

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. Dezember 2020

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

**Entrectinib
bei soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion**

veröffentlicht am 1. Dezember 2020

Vorgangsnummer 2020-09-01-D-559

IQWiG Bericht Nr. 1007

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Entrectinib (Rozlytrek®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Entrectinib (Rozlytrek®) ist das zweite Verfahren in einer Indikation, die primär durch eine molekulare Alteration in den Tumorzellen bestimmt wird. Entrectinib wird als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und von pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren und Nachweis einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (*NTRK*)-Genfusion eingesetzt. Es ist zugelassen bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen und wenn bisher kein *NTRK*-Inhibitor eingesetzt wurde. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Als ZVT sehen wir „bestverfügbare Therapie“ und nicht „Best Supportive Care“. Die Entscheidung über die bestverfügbare Behandlung orientiert sich an den individuellen Therapiezielen des Patienten und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist STARKTRK-2 *NTRK* EE, eine offene, internationale, multi-zentrische Phase-2-Basket-Studie. Das Patientenkollektiv ist sehr heterogen in Bezug auf Alter, Tumorlokalisation, Histologie, Vortherapie u. a.
- Entrectinib führt bei 60% der Patienten zu einer Remission. Remissionsraten sind in den verschiedenen Tumorlokalisationen unterschiedlich. Sie sind durchgehend sehr hoch bei Malignomen mit hoher Prävalenz an *NTRK*-Genfusionen, aber auch bei anderen Erkrankungen wie NSCLC oder Weichgewebstumoren (Sarkomen).
- Die Remissionen sind nachhaltig, der Median der Gesamtüberlebenszeit liegt bei 24 Monaten.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Entrectinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Entrectinib ist eine neue, wirksame Therapieoption für Tumorpatienten mit nachgewiesenen *NTRK*-Genfusionen in den Tumorzellen. Die Ansprechraten sind hoch, die Wirkung tritt schnell ein. Allerdings ist die Datenlage noch lückenhaft, bedingt durch die Seltenheit dieser Aberrationen, ihre Heterogenität mit Auftreten in unterschiedlichen Tumorentitäten mit unterschiedlich aggressiver Biologie und durch die kurze Nachbeobachtungszeit der Zulassungsstudien. Die vergleichende Bewertung erfolgt auf der Basis von Daten, die im Kontext von Organbezug und Histologie erhoben wurden.

Ein Vergleich mit Larotrectinib ist beim Fehlen direkt vergleichender Daten schwierig. Die Wirksamkeit erscheint ähnlich, das Nebenwirkungsspektrum ist unterschiedlich.

Wir bedanken uns für die hohe Datentransparenz mit einem Dossier im Gesamtumfang >30.000 Seiten.

2. Einleitung

Voraussetzung für den Einsatz eines NTRK-Inhibitors ist der Nachweis einer *NTRK*-Genfusion. Anders als in der FDA-Zulassung müssen in der EU-Zulassung keine bekannten, erworbenen Resistenzmutationen ausgeschlossen werden. Die Durchführung der molekularbiologischen Analysen muss in die weiteren Schritte der Diagnostik integriert sein. Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben Anfang 2019 in einem Positionspapier die verschiedenen Schritte eines integrativen Ansatzes molekularer Diagnostik beschrieben und Anfang 2020 auf das Vorgehen in Bezug auf *NTRK*-Genfusionen angepasst [1, 2]. Aus diagnostischer, aber auch aus pathophysiologischer und klinischer Sicht können zwei Krankheitsgruppen unterschieden werden:

- Malignome mit Nachweis von *ETV6-NTRK3* (hohe Prävalenz von NTRK-Fusionen); hierzu gehören
 - infantiles Fibrosarkom [3]
 - kongenitales mesoblastisches Nephrom, insbesondere vom zellulären Subtyp [3]
 - sekretorisches Mammakarzinom [4, 5]
 - sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (ehemals Mammary Analogue Secretory Carcinoma, MASC) [6, 7]

- Malignome mit Nachweis anderer NTRK-Genfusionen (niedrige Prävalenz von NTRK-Fusionen); die erste Genfusion *TPM3-NTRK1* wurde bereits 1982 beim kolorektalen Karzinom publiziert [9]. Bei vielen anderen Malignomen wurden Fusionen der drei Kinasen (NTRK1, NTRK2 und NTRK3) mit unterschiedlichen Partnergenen gefunden, bisher wurden über 25 Fusionspartner identifiziert [10 - 12].

Während das genomische Profil sehr heterogen ist, ist der dadurch induzierte biochemische Prozess homogener. Die Genfusionen führen zur konstitutiven Aktivierung oder Phosphorylierung der Kinasedomäne von *NTRK* und damit zur Stimulation von Signalübertragungswegen der Zellproliferation und des Überlebens [9].

3. Stand des Wissens

Entrectinib ist der zweite zugelassene Inhibitor von NTRK. Die Zulassung von Entrectinib für Patienten mit NTRK-Genfusionen erfolgte auf der Basis der Auswertung von Wirksamkeit und Sicherheit von 74 Patienten aus einer fortlaufenden Phase-II-Basket-Studie. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Ansprechraten und Ansprechdauer bei Einsatz von Entrectinib [Dossier]

Tumortyp	N ¹	ORR ²	DOR ³	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵
Speicheldrüsenkarzinom (sekretorisch, MASC)	12	91,7	n.e. ⁶	n.e.	n.e.
NSCLC	12	66,7	n.e.	14,85	14,85
Weichteilsarkom ⁷	11	54,5	9,30	10,64	16,95
Kolorektales Karzinom	6				
Mammakarzinom (sekretorisch)	4				
Schilddrüsenkarzinom (papillär)	4				
Neuroendokriner Tumor	4				
Pankreaskarzinom	3				
Schilddrüsenkarzinom (andere)	3				
Mammakarzinom (nichtsekretorisch)	2				

Gastrointestinaler Stromatumor	2				
Cholangiokarzinom	1				
Gastrointestinalkarzinom (andere)	1				
Endometriumkarzinom	1				
Ovariakarzinom	1				
Neuroblastom	1				
Zervikales Adenosarkom	1				
Chondrosarkom (entdifferenziert)	1				
Sarkom der follikulären dendritischen Zellen	1				
Alle	71	60,6	12,91	11,24	23,92

¹ N – Anzahl der Patienten;

² ORR – Ansprechrate (Overall Response Rate) in %;

³ DOR – Remissionsdauer (Duration Of Response), in Monaten;

⁴ PFÜ – progressionsfreie Überlebensrate, in Monaten;

⁵ ÜLZ – mediane Überlebenszeit, in Monaten;

⁶ n. e. – nicht erreicht;

Entrectinib ist ein ATP-kompetitiver Tyrosinkinase-Inhibitor. Entrectinib wurde von der FDA im August 2019 und für die EU im September 2020 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Entrectinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Best Supportive Care oder eine wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führende chirurgische Resektion festgelegt. Als übergeordnetes Konzept ist „bestverfügbare Behandlung“ eine angemessene Vergleichstherapie. Dabei orientiert sich die Entscheidung über die bestverfügbare Behandlung an den individuellen Therapiezielen des Patienten und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen. Die vergleichende Bewertung erfolgt auf der Basis von Daten, die im Kontext von Organbezug und Histologie erhoben wurden.

Wir halten die „bestverfügbare Therapie“ für eine angemessene ZVT. Dabei kann der Einsatz von Entrectinib auch eine Alternative zu einer systemischen Therapie mit hoher Nebenwirkungsrate sein.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist STARKTRK-2 NTRK EE, eine offene, internationale, multi-zentrische Phase-2-Basket-Studie. Das Patientenkollektiv ist sehr heterogen. 97,2% der Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung, 21,1% hatten ZNS Metastasen. 54,9% hatten ≥ 2 vorherige systemische Therapien erhalten.

Letzter Datenschnitt für die Gesamtüberlebenszeit war der 31. Oktober 2018.

Daten aus der Basket-Studie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [13, 14].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Sie war sekundärer Endpunkt in den Studien in STARKTRK-2 NTRK EE. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei der Auswertung vom Oktober 2018 bei etwa 24 Monaten.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt von STARKTRK-2 NTRK EE. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Remissionsrate lag im Gesamtkollektiv bei 60,6%. Die Ansprechrate war besonders hoch beim sekretorischen Schilddrüsenkarzinom mit etwa 92%. In den beiden, ebenfalls separat ausgewerteten Entitäten der Weichteilsarkome und des NSCLC lagen sie ebenfalls >50%.

4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / Progressionsfreies Überleben

Die Remissionen sind nachhaltig. Der Median der Remissionsdauer war beim sekretorischen Schilddrüsenkarzinom nicht erreicht, ebenso beim NSCLC. Bei den Weichteilsarkomen lag die Remissionsdauer bei 9,3 Monaten.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS erfasst.

Das Bild ist insgesamt sehr heterogen. Im Vergleich zum Basiswert zeigen sich in Wochen nach Therapiebeginn im Mittelwert deutliche Verbesserungen patientenrelevanter Parameter. Nach längerer Verlaufsbeobachtung und vor allem vor Therapieende verschlechtern sich die Werte.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 traten bei 68,5% der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue, Dysgeusie, Ödeme mit Gewichtszunahme, Verwirrtheit, Diarrhoe, Übelkeit, Dysästhesie, Dyspnoe, Anämie, Kreatininanstieg und kognitive Störungen. Bei 12% der Patienten wurde die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist sehr kurz, im Unterschied zum vorherigen Bericht zu Larotrectinib. Eine differenzierte Analyse der Daten und Ansätze zu einer wissenschaftlich fundierten Bewertung fehlen in dem Bericht fast vollständig.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Entrectinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [15, 16].

ESMO-MCBS v1.1 Entrectinib 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Mit Entrectinib wurde der zweite gezielte NTRK-Inhibitor zugelassen, und damit auch das zweite Arzneimittel mit einer Tumorentität-übergreifenden Indikation. Die Daten zur Zulassung von Entrectinib wurden in einer Phase-II-Basket-Studie generiert. Als erstes, primär durch eine molekulare Alteration indiziertes Arzneimittel war Larotrectinib (Vitrakvi®) im September 2019 in der EU zugelassen worden. Es

führt zu intensiven Diskussionen, beginnend mit der geeigneten Diagnostik [1] bis zu qualitätssichernden Maßnahmen in der Versorgung [17].

Diese Diskussionen wiederholen wir hier nicht, sondern fokussieren uns auf die Besonderheiten von Entrectinib. Die erste Besonderheit ist die gleichzeitige Zulassung in einer anderen Indikation, hier beim ROS1-positiven NSCLC, siehe begleitende Stellungnahme. Die zweite Besonderheit ist die Begrenzung auf Kinder auf >12 Jahre.

In der Wirksamkeit ähneln die Daten von Entrectinib den vorliegenden Daten von Larotrectinib. Die Ansprechraten sind hoch, insbesondere beim sekretorischen Speicheldrüsenkarzinom. Hier werden mit beiden NTRK-Inhibitoren Remissionsraten von 90% erreicht, die Wirkung ist nachhaltig. Auch bei anderen, intensiv vorbehandelten Tumorentitäten sind die Remissionsraten hoch und liegen im gesamten Patientenkollektiv der Zulassungsstudie bei etwa 60%. Entrectinib zeigt eine gute ZNS-Gängigkeit mit klinischer Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen und primären Hirntumoren [18 - 20].

Das Nebenwirkungsspektrum von Entrectinib unterscheidet sich teilweise von Larotrectinib. Hierzu gehören Ödeme mit Gewichtszunahme und neurologische Nebenwirkungen mit Dysgeusie und Dysäthésie sowie Knochenfrakturen in 5% von erwachsenen und 23% on pädiatrischen Patienten [21].

In der Wirksamkeit ähneln die Daten von Entrectinib den vorliegenden Daten von Larotrectinib. Die Ansprechraten sind hoch, insbesondere beim sekretorischen Schilddrüsenkarzinom. Hier werden mit beiden NTRK-Inhibitoren Remissionsraten von 90% erreicht, die Wirkung ist nachhaltig. Auch bei anderen, intensiv vorbehandelten Tumorentitäten sind die Remissionsraten hoch und liegen im gesamten Patientenkollektiv der Zulassungsstudie bei etwa 60%.

Das Nebenwirkungsspektrum von Entrectinib unterscheidet sich teilweise von Larotrectinib. Hierzu gehören Ödeme mit Gewichtszunahme und neurologische Nebenwirkungen mit Dysgeusie und Dysäthésie.

In beiden Verfahren führen wir dieselbe Diskussion über die Bewertung des Zusatznutzens. Unsere Position hat sich nicht seit dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Larotrectinib nicht geändert:

- Die Entscheidung über die bestverfügbare Behandlung orientiert sich an den individuellen Therapiezielen des Patienten und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen. Die vergleichende Bewertung erfolgt in der Regel nicht tumoragnostisch, sondern auf der Basis von Daten, die im Kontext von Organbezug und Histologie erhoben wurden. Daraus ergibt sich für die Nutzenbewertung die Problematik des Fehlens direkt vergleichender Studien. Bei der Seltenheit von *NTRK*-Genfusionen wird es diese vergleichenden Studien in absehbarer Zeit nicht geben. Es ist auch fraglich, ob eine Randomisierung ethisch vertretbar ist bei Entitäten mit Remissionsraten von 90%.
- *NTRK*-Inhibitoren sind eine neue, wirksame Therapieoption für Tumorpatienten mit nachgewiesenen *NTRK*-Genfusionen in den Tumorzellen. Die Ansprechraten sind hoch, die Wirkung tritt schnell ein. Allerdings ist die Datenlage noch lückenhaft, bedingt durch die Seltenheit dieser Aberrationen, ihre Heterogenität mit Auftreten in unterschiedlichen Tumorentitäten mit unterschiedlich aggressiver Biologie und durch die kurze Nachbeobachtungszeit der Zulassungsstudien.
- Wir empfehlen die Einleitung einer *NTRK*-Diagnostik bei den geeigneten Patienten spätestens während der letzten leitliniengerechten Therapielinie. Zusätzlich sollten Patienten in einer palliativen Therapiesituation über die Möglichkeit des Vorhandenseins einer *NTRK*-Fusion informiert werden und die Testung ggf. im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung bereits in einer früheren Therapielinie erfolgen. Die Einleitung einer Therapie mit *NTRK*-Inhibitoren erfolgt entitätenspezifisch unter Berücksichtigung verfügbarer Therapieoptionen und patientenindividueller Faktoren.
- Alle Behandlungen sollten im Rahmen klinischer Studien durchgeführt oder in qualitätsgesicherten, prospektiv angelegten Registern dokumentiert werden. Register sollen international

vernetzt sein und einen Vergleich mit Daten aus krankheitsbezogenen, klinischen Registern ermöglichen. Sie sollen auch Erkenntnisse über primäre und sekundäre Resistenzmechanismen liefern.

7. Literatur

1. Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie: zielgerichtet – qualitätsgesichert – integriert, Januar 2019. Positionspapier von DGHO, DEGRO (Radioonkologie), DGGG (Gynäkologie), DGP (Pathologie), DGP (Pneumologie), DGS (Senologie), DGU (Urologie), DGVS (Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten), und DKG (Krebsgesellschaft). <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/molekulare-diagnostik/molekulare-diagnostik-positionspapier-2019-1.pdf>
2. NTRK-Inhibitoren als sog. tumoragnostische Arzneimittel. Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie. Positionspapier von DGHO, DGP (Pathologie), GPOH, OeGHO und SGMO, 2020.
3. Church AJ, Calicchio ML, Nardi V et al.: Recurrent EML4-NTRK3 fusions in infantile fibrosarcoma and congenital mesoblastic nephroma suggest a revised testing strategy. *Modern Pathology* 31:463-473, 2018. DOI: [10.1038/modpathol.2017.127](https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.127)
4. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS: Histological types of breast cancer: How special are they? *Mol Oncol* Volume 3, Issue 3, 2010. DOI: [10.1016/j.molonc.2010.04.004](https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.04.004)
5. Hoda RS, Brogi E, Pareja F et al.: Secretory carcinoma of the breast: clinicopathologic profile of 14 cases emphasising distant metastatic potential. *Histopathology* Volume 75, Issue 2, 2019. <https://doi.org/10.1111/his.13879>
6. Luo V, Lindley SW, Lindley PH et al.: Mammary analog secretory carcinoma of salivary gland with high-grade histology arising in hard palate, report of a case and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 7:9008-9022, 2014. PMID: [PMCID: PMC4313953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24313953/)
7. Ross JS, Gay LM, Wang K et al.: Comprehensive genomic profiles of metastatic and relapsed salivary gland carcinomas are associated with tumor type and reveal new routes to targeted therapies. *Ann Oncol* 28:2539-2546, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx399](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx399)
8. Agaram NP, Zhang L, Sung YS et al.: Recurrent NTRK1 Gene Fusions Define a Novel Subset of Locally Aggressive Lipofibromatosis-like Neural Tumors. *Am J Surg Pathol* 40:1407-1416, 2016. DOI: [10.1097/PAS.0000000000000675](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000675)
9. Pulciani S, Santos E, Lauver AV et al.: Oncogenes in solid human tumours. *Nature* 300:539-542, 1982. DOI: [10.1038/300539a0](https://doi.org/10.1038/300539a0)
10. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC: TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov* 5:25–34, 2015. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-14-0765](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0765)
11. Zehir A, Benayed R, Shah RH et al.: Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 23:703–713, 2017. DOI: [10.1038/nm.4333](https://doi.org/10.1038/nm.4333)
12. Marchio C, Scaltriti M, Ladanyi M et al.: ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 30:1417-1427, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz204](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz204)
13. Drilon A, Siena S, Ou SHI et al.: Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 7:400-409, 2017. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-16-1237](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1237)

14. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:271-282, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
15. Cheryn NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
16. Cheryn NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
17. NTRK Inhibitor, Status Oktober 2020. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/ntrk-inhibitoren/ntrk-statuspapier-20201007.pdf/view>
18. Robinson GW, Gajjar AJ, Gauthier KM et al.: Phase 1/1B trial to assess the activity of entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including central nervous system (CNS) tumors. ASCO Annual Meeting, Abstract 10009, 2019. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.10009
19. Desai AV, Robinson GW, Basu EM et al.: Updated entrectinib data in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including primary CNS tumors. ASCO Annual Meeting, Abstract 107, 2020. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.107
20. Fischer H, Ullah M, de la Cruz C et al.: Entrectinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein. *Neuro Oncol* 22:819–829, 2020. DOI: [10.1093/neuonc/noaa052](https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa052)
21. <https://www.rozlytrek.com/hcp.html>

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Stefan Fröhling (Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, Deutsches Krebsforschungszentrum, D-Heidelberg), Prof. Dr. Ulrich Keilholz (Charité Universitätsmedizin Berlin, Comprehensive Cancer Center, D-Berlin), Prof. Dr. Sonja Loges (Universitätsklinikum Eppendorf, Klinik für Onkologie, Hämatologie und KMT mit Sektion Pneumologie, Institut für Tumorbologie, Hamburg), Dr. Cornelis van Tilburg (Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie, D-Heidelberg), Dr. Benedikt Westphalen (Klinikum der Universität München, Krebszentrum – CCC München, Medizinische Klinik und Poliklinik III, D-München) und Prof. Dr. Olaf Witt (Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie, Hopp-Kindertumorzentrum, D-Heidelberg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

Für die GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Prof. Dr. Martin Schrappe
Vorsitzender