



IQWiG-Berichte – Nr. 1007

**Entrectinib  
(solide Tumore mit einer  
neurotrophen Tyrosin-  
Rezeptor-Kinase [NTRK]-  
Genfusion) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A20-74  
Version: 1.0  
Stand: 27.11.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Entrectinib (solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

28.08.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-74

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sascha Abbas
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Lisa Junge
- Stefan Kobza
- Annette Pusch-Klein
- Min Ripoll
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Entrectinib, Tumoren, Genfusion, Nutzenbewertung, NCT02568267

**Keywords:** Entrectinib, Neoplasms, Gene Fusion, Benefit Assessment, NCT02568267

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Studien zu Entrectinib .....	10
2.3.2 Vom pU vorgelegte Vergleichsdaten .....	19
2.3.3 Zusammenfassung .....	20
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>21</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>21</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>22</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	22
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	22
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>27</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	27
3.2.2 Verbrauch .....	27
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	28
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	28
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	28
3.2.6 Versorgungsanteile .....	28
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>30</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>30</b>

<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>30</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>31</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>32</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>39</b>
<b>Anhang A – Vom pU vorgelegte Auswertungspopulationen der Studie STARTRK-2 nach Tumorentität .....</b>		<b>43</b>
<b>Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>		<b>45</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Entrectinib.....	3
Tabelle 3: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Entrectinib.....	9
Tabelle 5: Studienpool zu Entrectinib .....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der Studie STARTRK-2 .....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in der Studie STARTRK-2 .....	14
Tabelle 8: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	21
Tabelle 9: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	23
Tabelle 10: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	30
Tabelle 11: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	31
Tabelle 12: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr .....	32
Tabelle 13: Übersicht zu den vom pU vorgelegten Auswertungspopulationen mit NTRK- Genfusion der Studie STARTRK-2 getrennt nach Tumorentität .....	43

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	anaplastische Lymphomkinase
BSC	Best supportive Care
ECOD	Enrollment Cut-off Date
EE	Efficacy evaluable
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
EPAR	European public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
NTRK	neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QTc-Intervall	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-ros Oncogene 1
SE	Safety evaluable
SGB	Sozialgesetzbuch
ZNS	zentrales Nervensystem

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).



### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu Modul 3 B (Abschnitt 3.1) und Modul 4 B des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 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 <sup>a</sup>
erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, <ul style="list-style-type: none"><li>▪ bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und</li><li>▪ die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und</li><li>▪ für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen</li></ul>	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"><li>▪ BSC<sup>b</sup> und</li><li>▪ chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist</li></ul>
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  $\geq 6$  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  $\geq 6$  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 „ $\geq 6$  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  $\geq 10$  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  $\geq 6$  Monate Follow-up ein. Entgegen den Angaben des pU handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit  $\geq 6$  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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und</li> <li>▪ die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und</li> <li>▪ für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen</li> </ul>	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BSC<sup>b</sup> und</li> <li>▪ chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.

## 2.2 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 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Entrectinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und</li> <li>▪ die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und</li> <li>▪ für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen</li> </ul>	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BSC<sup>b</sup> und</li> <li>▪ chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist</li> </ul>
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.



## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Entrectinib (Stand zum 26.06.2020)
- bibliografische Recherche zu Entrectinib (letzte Suche am 09.06.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Entrectinib (letzte Suche am 24.06.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Entrectinib (letzte Suche am 24.06.2020)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 09.06.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 24.06.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 24.06.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Entrectinib (letzte Suche am 08.09.2020)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden in Übereinstimmung mit dem pU keine randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) für einen direkten oder indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib identifiziert. Bei der vom pU zu Entrectinib identifizierten Studie handelt es sich um eine nicht vergleichende Studie. Über diese Studie hinaus wurde keine weitere für die Fragestellung relevante Studie zu Entrectinib identifiziert.

Für die Informationsbeschaffung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und die von ihm hierzu vorgelegten Daten siehe Abschnitt 2.3.2.

### 2.3.1 Studien zu Entrectinib

In der Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie zu Entrectinib betrachtet.

Tabelle 5: Studienpool zu Entrectinib

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
Studie GO40782 (STARTRK-2 <sup>c</sup> )	ja	ja	nein	nein <sup>d</sup>	ja [2,3]	ja [4]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.

c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.

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

pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Studiencharakteristika der Studie STARTRK-2

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie STARTRK-2 zu Entrectinib.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studie STARTRK-2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
STARTRK-2	nicht kontrolliert, offen, Basket-Studie	<p>Patientinnen und Patienten <math>\geq 18</math> Jahre mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor, welcher eine NTRK1/2/3-, ROS1- oder ALK-Genumlagerung aufweist<sup>b</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit messbarer Tumorkläsion nach RECIST<sup>c</sup></li> <li>▪ therapienaiv bezüglich TRK-, ROS1- bzw. ALK-Inhibitoren in Patientinnen und Patienten mit entsprechender Genumlagerung<sup>d</sup></li> <li>▪ ECOG PS <math>\leq 2</math> und eine Lebenserwartung <math>\geq 4</math> Wochen</li> </ul>	<p><u>Datenschnitt 31.05.2018 (NDA)<sup>e</sup></u>  Entrectinib (N = 207)  vom pU ausgewertete Teilpopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NTRK EE<sup>f</sup> (n = 51)</li> <li>▪ NTRK SE<sup>g</sup> (n = 63)</li> </ul> <p><u>Datenschnitt 31.10.2018 (EMA)<sup>h</sup></u>  Entrectinib (N = 335)  vom pU ausgewertete Teilpopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NTRK EE<sup>f</sup> (n = 71) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ zusätzlich nach Tumorentität mit N <math>\geq 10</math>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (n = 12)</li> <li>- NSCLC (n = 12)</li> <li>- Weichteilsarkom (n = 11)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ NTRK SE<sup>g</sup> (n = 108) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine Auswertungen nach Tumorentität</li> </ul> </li> </ul>	<p>Screening: 30 Tage</p> <p>Behandlung: bis zur Krankheitsprogression<sup>i</sup>, inakzeptabler Toxizität, oder Rücknahme der Einwilligungserklärung</p> <p>Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende</p>	<p>&gt; 150 Zentren in: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Hong Kong, Italien, Japan, Korea, Niederlande, Polen, Singapur, Spanien, Taiwan und USA</p> <p>11/2015–laufend</p>	<p>primär: objektive Ansprechrates</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der Studie STARTRK-2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Weitere Treibermutationen (z. B. EGFR, KRAS) dürfen nicht vorliegen. Der Nachweis der Genumlagerungen und Treibermutationen erfolgte durch das auf Gentestung spezialisierte Unternehmen Foundation Medicine, durch andere auf Nukleinsäure-basierte Testmethoden zertifizierte Labore gemäß CLIA oder durch äquivalent zertifizierte Labore.</p> <p>c: Patientinnen und Patienten mit nicht messbaren Läsionen nach RECIST Version 1.1, aber klinisch beurteilbarer Erkrankung, wurden gemäß Studienprotokoll als "nicht-auswertbar für den primären Endpunkt" eingeschlossen.</p> <p>d. mit Ausnahme von Patientinnen und Patienten in der Tumorentität NSCLC. Patientinnen und Patienten mit NSCLC und ROS1- oder ALK-Genumlagerung und ausschließlicher ZNS-Progression durften mit Crizotinib vorbehandelt sein.</p> <p>e. zuletzt eingeschlossene Patientin oder eingeschlossener Patient für diese Auswertung am 30.11.2017</p> <p>f. Auswertungspopulation für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Patientinnen und Patienten mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST Version 1.1, NTRK-Genfusion, ohne vorherige Therapie mit einem NTRK-Inhibitor und <math>\geq 6</math> Monate Follow-up nach erster Dosis von Entrectinib. Patientinnen und Patienten mit primärem Hirntumor wurden ausgeschlossen.</p> <p>g. Auswertungspopulation für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion ohne vorherige Therapie mit einem NTRK-Inhibitor, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben.</p> <p>h. Von der EMA geforderter Datenschnitt; zuletzt eingeschlossene Patientin oder eingeschlossener Patient für die Auswertung der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität am 30.04.2018</p> <p>i. Patientinnen und Patienten konnten über die Krankheitsprogression hinaus mit Entrectinib behandelt werden, wenn nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EMA: European Medicines Agency; n: relevante Teilpopulation; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; n: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NDA: New Drug Approval; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; NTRK EE: NTRK Wirksamkeitsset (Efficacy evaluable); NTRK SE: NTRK Verträglichkeitsset (Safety evaluable); pU: pharmazeutischer Unternehmer; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ROS1: C-ros Oncogene 1; TRK: Tyrosin-Rezeptor-Kinase; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in der Studie STARTRK-2

Studie	Intervention	Vor-und Begleitbehandlung
STARTRK-2	Entrectinib 600 mg 1-mal täglich oral; in Zyklen von 28 Tagen  Dosisanpassungen: bis zu 2 Dosisreduktionen (auf 400 mg und 200 mg); bis zu 4 Wochen Therapieunterbrechung bis zur Verbesserung auf Grad 1 und Abbruch aufgrund von Toxizität möglich	<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TRK-, ROS1- bzw. ALK-Inhibitoren in Patientinnen und Patienten mit entsprechender Genumlagerung<sup>a</sup></li> <li>▪ Chemotherapie oder zielgerichtete Therapie ≤ 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem was kürzer ist), Radiotherapie ≤ 2 Wochen und antikörperbasierte Therapie ≤ 4 Wochen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ enzyminduzierende Antiepileptika</li> <li>▪ andere zugelassene oder experimentelle Krebstherapien</li> </ul> <p><u>mit Vorsicht anzuwenden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4</li> <li>▪ Substrate von CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4</li> <li>▪ QT-Intervall verlängernde Substanzen</li> <li>▪ Arzneimittel, die im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Torsade-de-pointes-Arrhythmie stehen</li> </ul> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antiemetika, Antidiarrhoika</li> <li>▪ hämatopoetische Unterstützung (G-CSF, Erythropoetin) zur Behandlung einer schweren Neutropenie oder Anämie</li> <li>▪ palliative Strahlentherapie oder Operation (bei gleichzeitiger Unterbrechung der Therapie mit Entrectinib)</li> <li>▪ knochenerhaltende Substanzen zur Behandlung von Knochenmetastasen oder Osteoporose</li> <li>▪ Therapien, die notwendig für das Wohlbefinden der Patientin oder des Patienten sind</li> </ul>
<p>a. mit Ausnahme von Patientinnen und Patienten in der Tumorentität NSCLC. Patientinnen und Patienten mit NSCLC und ROS1- oder ALK-Genumlagerung und ausschließlicher ZNS-Progression durften mit Crizotinib vorbehandelt sein.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; CYP: Cytochrom P450; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ROS1: C-ros Oncogene 1; TRK: Tyrosin-Rezeptor-Kinase</p>		

Die Studie STARTRK-2 ist eine noch laufende, nicht kontrollierte, offene, multizentrische Studie. Im Rahmen eines Basket-Designs wurden Tumorhistologie-unabhängig erwachsene Patientinnen und Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor und einer NTRK1/2/3-, C-ros Oncogene 1(ROS1)- oder anaplastische Lymphomkinase(ALK)-Genumlagerung eingeschlossen (weitere Treibermutationen z. B im epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor[EGFR]- oder Kirsten-Rat-Sarcoma-viral-Oncogene-Homolog[KRAS]-Gen durften nicht vorliegen). 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. Patientinnen und Patienten mit nicht messbaren Tumorerkrankungen (aber klinisch beurteilbarer Erkrankung) konnten allerdings als „nicht auswertbar für den primären Endpunkt“ eingeschlossen werden.

Entrectinib wurde mit einer Dosierung von 600 mg 1-mal täglich entsprechend der Fachinformation [5] verabreicht (siehe Tabelle 7). Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einwilligungserklärung mit Entrectinib behandelt. Eine Behandlung über den Progress hinaus war möglich, wenn nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers weiterhin ein klinischer Nutzen bestand.

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

### ***Datenschnitte***

Für die Studie STARTRK-2 liegen in Modul 4 B Auswertungen zu 2 Datenschnitten (31.05.2018 und 31.10.2018) vor. Der pU gibt an, dass der spätere Datenschnitt der relevanteste Datenschnitt für die Wirksamkeit sei, da dieser von der European Medicines Agency gefordert wurde und die Studie STARTRK-2 weiterhin rekrutiere. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU den späteren Datenschnitt heran.

### ***Auswertungspopulationen des pU***

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  $\geq 6$  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  $\geq 6$  Monaten Follow-up nach erster Dosis von Entrectinib handelt [6]. Für die vorliegende Bewertung wird von der im EPAR genannten Definition ausgegangen.

Der pU operationalisiert das Kriterium „ $\geq 6$  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). Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit messbarer Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) (vom pU als NTRK EE-ZNS-RECIST-Population bezeichnet) legt der pU eine separate Auswertung für die intrakranielle objektive Ansprechrates sowie die Zeit bis zum ZNS-Progress vor (Datenschnitt 31.10.2018: N = 16).

- „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 Tumorhistologie-unabhängigen Auswertungen heran. Für den Datenschnitt vom 31.10.2018 legt der pU darüber hinaus ausschließlich für Tumorentitäten mit  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten in der Studie STARTRK-2 separate Auswertungen vor (siehe unten).

### **Weitere vom pU vorgelegte Daten zu Entrectinib**

Der pU legt neben den Auswertungen zur Studie STARTRK-2 ergänzend eine gepoolte Analyse der Auswertungspopulation NTRK EE der Studie STARTRK-2 (N = 71) und 3 weiteren erwachsenen Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion der Studien STARTRK-1 und ALKA372-001, die eine Dosierung  $\geq 600$  mg Entrectinib erhalten haben, zu Nutzenendpunkten vor (Datenschnitt 31.10.2018). Die gepoolte Analyse wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da in diese Analyse auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die eine nicht zulassungskonforme Dosierung  $> 600$  mg erhalten haben. Darüber hinaus wurde keine gepoolte Analyse für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen und getrennt nach Tumorentität vorgelegt.

Des Weiteren legt der pU 4 Fallberichte von Patientinnen und Patienten, die im Rahmen von klinischen Studien mit Entrectinib behandelt wurden, zu folgenden Entitäten vor: sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom, NSCLC, Endometrium-Stroma-Sarkom (jeweils bei Erwachsenen) und infantiles Fibrosarkom (20 Monate altes Kleinkind, Anwendung außerhalb des Anwendungsgebiets). Die Fallberichte zieht der pU nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden diese ebenfalls nachfolgend nicht weiter betrachtet.

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

**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 [5] erfolgt der Einsatz von Entrectinib bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer 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. 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 gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Der pU nimmt in Anhang 4 E von Modul 4 B bei der Beschreibung der Einschlusskriterien der Studie STARTRK-2 allein basierend auf der Diagnose eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumors mit einer NTRK-Genumlagerung ohne weitere Treibermutationen wie EGFR- oder KRAS-Mutationen an, dass es sich bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten um solche handelt, für die keine effektive Alternativtherapie existiert oder für die eine Standardtherapie nicht geeignet ist oder die intolerant sind. Weder in den Einschlusskriterien gemäß Studienprotokoll der Studie STARTRK-2 [4] noch in den vom pU angesetzten Kriterien zur Bildung der Auswertungspopulationen in Modul 4 B findet sich eine entsprechende Operationalisierung. Es fehlt somit jegliche durch Daten gestützte Begründung für diese Annahme. 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***

Wie bereits dargelegt, schränkt der pU 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  $\geq 6$  Monate Follow-up (zur Operationalisierung siehe oben) ein. Entgegen den Angaben des pU handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit  $\geq 6$  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. Der pU begründet den Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten nicht. Dieses Vorgehen bedeutet, dass vorliegende Erhebungen von Patientinnen und Patienten, die erst nach dem 30.04.2018 (ECOD, siehe oben) in die Studie eingeschlossen wurden, unberücksichtigt bleiben und beispielsweise hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben aufgetretene Todesfälle unter diesen Patientinnen und Patienten in die Auswertung zum Datenschnitt 31.10.2018 nicht eingehen. Der pU macht in Modul 4 B des Dossiers keine Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten durch das von ihm angewendete Kriterium von der Auswertung ausgeschlossen werden. Aus dem EPAR wird ersichtlich, dass durch diese Einschränkung ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten mit < 6 Monate Follow-up ( $18 / 92 = 19,6 \%$ , bezogen auf die gepoolte Auswertung der Studien STARTRK-1, STARTRK-2 und ALKA372-001) nicht berücksichtigt wird [6].

Neben dem Ausschlusskriterium < 6 Monate Follow-up wird die Population NTRK EE auch durch weitere Ausschlusskriterien eingeschränkt. Dies wird aus den Angaben aus dem EPAR und der im Dossier vorgelegten Abbildung zum Patientenfluss deutlich. Diese Angaben liegen jedoch nur zum früheren Datenschnitt vom 31.05.2018 und nur für die gepoolte Auswertung der Studien STARTRK-1, STARTRK-2 und ALKA372-001 vor. Die vom pU angewendeten Ausschlusskriterien und damit die Zusammensetzung der Analysepopulation NTRK EE zum 31.10.2018 sind anhand der Angaben des pU im Dossier nicht nachvollziehbar.

### ***Ergebnisse getrennt nach Tumorentität unvollständig***

Wie bereits in der Dossierbewertung zu Larotrectinib als auch in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Larotrectinib ausführlich dargelegt [7,8], ist in der vorliegenden Indikation eine Ergebnisbetrachtung getrennt nach Tumorentität und nicht unabhängig von der Tumorhistologie sinnvoll und notwendig. Dies hat folgende Gründe:

- Basierend auf unterschiedlichen natürlichen Verläufen bei unterschiedlichen Tumorentitäten und -stadien ist eine Heterogenität bezüglich der Prognosen zu erwarten. So sind in den Auswertungspopulationen beispielsweise auch Patientinnen und Patienten mit sekretorischem Speicheldrüsenkarzinom enthalten (siehe Anhang A), für die – im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten – von tendenziell eher günstigeren Prognosen auszugehen ist [9,10].
- Ziel der Nutzenbewertung ist der Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von BSC und chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist). Auch der Verlauf der Erkrankung unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist potenziell abhängig von den Tumorentitäten. Vergleichsdaten liegen entsprechend (sinnvollerweise) nur getrennt nach Tumorhistologie vor (siehe Abschnitt 2.3.2).

- Gemäß Scientific Advisory Group in Oncology, die während des Zulassungsverfahrens zu Larotrectinib zur Beratung hinzugezogen wurde, gibt es derzeit keinen wissenschaftlichen Konsens darüber, ob NTRK-Genfusionen universelle onkogene Treiber sind, d. h., dass sie unabhängig vom jeweiligen Gewebe oder weiteren Krankheitscharakteristika die Tumorbildung verursachen bzw. fördern [11].
- Die prognostische Relevanz einer NTRK-Genfusion ist, abgesehen von den Tumorentitäten bei denen die Fusion pathognomonisch (ein hinreichendes Kriterium für die Diagnosestellung) ist, unklar [6,11].

Der pU legt in Form von Subgruppenanalysen nur für die 3 Entitäten Weichteilsarkom, 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. Für eine Übersicht der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Auswertungspopulationen NTRK EE und NTRK SE der Studie STARTRK-2 getrennt nach Tumorentität siehe Anhang A.

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.

### **2.3.2 Vom pU vorgelegte Vergleichsdaten**

Über die adäquate Aufbereitung von Daten zu Entrectinib (siehe Abschnitt 2.3.1) hinaus sind für die Nutzenbewertung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vergleichsdaten notwendig. Der pU führt in seiner Informationsbeschaffung keine Suche nach Intervention und Indikation durch, sondern sucht in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern ausschließlich übergreifend nach „NTRK“ und „cancer“. Entsprechend verwendet der pU Tumorhistologie-übergreifend sowohl für die Suche nach Studien zu Entrectinib als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identische Ein- und Ausschlusskriterien. Er schließt zum einen Studien aus, die eine einzelne Tumorentität betrachten, zum anderen Studien ohne Charakterisierung des NTRK-Status. Die beiden Ausschlusskriterien sind zwar für die Suche nach Studien zu Entrectinib ohne Konsequenz, führen jedoch bei der Suche nach Studien mit der vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie dazu, dass keine Studien für einen potenziellen Vergleich identifiziert werden. Das Vorgehen des pU ist nicht adäquat, da dadurch beispielsweise Studien zu Tumorentitäten, bei denen die Fusion pathognomonisch ist (z. B. sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom oder sekretorisches Mammakarzinom) [12] nicht identifiziert werden können. Darüber hinaus ist gerade im vorliegenden Anwendungsgebiet, wie bereits in Abschnitt 2.3.1 beschrieben, eine Betrachtung getrennt nach Tumorentitäten auch für Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig.

Im Rahmen seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU, wie bereits erwähnt, keine Studien mit der von ihm festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er gibt jedoch in der Ergebnisdarstellung im Abschnitt zu Subgruppenanalysen 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 das sekretorische Speicheldrüsenkarzinom findet sich gemäß pU in der Literatur keine Beschreibung zur Wirksamkeit von BSC. Für die Entität NSCLC legt der pU u. a. Daten zum Gesamtüberleben (4 Studien [13-16]) und dem Instrument European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (1 Studie [15]) vor. Der pU gibt an, dass die dargestellten Daten zum NSCLC auf zitierten Studien in der aktuellen S3-Leitlinie NSCLC basieren [17]. Es handelt sich dabei um eine Auswahl des pU aus in der Leitlinie zitierte Studien zum Stellenwert der platinbasierten Kombinationstherapie gegenüber BSC. Für die Entität Weichteilsarkom legt der pU Daten zum Gesamtüberleben aus 2 Studien [18,19] ohne Angabe zur Auswahl vor.

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.

### **2.3.3 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. Die vom pU in Modul 4 B dargestellten Auswertungspopulationen stellen zum einen nicht sicher, dass es sich um Patientinnen und Patienten handelt, für die gemäß Anwendungsgebiet keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Zum anderen ist die Bildung der Analysepopulation NTRK EE in der Studie STARTRK-2 nicht nachvollziehbar. Darüber hinaus ist die Aufbereitung der Daten, insbesondere die fehlende Darstellung der Ergebnisse für alle Endpunktkategorien inklusive der Endpunktkategorie Nebenwirkungen getrennt nach Tumorentität, unzureichend. Auch die vom pU vorgelegten Vergleichsdaten sind für die Nutzenbewertung von Entrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verwertbar.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht für die Nutzenbewertung von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer 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, geeignet. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Entrectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 8 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 8: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und</li> <li>▪ die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und</li> <li>▪ für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen</li> </ul>	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BSC<sup>b</sup> und</li> <li>▪ chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der der auf Basis der von ihm in Modul 4 B vorgelegten Daten einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die NTRK-Genfusionen und solide Tumore mit NTRK-Genfusion nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Entrectinib [5]. Demnach wird Entrectinib zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer 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 und
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU sind – von Entrectinib und Larotrectinib abgesehen – alle bisher zugelassenen Therapieoptionen zur Behandlung solider Tumore nach heutigem Kenntnisstand nicht spezifisch gegen NTRK-Genfusionen wirksam. Es bestehe ein großer Bedarf insbesondere an neuen, zielgerichteten Behandlungen, die neben einem guten systemischen Ansprechen auch eine Wirksamkeit im ZNS aufweisen. Sie sollten die Entwicklung zerebraler Metastasierungen verhindern bzw. zu einer Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen führen.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU liefert sowohl eine Herleitung zur aus seiner Sicht plausibelsten Anzahl als auch eine Herleitung zur Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). In der vorliegenden Bewertung wird ausschließlich die Herleitung der Spanne dargestellt und kommentiert, da in dieser – wie auch vom pU angegeben – Unsicherheiten berücksichtigt werden und die aus Sicht des pU plausibelste Anzahl innerhalb der Spanne liegt.

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV über mehrere Schritte, die in Tabelle 9 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 9: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientinnen und Patienten mit einem soliden Tumor, die im Jahr 2021 in Deutschland versterben werden	-	205 675 <sup>a</sup>
2	von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinientherapie <sup>b</sup>	57,4 %	117 972
3	von Schritt 2 diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer NTRK-Genfusion	0,174 %–0,330 %	205–389
4	von Schritt 3 diejenigen Patientinnen und Patienten in der GKV	87,7 %	180–341

a. vom pU veranschlagt als Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem soliden Tumor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im Jahr 2020, da der pU annimmt, dass sich alle Sterbefälle des Jahres 2021 im Jahr 2020 im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befunden haben

b. Der pU operationalisiert Zweit- und folgende Therapielinien als nicht zufriedenstellende Therapieoptionen.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ITP: Immunthrombozytopenie; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit einem soliden Tumor, die im Jahr 2021 in Deutschland versterben werden

Der pU wählt einen mortalitätsbasierten Ansatz, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ohne zufriedenstellende Therapieoption zu schätzen. Er trifft dafür die vereinfachte Modellannahme, dass sich die Anzahl der Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium durch die Anzahl der tumorbedingten Sterbefälle und einen Rückblick um die mediane Überlebenszeit bei metastasierten Tumorerkrankungen approximieren lässt (im Folgenden als retrospektiver Ansatz bezeichnet). Laut pU lag in einer Auswertung des Tumorregisters München [20] das mediane Überleben von 57 932 Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen der Diagnosejahrgänge 1978 bis 2016, je nach Histologie oder Geschlecht, zwischen 6 und 15 Monaten. Auf dieser Basis nimmt der pU für das vorliegende Anwendungsgebiet vereinfachend an, dass sich alle tumorbedingten Sterbefälle etwa 1 Jahr zuvor noch im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ihrer Erkrankung befanden. Somit stellt laut pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem soliden Tumor, die im Jahr 2021 in Deutschland versterben werden, die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem soliden Tumor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im Jahr 2020 dar.

Zur Prognose der Sterbefälle infolge solider Tumore gibt der pU an, der Vorgehensweise des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) [21] gefolgt zu sein. Anhand einer Joinpoint-Regression habe der pU auf Basis von altersgruppen-, geschlechts- und lokalisationspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Mortalität (je 100 000 Einwohner) ermittelt. Die mittlere prozentuale Veränderung sei – beginnend im Jahr 2017 – fortgeschrieben worden. Die Umrechnung in absolute Zahlen sei mit der 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts (Variante 6 mit niedriger Geburtenrate, relativ alter Bevölkerung und

einem höheren Wanderungssaldo) erfolgt. Als Ergebnis prognostiziert der pU für das Jahr 2021 eine Anzahl von 205 675 Patientinnen und Patienten mit einem soliden Tumor, die im Jahr 2021 in Deutschland versterben werden. Durch den retrospektiven Ansatz (siehe Ausführungen im vorigen Absatz) stellt dies laut pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem soliden Tumor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im Jahr 2020 dar.

### **Schritt 2) von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinientherapie**

Der pU trifft im vorliegenden Dossier die vereinfachte Modellannahme, dass eine Zweitlinientherapie als nicht zufriedenstellende Therapieoption zu betrachten ist. Um den Anteilswert für eine Zweitlinientherapie zu ermitteln, teilt der pU zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 auf Kategorien der Tumorlokalisierung auf (beispielsweise Verdauungsorgane: 30 883 Frauen, 38 574 Männer; Brustdrüse: 18 480 Frauen, 197 Männer). Anschließend veranschlagt der pU je Kategorie einen Anteilswert für eine Zweitlinientherapie (beispielsweise niedrigster Anteilswert [Atmungs- und Brustorgane]: 46,0 %; höchster Anteilswert [Brustdrüse]: 72,4 %) und gibt als Quellen Publikationen sowie nicht öffentlich verfügbare Dokumente und nach Patientenzahlen gewichtete eigene Berechnungen an [22-31].

Über alle Kategorien veranschlagt der pU einen gewichteten mittleren Anteilswert von 57,3 % für eine Zweitlinientherapie. Entsprechend gibt der pU eine Anzahl von 117 972 Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinientherapie an, für die gemäß der oben genannten Modellannahme laut pU keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

### **Schritt 3) von Schritt 2 diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer NTRK-Genfusion**

Zu Anteilswerten der Patientinnen und Patienten mit einer NTRK-Genfusion identifiziert der pU mehrere Publikationen.

Für die untere Grenze zieht der pU eine Publikation von Zehir et al. [32] heran, aus der der pU den niedrigsten Anteilswert für eine NTRK-Genfusion (0,174 %) ableitet. Der Publikation liegt eine Studie zugrunde, in der Tumorproben von 10 336 im Cancer Genome Atlas zwischen Januar 2014 und Mai 2016 eingeschlossenen Personen mit metastasierten soliden Tumoren sequenziert wurden. In 8 Fällen lag eine NTRK1-Genfusion und in 10 Fällen eine NTRK3-Genfusion vor. Zu NTRK2-Genfusionen liegen in der Publikation keine Angaben vor.

Für die obere Grenze zieht der pU eine Publikation von Stransky et al. [33] aus dem Jahr 2014 heran, aus der der pU den höchsten Anteilswert für eine NTRK-Genfusion (0,330 %) ableitet. Der Publikation liegt eine Studie zugrunde, in der 6893 Tumorproben des Cancer Genome Atlas sequenziert wurden, die nicht auf das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium beschränkt waren. In 7 Fällen lag eine NTRK1-Genfusion, in 4 Fällen eine NTRK2-Genfusion und in 12 Fällen eine NTRK3-Genfusion vor.

Der pU veranschlagt die obigen Anteilswerte und gibt entsprechend eine Anzahl von 205 bis 389 Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion an, für die gemäß den genannten Modellannahmen laut pU eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

#### **Schritt 4) von Schritt 3 diejenigen Patientinnen und Patienten in der GKV**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,7 % [34,35] ermittelt der pU eine Anzahl von 180 bis 341 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Jedoch führen die vom pU getroffenen Annahmen und das zugehörige methodische Vorgehen dazu, dass die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet ist. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

##### ***Zu Schritt 1)***

Der pU gibt korrekt an, dass die Sterbefälle auch Patientinnen und Patienten umfassen, die sich zum Todeszeitpunkt nicht im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befanden. Der pU geht deshalb von einer Überschätzung in diesem Berechnungsschritt aus. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter unter 12 Jahren, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind [5], nicht abzieht.

Abweichend von der Bewertung des pU wird jedoch für diesen Schritt nicht von einer Überschätzung ausgegangen, sondern von einer Unsicherheit, da zusätzlich zu den genannten nicht quantifizierbaren überschätzenden Einflüssen auch nicht quantifizierbare unterschätzende Einflüsse vorliegen. Insbesondere bleiben durch das Vorgehen des pU Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die sich im Jahr 2020 im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden und nach dem Jahr 2021 noch leben. Zusätzlich ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten sich erst im Jahr 2021 im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden und somit im Jahr 2020 nicht Teil der Zielpopulation sind. Das Vorgehen des pU basiert auf einem medianen Überleben zwischen 6 und 15 Monaten, wobei sich diese Angabe anhand der vom pU genannten Quelle [20] nicht nachvollziehen lässt. Auch ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten mit Tumor in einem nicht lokal fortgeschrittenen und nicht metastasierten Stadium, bei denen eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, vernachlässigt wurden.

##### ***Zu Schritt 2)***

Es liegt keine nähere Definition von nicht zufriedenstellenden Therapieoptionen vor. Durch die vom pU vorgenommene Operationalisierung über das Vorliegen von mindestens einer Zweitlinientherapie bleiben einerseits Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, bei denen bereits eine bisher verfügbare Erstlinientherapie keine zufriedenstellende Therapieoption darstellt.



Beispielsweise ist im Dossier angegeben, dass in der Zulassungsstudie STARTRK-2 zum Stand 30.04.2018 38 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine vorige systemische Tumorthherapie erhalten hatten. Andererseits ist unklar, inwieweit die vom pU veranschlagten lokalisationspezifischen Anteilswerte für eine Zweitlinientherapie auf Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 übertragbar sind: Die Anteilswerte beziehen sich teilweise nicht auf Patientinnen und Patienten in Deutschland. Auch sind die Patientinnen und Patienten teilweise hinsichtlich weiterer Charakteristika selektiert. Beispielsweise basiert der Anteilswert für die Zweitlinientherapie beim Prostatakarzinom auf Patientinnen und Patienten in den USA, deren Erstlinientherapie Abirateron / Enzalutamid darstellte. Zusätzlich weisen einige zugrunde liegende Studien eine eingeschränkte Aktualität auf (Erhebungszeiträume ab dem Jahr 2006). Darüber hinaus ist unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten – in Abhängigkeit von ihren Charakteristika und infrage kommenden Behandlungen – auch eine Zweitlinientherapie eine zufriedenstellende Therapieoption darstellen kann.

### ***Zu Schritt 3)***

Der pU gibt korrekt an, dass mit einem NTRK-Inhibitor vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, obwohl sie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind [5]. Zusätzlich gibt der pU korrekt an, dass in seiner Herleitung für die NTRK-Genfusion sowohl die Therapierate als auch die Testrate auf 100 % gesetzt wurden. Insgesamt leitet der pU aus diesem Vorgehen eine Überschätzung ab. Entgegen der Einschätzung des pU ist es jedoch sachgerecht, diese Parameter auf 100 % zu setzen, um auch Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, die für eine Behandlung mit Entrectinib prinzipiell infrage kommen und / oder deren vorhandene NTRK-Genfusion *bisher* noch nicht nachgewiesen wurde.

Zusätzlich ist nicht auszuschließen, dass der Anteilswert für die NTRK-Genfusion außerhalb der vom pU veranschlagten Spanne liegt, da der Anteilswert von der Verteilung der einbezogenen Tumorlokalisationen abhängt. Dabei ist unklar, inwieweit die Verteilung der Tumorlokalisationen der Tumorproben [32,33] auf die Patientinnen und Patienten ohne zufriedenstellende Therapieoption (vom pU über eine Zweitlinientherapie operationalisiert, siehe Schritt 2) übertragbar ist. Beispielsweise stellen Patientinnen und Patienten mit Tumoren der Verdauungsorgane ca. 25 % in der Datenbasis zur unteren Grenze [32] und ca. 12 % in der Datenbasis zur oberen Grenze [33] des Anteilswerts dar. Davon abweichend weisen ca. 35 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 eine Tumorlokalisation an den Verdauungsorganen auf (eigene Berechnungen). Darüber hinaus bezieht sich der Anteilswert für die NTRK-Genfusion zur unteren Grenze auf Patientinnen und Patienten mit Metastasen [32] und zur oberen Grenze auf Patientinnen und Patienten ohne Einschränkung des Stadiums [33]. Zudem bezieht sich das Anwendungsgebiet abweichend auf Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung oder einer Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt [5], was nicht explizit vom pU aufgegriffen wurde.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (vor Veranschlagung des GKV-Anteils) von 205 bis 389 im Jahr 2020 auf 198 bis 376 im Jahr 2025 leicht abnimmt.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 10 in Verbindung mit Tabelle 11.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- BSC und
- chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist

benannt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU gibt an, dass für die patientenindividuelle Therapie die Anzahl der Behandlungen, der Verbrauch und die Arzneimittelkosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.3.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Entrectinib entsprechen der Fachinformation [5]. Da in der Fachinformation [5] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Der pU veranschlagt für Entrectinib einen Verbrauch von 600 mg pro Gabe. Diese Angabe ist korrekt für Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche ab einer Körperoberfläche von 1,51 m<sup>2</sup>. Für Kinder und Jugendliche mit einer Körperoberfläche von 1,11 m<sup>2</sup> bis 1,50 m<sup>2</sup> ist der geringere Verbrauch von 400 mg pro Gabe zu berücksichtigen [5].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU gibt als Stand der Lauer-Taxe den 01.05.2020 an. Entrectinib ist jedoch erst seit dem 01.09.2020 in der Lauer-Taxe gelistet. Der zu diesem Stand für die Wirkstärke 200 mg in der Lauer-Taxe angegebene Apothekenabgabepreis (9494,86 €) unterliegt dem seit dem 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 gesenkten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [36]). Wird stattdessen ein Mehrwertsteuersatz von 19 % veranschlagt, so entspricht der resultierende Apothekenabgabepreis (9740,41 €) der Angabe des pU.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Laut pU ergeben sich weder für die Behandlung mit Entrectinib noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es ist zu beachten, dass bei einer Behandlung mit Entrectinib beispielsweise geringe Kosten für regelmäßige Prüfungen der Harnsäurespiegel anfallen [5], die der pU nicht veranschlagt. Für die patientenindividuelle Therapie sind die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen patientenindividuell unterschiedlich.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Für Entrectinib ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 111 758,62 €. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die bei einem Mehrwertsteuersatz von 19 % als obere Grenze plausibel sind. Eine niedrigere untere Grenze der Arzneimittelkosten, die sich bei einem niedrigeren Verbrauch bei Kindern und Jugendlichen mit einer Körperoberfläche von 1,11 m<sup>2</sup> bis 1,50 m<sup>2</sup> ergibt (siehe Abschnitt 3.2.2), bleibt vom pU unberücksichtigt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Für die patientenindividuelle Therapie gibt der pU korrekt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Laut pU ist davon auszugehen, dass ein signifikanter Anteil der Patientinnen und Patienten, für die Entrectinib infrage kommt, heute noch keine molekulare Diagnostik erhält. Es sei zu erwarten, dass die molekulare Diagnostik in Zukunft bei mehr Patientinnen und Patienten angewendet wird.

Der pU gibt an, dass für Entrectinib neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Darreichungsform keine weiteren Kontraindikationen vorliegen. Laut Fachinformation [5] ist die Anwendung von Entrectinib zusätzlich bei Patientinnen und Patienten zu vermeiden, die ein Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate) (QTc-Intervall) von über 450 ms und / oder ein kongenitales Long-QTc-Syndrom aufweisen oder Arzneimittel anwenden, die das QTc-Intervall verlängern.

Laut pU ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Entrectinib überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird. Es könne jedoch keine fundierte Aussage für die zukünftige Versorgungssituation mit Entrectinib gemacht werden.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Entrectinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Entrectinib als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren 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 der Fachinformation).

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 10 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 10: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und</li> <li>▪ die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und</li> <li>▪ für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen</li> </ul>	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BSC<sup>b</sup> und</li> <li>▪ chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
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		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 11: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Entrectinib	erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und</li> <li>▪ die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und</li> <li>▪ für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen</li> </ul>	180–341	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die sich entweder im Jahr 2020 noch nicht im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden oder sich im Jahr 2020 im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden und nach dem Jahr 2021 noch leben,</li> <li>▪ die Unsicherheit zur Operationalisierung von nicht zufriedenstellenden Therapieoptionen über das Vorliegen von mindestens einer Zweitlinientherapie sowie zu den dafür veranschlagten Anteilswerten und</li> <li>▪ die unklare Übertragbarkeit der Spanne zum Anteilswert für eine NTRK-Genfusion.</li> </ul>
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 12: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Entrectinib	erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und</li> <li>▪ die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und</li> <li>▪ für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen</li> </ul>	111 758,62 <sup>b</sup>	0	k. A.	111 758,62	Die Arzneimittelkosten sind bei einem Mehrwertsteuersatz von 19 % als obere Grenze plausibel. Eine niedrigere untere Grenze der Arzneimittelkosten, die sich bei einem niedrigeren Verbrauch ergibt, bleibt vom pU unberücksichtigt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
patientenindividuelle Therapie <sup>c</sup>		patientenindividuell unterschiedlich	0	k. A.	patientenindividuell unterschiedlich	Die Angabe des pU zu den Jahrestherapiekosten ist plausibel.
<p>a. Angaben des pU  b. Die Angabe beruht auf einem Mehrwertsteuersatz von 19 %.  c. unter Auswahl von Best supportive Care und chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

##### *„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 und ROS1-positives nicht kleinzelliges Lungenkarzinom*

*Ein validierter Test ist für die Auswahl der Patienten erforderlich. Ein Genfusions-positiver Status muss vor Einleitung der Therapie mit Rozlytrek bestätigt werden.*

##### **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 (siehe Tabelle 1-30).*

*Tabelle 1-30 Empfohlene Dosierung bei Kindern und Jugendlichen“*

<b>KOF</b>	<b>Einmal tägliche Dosis</b>
1,11 m <sup>2</sup> - 1,50 m <sup>2</sup>	400 mg
≥ 1,51 m <sup>2</sup>	600 mg

##### **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. Wenn es unmittelbar nach der Einnahme einer Dosis von Rozlytrek zu Erbrechen kommt, kann der Patient diese Dosis erneut einnehmen.

### **Dosisanpassungen**

Im Fall von spezifischen Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1-33) 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 1-31). Die Behandlung mit Rozlytrek ist dauerhaft abzubrechen, wenn Patienten die Dosis von 200 mg einmal täglich nicht vertragen.

Tabelle 1-31 Dosisreduktionsschema für erwachsene Patienten

Dosisreduktionsschema	Dosierung
Empfohlene Dosis	600 mg einmal täglich
Erste Dosisreduktion	400 mg einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	200 mg einmal täglich

#### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren kann die Dosis von Rozlytrek bis zu 2-mal reduziert werden, abhängig von der Verträglichkeit (siehe Tabelle 1-32).

Bei manchen Patienten ist ein intermittierendes Dosisschema erforderlich, um die empfohlene reduzierte wöchentliche Gesamtdosis für Kinder und Jugendliche zu erreichen. Die Behandlung mit Rozlytrek ist dauerhaft abzubrechen, wenn die Patienten die niedrigste reduzierte Dosis nicht vertragen.

Tabelle 1-32 Dosisreduktionsschema für Kinder und Jugendliche

Maßnahme	KOF von 1,11 m <sup>2</sup> bis 1,50 m <sup>2</sup> (einmal/Tag)	KOF ≥ 1,51 m <sup>2</sup> (einmal/Tag)
Empfohlene Dosis	400 mg	600 mg
Erste Dosisreduktion	300 mg	400 mg
Zweite Dosisreduktion	200 mg über 5 Tage pro Woche*	200 mg
*5 Tage pro Woche: Montag, Mittwoch, Freitag, Samstag und Sonntag		

Empfehlungen für Dosisanpassungen von Rozlytrek bei spezifischen Nebenwirkungen für Erwachsene und Kinder und Jugendliche sind in Tabelle 1-33 aufgelistet.

Tabelle 1-33 Empfohlene Dosisanpassungen von Rozlytrek bei Nebenwirkungen für Erwachsene und Kinder und Jugendliche

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
<b>Kongestive Herzinsuffizienz</b>	Symptomatisch bei leichter bis mäßiger Aktivität oder Anstrengung, einschließlich wenn eine Intervention indiziert ist (Grad 2 oder 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis</li> </ul>
	Schwer mit Symptomen in Ruhe, bei minimaler Aktivität oder Anstrengung oder wenn eine Intervention indiziert ist (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis oder Absetzen, wie klinisch angemessen</li> </ul>
<b>Kognitive Störungen</b>	Nicht tolerierbare, mäßige Veränderungen, die die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen (Grad 2, nicht tolerierbar)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1 oder Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, entsprechend der klinischen Notwendigkeit</li> </ul>
	Schwere Veränderungen, die die Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken (Grad 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1 oder Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis</li> </ul>
	Dringende Intervention für das Ereignis indiziert (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei anhaltenden, schweren oder nicht tolerierbaren Ereignissen Rozlytrek absetzen, wie klinisch angemessen</li> </ul>
<b>Hyperurikämie</b>	Symptomatisch oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapie mit Urat-senkenden Arzneimitteln einleiten</li> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Verbesserung der Anzeichen und Symptome</li> <li>• Wiederaufnahme von Rozlytrek mit gleicher oder reduzierter Dosis</li> </ul>

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
<b>QT- Intervallverlängerung</b>	QTc 481 bis 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit gleicher Dosis</li> </ul>
	QTc größer als 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung des QTc-Intervalls auf Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher Dosis, wenn die für die QT-Verlängerung verantwortlichen Faktoren identifiziert und behoben sind</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis, wenn andere Faktoren, die für eine QT-Verlängerung verantwortlich sein können, <u>nicht</u> identifiziert wurden</li> </ul>
	Torsade de pointes; polymorphe ventrikuläre Tachykardie; Anzeichen/Symptome schwerwiegender Arrhythmie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen</li> </ul>

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
<b>Erhöhte Transaminasewerte</b>	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1 oder Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt</li> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen, falls ein Abklingen der Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen auftritt</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis bei wiederkehrenden Ereignissen von Grad 3, die innerhalb von 4 Wochen abklingen</li> </ul>
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1 oder Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt</li> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen, falls ein Abklingen der Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen auftritt</li> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen bei wiederkehrenden Ereignissen von Grad 4</li> </ul>
	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"> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen</li> </ul>
<b>Anämie oder Neutropenie</b>	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 2 oder Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, entsprechend der klinischen Notwendigkeit</li> </ul>

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
<b>Andere klinisch relevante Nebenwirkungen</b>	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis die Nebenwirkung abklingt oder eine Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand eintritt</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt</li> <li>• Dauerhaftes Absetzen in Erwägung ziehen, falls ein Abklingen der Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen auftritt</li> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen bei wiederkehrenden Ereignissen von Grad 4</li> </ul>
* Schweregrad, wie durch die Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Instituts Version 4.0 definiert		

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Hoffmann-La Roche. Basket study of entrectinib (RXDX-101) for the treatment of patients with solid tumors harboring NTRK 1/2/3 (TRK A/B/C), ROS1, or ALK gene rearrangements (fusions) (STARTRK-2): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.09.2020 [Zugriff: 24.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568267>.
3. F. Hoffman-La Roche. An open-label, multicenter, global phase 2 basket study of entrectinib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic solid tumors that harbor NTRK1/2/3, ROS1, or ALK gene rearrangements [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 24.09.2020]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003385-84](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003385-84).
4. 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. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 271-282.
5. Roche. Rozlytrek: Fachinformation [online]. 07.2020 [Zugriff: 08.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. European Medicines Agency. Rozlytrek: European public assessment report [online]. 28.05.2020 [Zugriff: 05.11.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf).
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Larotrectinib (solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-90 [online]. 13.01.2020 [Zugriff: 15.01.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 866). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-90\\_Larotrectinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-90_Larotrectinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Larotrectinib [online]. 02.04.2020 [Zugriff: 02.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6479/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Larotrectinib\\_D-495\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6479/2020-04-02_AM-RL-XII_Larotrectinib_D-495_TrG.pdf).
9. Bishop JA. Unmasking MASC: bringing to light the unique morphologic, immunohistochemical and genetic features of the newly recognized mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands. *Head Neck Pathol* 2013; 7(1): 35-39.

10. Bissinger O, Götz C, Kolk A, Bier HA, Agaimy A, Frenzel H et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands: diagnostic pitfall with distinct immunohistochemical profile and molecular features. *Rare Tumors* 2017; 9(3): 7162.
11. European Medicines Agency. Vitrakvi: European public assessment report [online]. 25.07.2019 [Zugriff: 01.10.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitrakvi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitrakvi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
12. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(12): 731-747.
13. Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W, Clinch J. Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 1999; 24(1): 17-24.
14. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(13): 1074-1080.
15. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004; 59(10): 828-836.
16. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer. 2008.
17. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [online]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-007OL\\_1\\_S3\\_Lungenkarzinom\\_2018-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf).
18. Kawai A, Araki N, Sugiura H, Ueda T, Yonemoto T, Takahashi M et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma. *Lancet Oncol* 2015; 16(4): 406-416.
19. Gough NJ, Smith C, Ross JR, Riley J, Judson I. Symptom burden, survival and palliative care in advanced soft tissue sarcoma. *Sarcoma* 2011; 2011(1): 1-8.
20. Tumorregister München. Überleben ICD-10 C00-C96.9: Alle Tumoren (ohne C44) [online]. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC0096G-ICD-10-C00-C96.9-Alle-Tumoren-ohne-C44-Survival.pdf>.
21. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: RKI; 2019. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile).

22. 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* 2019; 15(7): 739-751.
23. iOmedico. Tumorregister Kolorektales Karzinom. 2016.
24. iOmedico. Tumor Registry Advanced Renal Cell Carcinoma RCC Registry. 2018.
25. 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. *Int J Cancer* 2019; 144(5): 981-990.
26. Verschuer U, 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* 2017; 112: 216-224.
27. 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* 2017; 34: 122-130.
28. 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. 2013.
29. Alvarez-Breckenridge C, Miller JJ, Nayyar N, Gill CM, Kaneb A, D'Andrea M et al. Clinical and radiographic response following targeting of BCAN-NTRK1 fusion in glioneuronal tumor. *NPJ Precis Oncol* 2017; 1(1): 5.
30. 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* 2018; 36(11): 500.e501-500.e509.
31. Roche Pharma. Technisches Dokument zur Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Entrectinib; Indikationsgebiet: NTRKf+ solide Tumoren.
32. 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* 2017; 23(6): 703-713.
33. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun* 2014; 5: 4846.
34. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&levelindex=0&levelid=1588267440758>.
35. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung [online]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf).



36. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

## Anhang A – Vom pU vorgelegte Auswertungspopulationen der Studie STARTRK-2 nach Tumorentität

Tabelle 13: Übersicht zu den vom pU vorgelegten Auswertungspopulationen mit NTRK-Genfusion der Studie STARTRK-2 getrennt nach Tumorentität (mehrseitige Tabelle)

STARTRK-2 Datenschnitt 31.10.2018 Tumorhistologie	Auswertungspopulation des pU	
	NTRK EE <sup>a</sup>	NTRK SE <sup>b</sup>
	N = 71	N = 91 <sup>c</sup>
sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom	12 (16,9)	16 (17,6)
nicht kleinzelliges Lungenkarzinom	12 (16,9)	14 (15,4)
Weichteilsarkom	11 (15,5) <sup>d</sup>	13 (14,3) <sup>e, f</sup>
primärer Hirntumor, Gliom	0 (0)	7 (7,7)
Brustkrebs (nicht sekretorisch)	2 (2,8)	3 (3,3)
sekretorischer Brustkrebs	4 (5,6)	4 (4,4)
Kolorektalkarzinom	6 (8,5)	7 (7,7)
Cholangiokarzinom	1 (1,4)	1 (1,1)
Karzinoms des gastroösophagealen Überganges	0 (0)	1 (1,1)
Bauchspeicheldrüsenkrebs	3 (4,2)	4 (4,4)
Gastrointestinalkarzinom (ohne nähere Angaben)	1 (1,4)	1 (1,1)
Endometriumkarzinom	1 (1,4)	1 (1,1)
Ovarialkarzinom	1 (1,4)	1 (1,1)
papilläres Schilddrüsenkarzinom	4 (5,6)	4 (4,4)
Schilddrüsenkrebs (andere)	3 (4,2)	3 (3,3)
Neuroblastom	1 (1,4)	1 (1,1)
Neuroendokriner Tumor	4 (5,6)	5 (5,5)
Gastrointestinaler Stromatumor	2 (2,8)	2 (2,2)
Zervikales Adenosarkom	1 (1,4)	1 (1,1)
entdifferenziertes Chondrosarkom	1 (1,4)	1 (1,1)
Sarkom der follikulären dendritischen Zellen	1 (1,4)	1 (1,1)

Tabelle 13: Übersicht zu den vom pU vorgelegten Auswertungspopulationen mit NTRK-Genfusion der Studie STARTRK-2 getrennt nach Tumorentität (mehrseitige Tabelle)

STARTRK-2 Datenschnitt 31.10.2018	Auswertungspopulation des pU	
	NTRK EE <sup>a</sup>	NTRK SE <sup>b</sup>
<p>a. Auswertungspopulation für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Patientinnen und Patienten mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST Version 1.1, NTRK-Genfusion, ohne vorherige Therapie mit einem NTRK-Inhibitor und <math>\geq 6</math> Monate Follow-up nach erster Dosis von Entrectinib. Patientinnen und Patienten mit primärem Hirntumor wurden ausgeschlossen; zuletzt eingeschlossene Patientin oder eingeschlossener Patient am 30.04.2018</p> <p>b. Auswertungspopulation für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion ohne vorherige Therapie mit einem NTRK-Inhibitor, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben; zuletzt eingeschlossene Patientin oder eingeschlossener Patient am 31.10.2018</p> <p>c. Angaben zur Tumorhistologie liegen in Modul 4 B Anhang G des Dossiers nur für 91 von 108 (84,3 %) Patientinnen und Patienten der NTRK SE-Auswertungspopulation vor.</p> <p>d. Der pU fasst die folgenden Entitäten zusammen: endometriales Stromasarkom (n = 1), maligner peripherer Nervenscheidentumor (n = 1), pleomorphes undifferenziertes Sarkom (n = 1), Sarkom (ohne nähere Angaben) (n = 8)</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. Es liegt keine zusammenfassende Angabe für Weichteilsarkome vor. Analog zum Vorgehen des pU für die Population NTRK EE wurden die folgenden Entitäten und darüber hinaus das Synovialsarkom und Sarkom (andere) zu den Weichteilsarkomen zusammengefasst: endometriales Stromasarkom (n = 1), maligner peripherer Nervenscheidentumor (n = 1), pleomorphes undifferenziertes Sarkom (n = 1), Synovialsarkom (n = 1), Sarkom (andere) (n = 1), Sarkom (ohne nähere Angaben) (n = 8)</p> <p>n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der jeweiligen Tumorhistologie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; NTRK EE: NTRK Wirksamkeitsset (Efficacy evaluable); NTRK SE: NTRK Verträglichkeitsset (Safety evaluable); pU: pharmazeutischer Unternehmer; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>		

## **Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?