

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Entrectinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.08.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, 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 und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Entrectinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer NTRK-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 NTRK-Inhibitor erhalten haben und▪ für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none">▪ BSC^b und▪ chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase	

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie insofern ab, als er eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Best supportive Care (BSC) und antineoplastischer Standardtherapie unter Berücksichtigung der jeweiligen

Tumorerkrankung, des betreffenden Erkrankungs- und Behandlungsstadiums in Verbindung mit der Feststellung, ob die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Standardtherapien ausgeschöpft sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf den Studienpool, den der pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib heranzieht, da dieser lediglich eine nicht kontrollierte Studie zu Entrectinib ohne einen Vergleichsarm beinhaltet.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool zu Entrectinib

Für die Nutzenbewertung wird die nicht vergleichende Studie STARTRK-2 betrachtet.

Studie STARTRK-2

Die Studie STARTRK-2 ist eine noch laufende, nicht kontrollierte, offene, multizentrische Studie. Im Rahmen eines Basket-Designs wurden Tumorhistologie-unabhängig erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor und einer NTRK1/2/3-, C-ros Oncogene 1(ROS1)- oder anaplastische Lymphomkinase(ALK)-Genumlagerung eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mit entsprechender Genumlagerung durften, mit Ausnahme von Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), zuvor jeweils nicht mit Tyrosin-Rezeptor-Kinase(TRK-), ROS1- bzw. ALK-Inhibitoren behandelt worden sein. Weitere Vorgaben bezüglich Vortherapien gab es gemäß Einschlusskriterien der Studie nicht. Zudem sollte eine messbare Erkrankung nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) vorliegen.

Entrectinib wurde entsprechend der Fachinformation verabreicht.

Primärer Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechrates. Sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die ebenfalls vom Anwendungsgebiet von Entrectinib umfasst sind, liegen keine Daten vor.

Datenschnitte und Auswertungspopulationen

Für die Studie STARTRK-2 liegen in Modul 4 B Auswertungen zu 2 Datenschnitten (31.05.2018 und 31.10.2018) vor. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU den späteren Datenschnitt heran.

Der pU legt in Modul 4 B Auswertungen zur Teilpopulation mit NTRK-Genfusion der Studie STARTRK-2 getrennt nach Nutzen- und Schadenendpunkten vor. Er betrachtet folgende

Auswertungspopulationen, von denen jeweils Patientinnen und Patienten mit primärem Hirntumor ausgeschlossen waren:

- „NTRK Wirksamkeitsset (NTRK Efficacy evaluable [EE])“: der pU definiert diese Population als NTRK-Inhibitor-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST nach einem verblindeten, unabhängigen zentralen Review und mit ≥ 6 Monaten Follow-up nach Feststellung des ersten Ansprechens. Aufgrund der identischen Patientenzahlen lässt sich schließen, dass es sich gemäß European public Assessment Report (EPAR) bei der vom pU in Modul 4 B vorgelegten Population allerdings um Patientinnen und Patienten mit ≥ 6 Monaten Follow-up nach erster Dosis von Entrectinib handelt. Für die vorliegende Bewertung wird von der im EPAR genannten Definition ausgegangen.

Der pU operationalisiert das Kriterium „ ≥ 6 Monate Follow-up“ darüber, dass nur diejenigen Patientinnen und Patienten in der Analysepopulation NTRK EE berücksichtigt wurden, die bis zum 30.04.2018 (Enrollment Cut-off Date [ECOD]), also 6 Monate vor dem Datenschnitt 31.10.2018, in die Studie eingeschlossen wurden. Dadurch sind Patientinnen und Patienten, die nach dem ECOD in die Studie eingeschlossen wurden, nicht in der NTRK EE-Population enthalten. Die Auswertungspopulation NTRK EE verwendet der pU für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 31.10.2018: N = 71).

- „NTRK Verträglichkeitsset (NTRK Safety evaluable [SE])“: NTRK-Inhibitor-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben. Die Auswertungspopulation NTRK SE verwendet der pU für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen (Datenschnitt 31.10.2018: N = 108).

Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens primär die Ergebnisse der Tumorphistologie-unabhängigen Auswertungen heran. Für den Datenschnitt vom 31.10.2018 legt der pU darüber hinaus ausschließlich für Tumorentitäten mit ≥ 10 Patientinnen und Patienten in der Studie STARTRK-2 separate Auswertungen vor (siehe unten).

Bewertung der vom pU vorgelegten Daten zur Studie STARTRK-2

Die vom pU vorgelegten Daten der Studie STARTRK-2 sind in der mit dem Dossier präsentierten Aufbereitung unzureichend und für die Nutzenbewertung von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Nachfolgend werden die Kritikpunkte an den vom pU im Dossier dargestellten Auswertungen aufgeführt:

Für die Auswertungspopulationen des pU ist nicht sichergestellt, dass sie die gemäß Zulassung relevante Patientenpopulation abbilden

Gemäß Fachinformation erfolgt der Einsatz von Entrectinib bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion nur für solche Patientinnen und Patienten, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur

Verfügung stehen. Für die vom pU dargestellten Auswertungspopulationen NTRK EE und NTRK SE der Studie STARTRK-2 ist allerdings nicht sichergestellt, dass es sich um Patientinnen und Patienten handelt, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Weder in den Einschlusskriterien der Studie STARTRK-2 noch in den vom pU angesetzten Kriterien zur Bildung der Auswertungspopulationen findet sich eine entsprechende Operationalisierung. Darüber hinaus ist es auch aus den vom pU vorgelegten Angaben zur Studienpopulation der Studie STARTRK-2 nicht möglich, die für die Fragestellung relevante Teilpopulation einzugrenzen. Es ist somit unklar, inwiefern die vorgelegten Auswertungspopulationen der Studie STARTRK-2 mit NTRK-Genfusion die für die Fragestellung relevante Population (für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen) repräsentieren.

Bildung der Analysepopulation NTRK EE in der Studie STARTRK-2 nicht nachvollziehbar

Der pU schränkt die Population mit NTRK-Genfusion der Studie STARTRK-2 für Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Population NTRK EE), nicht jedoch für Auswertungen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen (Population NTRK SE), auf Patientinnen und Patienten mit ≥ 6 Monate Follow-up ein. Entgegen den Angaben des pU handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit ≥ 6 Monate Follow-up nach erster Dosis von Entrectinib und nicht nach erstem Ansprechen. Bei ohnehin geringen Fallzahlen für die Auswertungspopulation mit NTRK-Genfusion der Studie STARTRK-2 und der notwendigen Betrachtung getrennt nach Tumorentität, ist die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit < 6 Monate Follow-up nicht nachvollziehbar. Aus dem EPAR wird ersichtlich, dass durch die Einschränkung der Dauer des Follow-ups ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten mit < 6 Monate Follow-up nicht berücksichtigt wird. Neben dem Ausschlusskriterium < 6 Monate Follow-up wird die Population NTRK EE auch durch weitere Ausschlusskriterien eingeschränkt. Die vom pU angewendeten Ausschlusskriterien und damit die Zusammensetzung der Analysepopulation NTRK EE zum Datenschnitt 31.10.2018 sind jedoch anhand der Angaben des pU im Dossier nicht nachvollziehbar.

Ergebnisse getrennt nach Tumorentität unvollständig

In der vorliegenden Indikation ist eine Ergebnisbetrachtung getrennt nach Tumorentität und nicht unabhängig von der Tumorhistologie sinnvoll und notwendig.

Der pU legt in Form von Subgruppenanalysen nur für die 3 Entitäten Weichteilsarkom, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) und sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (mit $N \geq 10$ Patientinnen und Patienten in der Studie STARTRK-2) Ergebnisse vor. Für eine vollständige Bewertung der Indikation sind Ergebnisse auch für die weiteren Tumorentitäten darzustellen. Darüber hinaus legt der pU Ergebnisse zu den 3 genannten Tumorentitäten nur für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Für eine Abwägung von Nutzen und Schaden im Rahmen der Nutzenbewertung ist auch die

Vorlage von Ergebnissen für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen nach Tumorentität erforderlich.

Vom pU vorgelegte Vergleichsdaten

Für die Nutzenbewertung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind Vergleichsdaten notwendig. Der pU schließt bei seiner Suche um Studien aus, die eine einzelne Tumorentität betrachten, zum anderen Studien ohne Charakterisierung des NTRK-Status. Das Vorgehen ist nicht adäquat, da gerade im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Betrachtung getrennt nach Tumorentitäten auch für Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig ist. Durch das Vorgehen identifiziert der pU keine Studien mit der von ihm festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU gibt jedoch an, dass er versucht, die Ergebnisse zu Entrectinib für die Entitäten Weichteilsarkom, NSCLC und sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (unabhängig vom NTRK-Status) „in den Kontext einer unselektionierten und mit BSC behandelten Patientenpopulation“ zu bringen. Für die vom pU dargestellten Vergleichsdaten fehlt jegliche Beschreibung zum Vorgehen für die Suche und Auswahl der Studien. Somit ist weder die Vollständigkeit der vorgelegten Ergebnisse für Studien mit BSC zu beurteilen noch eine selektive Berichterstattung auszuschließen. Darüber hinaus fehlen (wie für die Ergebnisse getrennt nach Tumorentität zu Entrectinib) Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Des Weiteren stehen keine Effektschätzungen zum Vergleich von Entrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung. Die vom pU vorgelegten Vergleichsdaten sind daher für die Nutzenbewertung von Entrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verwertbar.

Zusammenfassung

Der pU legt ausschließlich zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion Daten vor. Für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die ebenfalls vom Anwendungsgebiet von Entrectinib umfasst sind, liegen keine Daten vor.

Die vom pU vorgelegten Daten sind in der mit dem Dossier präsentierten Aufbereitung unzureichend und für die Nutzenbewertung von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Entrectinib.

Tabelle 3: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer NTRK-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 NTRK-Inhibitor erhalten haben und ▪ für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	<p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BSC^b und ▪ chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist 	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.