

# NUB Antrag 2021 / 2022

## Entrectinib

**Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?**

Dieser Antrag wurde durch die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. vorformuliert.

### 1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Entrectinib

### 1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Rozlytrek®

**1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?**

Ja  Nein ankreuzen

**1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2021 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?**

Ja  Nein ankreuzen

### 1.5 Beschreibung der neuen Methode

Wirkweise:

Entrectinib ist ein potenter Inhibitor der Rezeptor-Tyrosinkinase TRKA, TRKB und TRKC (codiert jeweils von den neutrophen Tyrosinrezeptorkinase [NTRK]-Genen NTRK1, NTRK2 bzw. NTRK3) und der proto-onkogenen Tyrosin-Proteinkinase ROS (ROS1; codiert vom ROS1-Gen). Der aktive Hauptmetabolit von Entrectinib, M5, zeigte in vitro vergleichbare Potenz und Aktivität.

Fusionsproteine - beispielsweise in TRK-, ROS1- oder ALK-Kinase-Domänen - haben tumorigenes Potenzial durch Hyperaktivierung der nachgelagerten Signalwege, die zu einer unkontrollierten Zellproliferation führt. Entrectinib ist ein potenter Inhibitor der TRK- und ROS1-Kinasen, der zur Inhibierung der nachgelagerten Signalwege und somit der Zellproliferation und der Induktion der Apoptose der Tumorzellen führt. Entrectinib zeigt eine potente Inhibierung von Krebszelllinien, die NTRK- und ROS1- Fusionsgene enthalten, unabhängig von der Tumorart. Entrectinib zeigt in NTRK- und ROS1-fusionspositiven Tumormodellen eine antitumorale Wirkung, die bei multiplen Tumorarten zur Tumorregression führt, darunter Sarkome, Kopf- und Halskarzinome, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), kolorektales Karzinom (CRC), akute myeloische Leukämie (AML) und Gliome.

Evidenzlage:

Die Effektivität von Entrectinib bei Erwachsenen wird in den Phase-I- und -II-Studien STARTRK-1, STARTRK-2 und ALKA-372-001 untersucht. Die Ergebnisse zweier integrierter Analysen zu diesen Studien waren entscheidend für die Zulassung von Entrectinib: In diesen wurden jeweils die Daten von Patienten mit ROS1-Fusions-positivem NSCLC und die der Patienten mit NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren ausgewertet. Zulassungsrelevant waren zudem die Ergebnisse der Studie STARTRK-NG, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Entrectinib bei pädiatrischen Patienten untersucht wird.

Die Daten zeigen, dass Entrectinib sowohl systemisch als auch im ZNS wirksam ist – unabhängig von der zugrunde liegenden Genfusion, vom ZNS-Status und Alter der Patienten.

Bei ROS1-Fusions-positiven NSCLC-Patienten führt Entrectinib zu einer objektiven Ansprechrate von 67,1 %, wovon 8,7 % der Patienten eine Komplettremission hatten. 63 % der Patienten sprachen mindestens ein Jahr auf die Therapie an. Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von  $\geq 12$  Monaten überlebten median 16,8 Monate.

NUB-Musteranfrage Entrectinib

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

Seite 1 von 4

Version DGHO NUB Antrag 22-45 Entrectinib Stand 2021-09-20 final

# NUB Antrag 2021 / 2022

## Entrectinib

Die ORR bei den Patienten mit NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren betrug 63,5 % – bei einer medianen Ansprechdauer von 12,9 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 23,9 Monaten, wovon sie median 11,2 Monate progressionsfrei überlebten.

Auch pädiatrische Patienten mit einer NTRK-, ROS1- oder ALK-Genfusion sprachen in hohem Maß auf Entrectinib an: Die ORR lag bei 86 %, wovon bei 58,3 % eine CR beobachtet wurde.

### Wirksamkeit im ZNS

Bei den Patienten mit NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren betrug die ZNS-ORR 50 %, wovon die Hälfte eine CR erreichten. 33 Von den Patienten mit ROS1-Fusions-positivem NSCLC und ZNS-Metastasen sprachen 79,2 %, davon 12,5 % mit CR, im ZNS an.

Zudem kann Entrectinib bei ROS1-Fusions-positiven NSCLC-Patienten ohne ZNS-Metastasen die Zeit bis zur ZNS-Progression hinauszögern. Dies deutet darauf hin, dass Entrectinib einen protektiven Effekt auf die Entstehung von ZNS-Metastasen haben könnte – ähnlich wie Alectinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-Fusions-positivem NSCLC.

### Dosierung:

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

Kinder und Jugendliche: Die empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren beträgt 300 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) Entrectinib einmal täglich.

### 1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

[hier ankreuzen: Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar]

### 1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren

Aufgrund des erstmaligen NUB-Status 1 im Jahr 2021 ist für 2022 mit einem spezifischen Kode in Kapitel 6 des OPS-Katalogs auszugehen.

### 2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Entrectinib als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

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

Entrectinib als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1- positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

(Quelle: Fachinformation, Stand August 2021)

### 2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Bei ROS1-positiven Patienten mit NSCLC kann eine Therapie mit Crizotinib abgelöst werden.

Für Patienten mit NTRK-positiven soliden Tumoren wurde am 19.09.2019 Larotrectinib zugelassen.

### 2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

# NUB Antrag 2021 / 2022

## Entrectinib

---

Entrectinib ist ein neues Medikament, das seit Juli 2020 zugelassen ist. Entrectinib ist ein systemisch und im ZNS aktiver, wirksamer und selektiver Inhibitor von TRK und ROS1 und wirkt unabhängig von Alter und Tumorlokalisation bei Patienten mit und ohne Hirnmetastasen.  
In den Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntg für 2021 erhielt Entrectinib Status 1 (Position 76).

### 2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen keine Aussagen gemacht werden.

### 3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Juli 2020

### 3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

31. Juli 2020

### 3.3 Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

[bitte ergänzen]

### 3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?

Mit Hinblick auf die Indikation und den therapeutischen Bedarf schätzen wir, dass Entrectinib in ca. 80 Kliniken in Deutschland benötigt wird. Für das Jahr 2021 hatten deutschlandweit 279 Krankenhäuser einen Antrag gemäß § 6 Abs. 2 KHEntg beim InEK gestellt.

### 3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2020 oder in 2021 mit dieser Methode behandelt?

In 2020

[bitte ergänzen]

In 2021

[bitte ergänzen]

### 3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2022 mit dieser Methode zu behandeln?

[bitte ergänzen]

### 4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?

Sachkosten:

Durch die Gabe von Entrectinib entstehen Zusatzkosten für die zu verabreichende Therapie, die aufgrund der täglichen Gabe je nach Dauer des Falles sowie zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten stark variieren kann.

Eine Packung Entrectinib mit 90 Hartkapseln je 200 mg kostet in der öffentlichen Apotheke 9.740,41 €. Eine Packung Entrectinib mit 30 Hartkapseln je 100 mg kostet in der öffentlichen Apotheke 1.671,22 €.

Gemäß der zugelassenen Dosierung bei Erwachsenen – 600 mg pro Tag können für einen durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt von sieben Tagen Kosten i. H. v. ca. 2.275 €/Fall entstehen. Gemäß der zugelassenen Dosierung bei Kindern – 300 mg pro Tag können für einen durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt von sieben Tagen Kosten i. H. v. ca. 1.140 €/Fall entstehen.

Personalkosten:

# NUB Antrag 2021 / 2022

## Entrectinib

---

Keine relevanten Kosten bei Personal auf Station und Apotheke, da orale Einnahme.

Da das Medikament eine orale Dauertherapie ist, geschieht es nicht so häufig, dass ein Patient für diese orale Gabe aufgenommen wird und somit in die organspezifische DRG gruppiert wird. Höchstwahrscheinlich kommt es sehr viel häufiger vor, dass der Patient wegen einer anderen Erkrankung aufgenommen wird und diese Medikation als seine Dauermedikation auch bei anderen med. Problemen erhält. Die Kosten für dieses Medikament werden daher in allen DRG vorkommen können.

### **4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?**

E71

### **4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?**

Entrectinib erhielt am 31.07.2020 die Zulassung in Europa.

Für das Datenjahr 2020 sollten daher aus den Kalkulationshäusern erste Kostendaten für den Einsatz vorliegen. Wir vermuten, dass die Stichprobe jedoch zu klein war, als dass genügend Kosten- und Leistungsdaten aus den Krankenhäusern vorliegen, um damit eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2022 zu ermöglichen.

Die zusätzlichen Kosten für eine Behandlung mit Entrectinib werden in aller Regel höher als 1.000 € sein und würden sich bei erwachsenen Patienten auf ca. 2.275 €/Fall (Beispielrechnung oben) belaufen. Diese Kosten würden die Standardabweichung der Kosten in E71A übersteigen. In DRGs geringerer Fallschwere, z. B. E71C wird die Standardabweichung der Kosten um das Mehrfache überstiegen (Quelle: Vgl. InEK- aG-DRG-Reportbrowser 2021).

Erschwerend kommt hinzu, dass die Methode auch von der Tumorlokalisation unabhängig eingesetzt werden kann.

Aufgrund der hohen Kosten des Medikaments kommt es daher zu einer Unterfinanzierung in der/den betroffenen DRG.

Vergleichbare TKI haben NUB-Status 1 oder sind als ZE abgebildet. Auch Entrectinib hatte 2021 bereits NUB-Status 1.