienten bis ca. 6 Jahre, die Schwierigkeiten haben oder nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, aber weiche Nahrung schlucken können, kann die Anwendung alternativ in Form eines Granulats erfolgen (2). Das Granulat wurde als kindgerechte Darreichungsform im Rahmen des pädiatrischen Investigationsplans entwickelt und ist in Beuteln à 50 mg Entrectinib verfügbar (6–8).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Larotrectinib

Larotrectinib wird zweimal täglich oral eingenommen und in Abhängigkeit von der KOF dosiert. Die Dosierung von pädiatrischen Patienten beträgt 100 mg/m² KOF, die maximale Dosis ist auf 100 mg pro Dosis begrenzt. Bei einer durchschnittlichen KOF von 0,24 m² für Kinder im Alter von 1 Monat ergibt sich als Untergrenze ein Verbrauch von 24 mg pro Gabe. Larotrectinib ist in Form von Hartkapseln (à 25 mg oder 100 mg) und als Lösung in einer Konzentration von 20 mg/ml verfügbar. Für die Dosierung von 24 mg wird die Lösung als zweckmäßige Arzneiform angenommen. Bei gegebener Konzentration ergibt sich ein Verbrauch von 1,2 ml pro Gabe und ein Jahresverbrauch von 17 520 mg (entspricht 876 ml). Da die Haltbarkeit nach Anbruch einer Flasche nur 10 Tage beträgt, müssen rechnerisch für den Jahresverbrauch 36,5 Flaschen veranschlagt werden. Dies entspricht der Untergrenze.

Für die Berechnung der Obergrenze stellen Larotrectinib-Hartkapseln à 100 mg die zweckmäßige Arzneiform und Wirkstärke dar. Bei einer Dosierung von zweimal täglich 100 mg ergibt sich entsprechend ein Verbrauch von einer Hartkapsel à 100 mg pro Gabe und ein Jahresverbrauch von 730 Hartkapseln à 100 mg bzw. 73 000 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach

Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Entrectinib	976,04 € (ROZLYTREK 100 mg Hartkapseln, 30 Stück)	920,63 € (2,00 € ¹⁾ ; 53,41 € ²⁾
	5.669,16 € (ROZLYTREK 200 mg Hartkapseln, 90 Stück)	5.346,69 € (2,00 € ¹⁾ ; 320,47 € ²⁾
	1.361,92 € (ROZLYTREK 50 mg filmüberzogenes Granulat im Beutel, 42 Stück)	1.285,14 € (2,00 € ¹⁾ ; 74,78 € ²⁾
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Larotrectinib	1.972,88 € (VITRAKVI 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen, 2 Flaschen à 50 ml)	1.861,50 € (2,00 € ¹⁾ ; 109,38 € ²⁾
	5.420,30 € (VITRAKVI 100 mg Hartkapseln, 56 Stück)	5.112,04 € (2,00 € ¹⁾ ; 306,26 € ²⁾
¹⁾ Rabatt nach §130 SGB V ²⁾ Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Abs. 1 SGB V mg: Milligramm, ml: Milliliter		

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

Zur Berechnung der effektiven Kosten für die GKV wurden vom Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §130 SGB V (Abs.1) und §130a SGB V (Abs.1 und 1a) abgezogen: Der Apothekenrabatt beträgt für das Jahr 2024 2,00 € (§130 SGB V Abs.1), der gesetzliche Abschlag des Herstellers beläuft sich für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel auf 7 % des Herstellerabgabepreises (§130a SGB V Abs.1 und 1a). Zuzahlungen der Patienten wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (9) und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (10) nicht berücksichtigt.

Die Kosten für das Arzneimittel berechnen sich demnach wie folgt:

$$\text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (2,00 €)} - \text{weitere gesetzlich vorgeschriebene Rabatte}$$

Alle angegebenen Preise und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte spiegeln den aktuellen Stand gemäß Lauer-Taxe vom 01.05.2024 wider bzw wurden - im Fall des Granulats - gemäß Herstellerangaben gelistet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nicht zutreffend				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

„Kann“-Optionen bezüglich bestimmter Begleitmedikationen und Untersuchungen in den Fachinformationen, die somit nicht die zwingend durchzuführen sind, wurden nicht für die Berechnung berücksichtigt, um eine bessere Vergleichbarkeit der zusätzlichen GKV-Leistungen zu erreichen (1, 2). Somit ergeben sich weder für die Behandlung mit Entrectinib noch für die ZVT zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Nicht zutreffend				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Entrectinib	Pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre mit soliden Tumoren mit <i>NTRK</i> -Genfusion, <ul style="list-style-type: none"> • bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt 	11.201,00–43.367,60 € ^{a,b}	-	-	11.201,00–43.367,60 € ^{a,b}

	<p>oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und</p> <ul style="list-style-type: none"> • die bisher keinen <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Larotrectinib	<p>Erwachsene und pädiatrische Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (<i>NTRK</i>)-Genfusion angewendet,</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	33.972,38– 66.639,09 € ^b	-	-	33.972,38– 66.639,09 € ^b
<p>a: 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.</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 RKI (4)</p> <p>mg: Milligramm, <i>NTRK</i>: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der GKV-Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren als Gesamtpopulation, für welche Entrectinib eingesetzt werden kann, wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 318–603 Patienten geschätzt. Die der diesem Dossier zugrundeliegende Zulassungserweiterung (Zielpopulation) bezieht sich auf pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre. Die Zahl der GKV-Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre beträgt schätzungsweise zwei Patienten.

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

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

Abgesehen von der Herausforderung im Bereich der Diagnostik, muss auch ein histologieübergreifenden Behandlungskonzepts etabliert werden.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation liegen für Entrectinib neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Darreichungsform keine weiteren Kontraindikationen vor (1, 2).

Therapieabbrüche

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch einen Teil der Behandlung erhalten haben.

Aufteilung ambulant/stationär

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Entrectinib überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird. Die Applikation erfolgt v. a. in oraler Form und die Patienten benötigen in der Regel keine stationäre Versorgung.

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

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der genannten Faktoren ist davon auszugehen, dass der Versorgungsanteil geringer ausfallen wird, als in Abschnitt 3.2.3 angegeben. Dies hat zur Folge, dass auch die Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt für Entrectinib von den Angaben in Abschnitt 3.3.5 geringer werden. Die Dynamik in der Therapie NTRKf+ solider Tumoren und den beschriebenen Faktoren hat zur Folge, dass Quellen zu den einzelnen Parametern nicht verfügbar bzw. schnell überholt sind und keine fundierte Aussage für die zukünftige Versorgungssituation mit Entrectinib gemacht werden kann.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zu den jeweiligen Dosierungen wurden der entsprechenden Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service (www.fachinfo.de) bzw. auf der Homepage der einzelnen Hersteller zu finden sind.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs bei Dosierungen in Abhängigkeit von der KOF wurden die Körpermaße in den relevanten Altersgruppen aus KiGGS Studie des RKI zugrunde gelegt (4). Auf Grundlage der darin berichteten Angaben zu Körpergröße und Körpergewicht wurde die KOF anhand der Formel nach Du Bois berechnet (5).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 01.05.2024) berechnet. Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß §130 und §130a SGB V, mit Ausnahme der in §130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (11). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 01.05.2024 gelistete Wert zu Grunde gelegt (2,00 €).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet (12).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Zur Darstellung des Versorgungsanteils von Entrectinib wurden Angaben aus den Fachinformationen von Entrectinib herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Rozlytrek®100 mg / 200 mg Hartkapseln: Stand: Juni 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022855> [aufgerufen am: 02.07.2024].
2. 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].

3. Bayer AG. Fachinformation VITRAKVI®: Stand: August 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023602> [aufgerufen am: 02.07.2024].
4. Robert Koch-Institut. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3254/28jWMa04ZjppM.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [aufgerufen am: 02.07.2024].
5. Du Bois D, Du Bois EF. A Formula to Estimate the Approximate Surface-Area If Height and Weight Be Known. Archives of Internal Medicine; 17:863–71, 1916.
6. European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
7. Meltzer EO, Welch MJ, Ostrom NK. Pill swallowing ability and training in children 6 to 11 years of age. Clin Pediatr (Phila); 45(8):725–33, 2006. doi: 10.1177/0009922806292786.
8. Bracken L, McDonough E, Ashleigh S, Wilson F, Shakeshaft J, Ohia U et al. Can children swallow tablets? Outcome data from a feasibility study to assess the acceptability of different-sized placebo tablets in children (creating acceptable tablets (CAT)). BMJ Open; 10(10):e036508, 2020. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036508.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Köln; 2023.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Stand 20.02.2024; 2024.
11. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 22. März 2019 (BGBl. I S. 350) geändert worden ist. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/SGB_5.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
12. Roche Pharma AG. Herleitung der Therapiekosten für Entrectinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie: [Data on file]; 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller

Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem deutschen European Public Assessment Report – Product Information (EPAR-PI) Anhang I (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) bzw. der Fachinformationen zu Rozlytrek[®] entnommen (1–3). Dabei wurden die Abschnitte 4.2–4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Diagnostik

NTRK-Genfusions-positive solide Tumoren

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

Dosierung

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.

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 3-3-22). 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 3-3-22).

Tabelle 3-3-22 Empfohlene Dosierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von > 6 Monaten (Hartkapseln)

Körperoberfläche (KOF)*	Einmal tägliche Dosis
$\leq 0,42 \text{ m}^2$	250 mg/m ² **
0,43 m ² –0,50 m ²	100 mg (2 Beutel)
0,51 m ² –0,80 m ²	200 mg (4 Beutel)
0,81 m ² –1,10 m ²	300 mg (6 Beutel)
1,11 m ² –1,50 m ²	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/m² 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 \leq 6 Monaten

Die empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten im Alter von > 1 Monat bis \leq 6 Monaten beträgt 250 mg/m² 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 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 3-24) oder basierend auf der Beurteilung des verschreibenden Arztes hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit für den Patienten, kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion oder einen Behandlungsabbruch mit Rozlytrek erforderlich machen.

Erwachsene

Bei Erwachsenen kann die Dosis von Rozlytrek bis zu zweimal reduziert werden, abhängig von der Verträglichkeit (siehe Tabelle 3-23). 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 3-23).

Tabelle 3-23 Dosisreduktionsschema für erwachsene und pädiatrische Patienten

Anfangsdosis einmal täglich	Erste Dosisreduktion	Zweite Dosisreduktion	Bei Patienten, die Rozlytrek nach zwei Dosisreduktionen nicht vertragen, ist
250 mg/m ² **	Reduktion der einmal täglichen Dosis auf	Reduktion der einmal täglichen Dosis auf ein	

	zwei Drittel der Anfangsdosis*	Drittel der Anfangsdosis*	die Behandlung mit Rozlytrek dauerhaft abubrechen.
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 Dosissschritte 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 3-24 dargestellt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Tabelle 3-24 Empfohlene Dosisanpassungen von Rozlytrek bei Nebenwirkungen für erwachsene und pädiatrische Patienten

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

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

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

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
Andere klinisch relevante Nebenwirkungen	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> • Rozlytrek unterbrechen bis die Nebenwirkung abklingt oder eine Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand eintritt • Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt • Dauerhaftes Absetzen in Erwägung ziehen, falls ein Abklingen der Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen auftritt • Rozlytrek dauerhaft absetzen bei wiederkehrenden Ereignissen von Grad 4
* 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 3-24).

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).

Kognitive Störungen

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

Basierend auf der Schwere der kognitiven Störungen ist die Behandlung mit Rozlytrek wie in Tabelle 3-24 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 3-24 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

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 3-24 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 3-24 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.

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, Rosuvastatin, Repaglinid 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.

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 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 3-25). Berühren Sie während der Zubereitung der oralen Suspension nicht Ihre Augen, Nase oder Ihren Mund.

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 3-25 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 3-25: Zubereitung von Rozlytrek Kapseln als Suspension zum Einnehmen

Verordnete Dosis von Rozlytrek, die zu verabreichen ist	Anzahl der benötigten 100-mg- oder 200-mg-Kapseln	Menge an Wasser oder Milch, die mit dem Inhalt der Kapsel(n) vermischt werden muss, um die Suspension herzustellen	Menge der Suspension, die entnommen werden muss, um die verordnete Dosis zu erhalten
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
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 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.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus Annex II B und II C ergeben sich die folgende Anforderungen (2):

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic safety update reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

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

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende “Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang II D-E genannt (2):

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-26: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (Post-authorisation efficacy study [PAES]): Um die Wirksamkeit von Entrectinib bei Patienten mit einer ZNS-Erkrankung zu Behandlungsbeginn weiter zu charakterisieren, muss der der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine randomisierte, kontrollierte Studie im Vergleich zu Crizotinib bei der Behandlung von naiven ROS1-NSCLC-Patienten durchführen und die Ergebnisse vorlegen. Der primäre Endpunkt wird PFS in der Subgruppe von Patienten mit ZNS-Metastasen zu Behandlungsbeginn sein. Der klinische Studienbericht ist einzureichen bis:	31.Dezember 2027

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der MAH innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Tabelle 3-27: Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ – Maßnahmen

Beschreibung	Fällig am
<p>Um die histologieunabhängige Wirksamkeit von Entrectinib bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten weiter zu bestätigen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine gepoolte Analyse einer größeren Anzahl an <i>NTRK</i>-fusionspositiven Patienten aus den laufenden Studien STARTRK-2, STARTRK-NG und jeder zusätzlichen klinischen Studie, die nach einem vereinbarten Protokoll durchgeführt wird, einreichen.</p> <p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Ergebnisse einer Interims-Sicherheits- und Wirksamkeitsanalyse der hinsichtlich Wirksamkeit auswertbaren erwachsenen und pädiatrischen <i>NTRK</i>-Patienten einschließlich Jugendlichen, die gemäß integriertem statistischem Analysenplan verfügbar sind, einreichen.</p>	31. März 2027
<p>Um den Einfluss des Vorhandenseins/Nichtvorhandenseins anderer molekularer Veränderungen auf die Wirksamkeit von Entrectinib weiter zu untersuchen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der genomischen Profilierung des Tumors aus Plasma und/oder Gewebe, wenn möglich zu Behandlungsbeginn und bei Progression, zusammen mit den klinischen Ergebnissen pro Tumorphistologie für die Patienten aus der aktualisierten gepoolten Analyse vorlegen.</p>	31. März 2027

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-28: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Frakturen	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <p>Fachinformation:</p> <p>Die Fachinformation enthält Empfehlungen bezüglich Risikomanagement: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Frakturen)</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Das Risiko für Frakturen wird weiterhin kontinuierlich durch integrierte Sicherheitsanalysen auf Basis von PAES (Post-Authorisation Efficacy Studies; Wirksamkeitsstudien nach Zulassung) evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GO40782 [STARTRK-2] • CO40778 [STARTRK-NG] • BO41932 [TAPISTRY]
Kongestive Herzinsuffizienz	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <p>Fachinformation:</p> <p>Die Fachinformation enthält Empfehlungen bezüglich Risikomanagement: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung (Dosisanpassungen)</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (kongestive Herzinsuffizienz)</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Das Risiko wird weiterhin kontinuierlich in den PAES evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GO40782 [STARTRK-2] • CO40778 [STARTRK-NG] • BO41932 [TAPISTRY]

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
QT-Zeit-Verlängerung	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <p>Fachinformation:</p> <p>Die Fachinformation enthält Empfehlungen bezüglich Risikomanagement:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung (Dosisanpassungen)</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (QT-Zeit-Verlängerung)</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Das Risiko wird weiterhin kontinuierlich in den PAES evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GO40782 [STARTRK-2] • CO40778 [STARTRK-NG] • BO41932 [TAPISTRY]
Neurologische Entwicklungsstörungen in pädiatrischen Patienten	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <p>Fachinformation:</p> <p>Die Fachinformation enthält Empfehlungen bezüglich Risikomanagement, falls eine Entwicklung von neurokognitiven Veränderungen vorliegt:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung (Dosisanpassungen)</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Kognitive Störungen)</p> <p>Abschnitt 5.3 Präklinische Daten</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Das Risiko wird weiterhin kontinuierlich in der PAES evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CO40778 [STARTRK-NG] • BO41932 [TAPISTRY]

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>zur Sicherheit (Vorhandene Informationen zu Tierstudien stammen aus Toxikologiestudien in juvenilen Ratten)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Keine</p>	
Schwere neurologische Reaktionen	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <p>Fachinformation:</p> <p>Die Fachinformation enthält Empfehlungen bezüglich Risikomanagement:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung (Dosisanpassungen)</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Kognitive Störungen)</p> <p>Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Das Risiko wird weiterhin kontinuierlich in den PAES evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GO40782 [STARTRK-2] • CO40778 [STARTRK-NG] • BO41932 [TAPISTRY]
Sicherheit bei Langzeitanwendung	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Das Risiko wird weiterhin kontinuierlich in den PAES evaluiert: <ul style="list-style-type: none"> • GO40782 [STARTRK-2] • CO40778 [STARTRK-NG] • BO41932 [TAPISTRY]
PAES: Post authorization efficacy study		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: EPAR Product Information (deutsch), Risk-Management-Plan und die Fachinformationen von Rozlytrek (1–4).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Rozlytrek®100 mg / 200 mg Hartkapseln: Stand: Juni 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022855> [aufgerufen am: 02.07.2024].
2. Roche Registration GmbH. EPAR PI (Deutsch): Entrectinib (ROZLYTREK). URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_de.pdf [aufgerufen am: 05.07.2024].
3. 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].
4. F. Hoffman-La Roche Ltd. EU RISK MANAGEMENT PLAN FOR ROZLYTREK/ENTRECTINIB: Version 5.2. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/rozlytrek-epar-risk-management-plan_en.pdf [aufgerufen am: 05.07.2024].

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-29 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die

Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend.		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformationen haben den Stand vom Juni 2024 (1, 2).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-29, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-29 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. 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].
2. 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].