

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 mit Crizotinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit C-ros-Oncogene-1(ROS1)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Entrectinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben ^b	Crizotinib
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: C-ros Oncogene 1	

Der pU benennt Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Der pU hat keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche zum Vergleich von Entrectinib mit Crizotinib identifiziert. Er hat daher Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorgelegt.

Vom pU vorgelegte Evidenz zu Entrectinib

Zu Entrectinib schließt der pU die noch laufende, nicht kontrollierte, prospektive Phase-II-Basket-Studie STARTRK-2 ein, in die tumorhistologieunabhängig erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor und einer Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase(NTRK)1/2/3-, ROS1- oder Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-Genumlagerung eingeschlossen wurden. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtet der pU die Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben (nachfolgend als ROS1-Population bezeichnet). Für diese Teilpopulation zieht der pU getrennt nach Nutzen- und Schadenendpunkten unterschiedliche Auswertungspopulationen heran, wobei die Anzahl der berücksichtigten Patientinnen und Patienten variiert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Vom pU im Dossier vorgelegte Datenschnitte und Auswertungspopulationen der Studie STARTRK-2 (mehrsseitige Tabelle)

Datenschnitt ^a (Bezeichnung des pU) ^b	Zeitpunkt, bis zu dem Patientinnen und Patienten in der Auswertungspopulation berücksichtigt wurden (ECOD)	Auswertungspopulation ^c	
		ROS1 EE ^d N	ROS1 SE ^e N
31.05.2018 (NDA)	30.04.2017 ^f	37	105 ^g
31.10.2018 (EMA-Verträglichkeit)	31.10.2018	–	180
01.05.2019 (EMA-ROS1-Wirksamkeit)	30.11.2017	78 (Auswertungspopulation 1 ^b)	–
01.05.2019 (EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit)	31.10.2018	145ⁱ (Auswertungspopulation 2)	–

- a. vom pU als CCOD bezeichnet
- b. Bezeichnung des pU für die Datenschnitte; da jedoch derselbe Datenschnitt unterschiedliche Bezeichnungen haben kann, ist davon auszugehen, dass vielmehr die Auswertungspopulationen, die sich in Abhängigkeit von Datenschnitt, ECOD und betrachteter Population ergeben, gemeint sind; vom pU für die Nutzenbewertung als relevant erachtete Auswertungspopulationen sind **fett** markiert
- c. gemäß pU Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem ROS1-Inhibitor-naivem NSCLC; vom pU für die Nutzenbewertung als relevant erachtete Auswertungspopulationen sind **fett** markiert
- d. Patientinnen und Patienten mit messbarer Erkrankung nach RECIST Version 1.1 nach BICR zu Studienbeginn mit gemäß pU ≥ 12 Monaten Follow-up nach Feststellung des 1. Ansprechens; zur Bildung dieser Population wurden weitere Kriterien (Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor, ECOG-PS > 2 und ROS1-Biomarker unzulässig) angewendet, für die unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten ausschließlich hierdurch von der Analysepopulation ausgeschlossen wurden; vom pU für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorie Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität verwendet
- e. Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis Entrectinib erhalten haben; vom pU für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen verwendet
- f. Angabe des pU im Dossier: 30.11.2017; aus dem EPAR geht hervor, dass die Aufnahme der Patientinnen und Patienten in die Auswertung lediglich bis zum 30.04.2017 erfolgte
- g. unklar, ob für diese Auswertungspopulation ein Follow-up von ≥ 12 Monaten berücksichtigt wurde

Tabelle 3: Vom pU im Dossier vorgelegte Datenschnitte und Auswertungspopulationen der Studie STARTRK-2 (mehrsseitige Tabelle)

Datenschnitt ^a (Bezeichnung des pU) ^b	Zeitpunkt, bis zu dem Patientinnen und Patienten in der Auswertungspopulation berücksichtigt wurden (ECOD)	Auswertungspopulation ^c	
		ROS1 EE ^d N	ROS1 SE ^e N
<p>h: die Auswertungspopulation 1 zieht der pU für den Vergleich gegenüber Crizotinib heran i. gemäß EPAR wurden bei dieser Auswertung Patientinnen und Patienten mit einem Follow-up von ≥ 6 Monaten nach Feststellung des 1. Ansprechens berücksichtigt</p> <p>BICR: unabhängiges zentrales Reviewkomitee; CCOD: Clinical cut-off Date; ECOD: Enrollment cut-off Date; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: European Medicines Agency; EPAR: European public Assessment Report; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse; NDA: New Drug Approval; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RECIST: Response Evaluation Criteria in solid Tumors; ROS1: C-ros Oncogene 1; ROS1 EE: ROS1 Wirksamkeitsset (Efficacy evaluable); ROS1 SE: ROS1 Verträglichkeitsset (Safety evaluable); ZNS: zentrales Nervensystem</p>			

Vom pU vorgelegte Evidenz zu Crizotinib

Zu Crizotinib zieht der pU patientenindividuelle Daten von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ROS1-positivem NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden, aus einer US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) heran. Dabei handelt es sich aufgrund des nicht interventionellen Designs um eine retrospektive Kohortenstudie. Daneben schließt der pU zu Crizotinib zusätzlich die 1-armige Studie EUCROSS ein. Für die Studienpopulation der EUCROSS liegen ausschließlich aggregierte Daten vor. In die Studie EUCROSS wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ROS1-positivem NSCLC eingeschlossen und mit Crizotinib behandelt. Eine Vorbehandlung mit ALK- oder ROS1-Inhibitoren war nicht erlaubt.

Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Für den Vergleich von Entrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib stellt der pU für die ROS1-Population der Studie STARTRK-2 die Ergebnisse der Auswertungspopulation 1 zum Datenschnitt vom 01.05.2019 (EMA-ROS1-Wirksamkeit, N = 78, siehe Tabelle 3) den Ergebnissen der Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank (N = 69) mittels Propensity-Score-Analyse bzw. den Ergebnissen der Studie EUCROSS (N = 30) mit der Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Methode gegenüber. Der pU stellt für beide Vergleiche ausschließlich Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben und PFS im Dossier dar.

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Entrectinib zieht der pU zu den Endpunkten Gesamtüberleben und PFS primär die Ergebnisse aus dem Vergleich gegenüber der Flatiron-Health-Datenbank heran. Für weitere Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zieht der pU ausschließlich die Ergebnisse der Studie STARTRK-2 heran, ohne einen Vergleich gegenüber Crizotinib vorzunehmen. Für Endpunkte zur Verträglichkeit gibt der pU an, einen „naiven Vergleich“ von Entrectinib gegenüber Crizotinib durchzuführen. Er

stellt allerdings das beobachtete Verträglichkeitsprofil von Entrectinib in der Studie STARTRK-2 allgemeinen Angaben zu Crizotinib nur für ausgewählte UEs gegenüber.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib nicht geeignet.

Auswertungspopulationen der Studie STARTRK-2 nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet

Wie oben beschrieben, legt der pU verschiedene Auswertungspopulationen für die Nutzen- und Schadenendpunkte vor (siehe Tabelle 3). Die Anzahl der darin berücksichtigten Patientinnen und Patienten variiert darüber hinaus je nach Datenschnitt und Zeitpunkt, bis zu dem Patientinnen und Patienten in der Auswertungspopulation berücksichtigt wurden (ECOD). Insgesamt ist die genaue Zusammensetzung der vom pU gebildeten Auswertungspopulationen anhand der Angaben des pU im Dossier nicht nachvollziehbar, u. a. auch weil sich die vom pU im Dossier dargestellte Abbildung zum Patientenfluss auf den Datenschnitt vom 31.05.2018 (NDA) und die gepoolten Auswertungspopulationen der Studien STARTRK-2, STARTRK-1 und ALKA-372-001 bezieht. Insbesondere für die aktuellsten Auswertungspopulationen für die Nutzenendpunkte (Auswertungspopulation 2, Datenschnitt vom 01.05.2019) und für die Schadenendpunkte (Datenschnitt vom 31.10.2018) wäre eine entsprechende Abbildung zum Patientenfluss sinnvoll und notwendig, um die Bildung der entsprechenden Auswertungspopulationen nachzuvollziehen. Diese legt der pU im Dossier allerdings nicht vor.

Zudem schränkt der pU die ROS1-Population für Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Auswertungspopulation ROS1 EE) auf Patientinnen und Patienten mit ≥ 12 Monate Follow-up nach Feststellung des 1. Ansprechens ein. Aus dem EPAR geht hervor, dass für die grundsätzlich relevante Auswertungspopulation 2 ein Follow-up von ≥ 6 Monaten nach Feststellung des 1. Ansprechens und nicht wie vom pU in Modul 4 A angegeben von ≥ 12 Monaten nach Feststellung des 1. Ansprechens berücksichtigt wurde. Die alleinige Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einem Follow-up-Zeitraum von ≥ 6 Monaten nach dem 1. Ansprechen ist insofern nicht adäquat, als dadurch Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen in der Auswertungspopulation nicht berücksichtigt würden. Informationen darüber, ob und wenn ja, wie viele Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen in dieser Auswertungspopulation nicht berücksichtigt wurden, liegen nicht vor.

Darüber hinaus ist unklar, welche Auswirkungen die Einschränkung der Patientenpopulation durch die Festlegung auf eine Dauer des Follow-ups auf die Ergebnisse der Auswertungen für die Nutzenendpunkte hat, da keine Informationen dazu vorliegen, welche Patientinnen und Patienten durch dieses Kriterium nicht in der Auswertungspopulation berücksichtigt wurden. Dieses Vorgehen bedeutet, dass vorliegende Erhebungen von Patientinnen und Patienten, die noch kein entsprechendes Follow-up nach 1. Ansprechen hatten bzw. kein Ansprechen gezeigt

haben, unberücksichtigt bleiben und beispielsweise hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben aufgetretene Todesfälle unter diesen Patientinnen und Patienten in die Auswertung nicht eingehen. Der pU äußert sich dazu im Dossier nicht.

Neben dem Ausschlusskriterium < 6 bzw. < 12 Monate Follow-up nach Feststellung des 1. Ansprechens wird die Population ROS1 EE auch durch weitere Ausschlusskriterien (Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor, ECOG-PS > 2 und ROS1-Biomarker unzulässig) eingeschränkt. Die vom pU angewendeten Ausschlusskriterien und damit die Zusammensetzung der Auswertungspopulation ROS1 EE sind jedoch anhand der Angaben des pU im Dossier nicht nachvollziehbar (siehe oben).

Vom pU vorgelegte Vergleiche nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet

Für den Vergleich von Entrectinib mit Crizotinib stellt der pU für die ROS1-Population die Ergebnisse der Auswertungspopulation 1 der Studie STARTRK-2 den Ergebnissen der Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank bzw. den Ergebnissen der Studie EUCROSS für Crizotinib ausschließlich zu den Endpunkten Gesamtüberleben und PFS gegenüber.

Beide vom pU vorgelegten Vergleiche sind neben den beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Einschränkung der Patientenpopulation der Studie STARTRK-2 aus den folgenden Gründen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet:

- Es ist unklar, warum der pU für beide Vergleiche gegenüber Crizotinib die Auswertungspopulation 1 zum Datenschnitt vom 01.05.2019 der Studie STARTRK-2 heranzieht und nicht die größere Auswertungspopulation (Auswertungspopulation 2 zum Datenschnitt vom 01.05.2019), da in die Auswertungspopulation 2 im Vergleich zur Auswertungspopulation 1 nahezu doppelt so viele Patientinnen und Patienten eingehen.
- Es liegen keine Informationen dazu vor, ob der pU bei der Auswahl der Patientinnen und Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank die bei der Auswertungspopulation 1 der Studie STARTRK-2 gewählte Follow-up-Zeit von ≥ 12 Monaten nach Feststellung des 1. Ansprechens berücksichtigt hat bzw. ob er diese bei der Auswahl hätte berücksichtigen können. Bei der Studie EUCROSS wurde die bei der STARTRK-2 gewählte Follow-up-Zeit von ≥ 12 Monaten nach Feststellung des 1. Ansprechens nicht berücksichtigt, da für diese Studie keine Daten zu einer entsprechenden Auswertungspopulation vorliegen.
- Bei beiden vom pU vorgelegten Vergleichen zum Gesamtüberleben handelt es sich jeweils um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Auch wenn jeweils eine Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren in der Auswertung vorgenommen wurde, sind die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Für beide vom pU vorgelegten Vergleiche zum Gesamtüberleben sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten. Dass eine systematische Verzerrung der Ergebnisse vorliegen

könnte, zeigt sich auch daran, dass sich die Überlebenszeitanalysen von Patientinnen und Patienten unter Crizotinib aus der Flatiron-Health-Datenbank und der Studie EUCROSS deutlich unterscheiden.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Entrectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Entrectinib.

Tabelle 4: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben ^b	Crizotinib	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.