



IQWiG-Berichte – Nr. 1037

**Entrectinib  
(NSCLC) –**

**Addendum zum Auftrag A20-75**

**Addendum**

Auftrag: A21-06  
Version: 1.0  
Stand: 28.01.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Entrectinib (NSCLC) – Addendum zum Auftrag A20-75

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

13.01.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-06

## **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**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Lisa Junge
- Charlotte Guddat
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Entrectinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02183870, NCT02568267

**Keywords:** Entrectinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02183870, NCT02568267

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Zusammensetzung der Auswertungspopulationen .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien .....</b>	<b>2</b>
<b>2.3 Zusammenfassung.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>5</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	4

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ECOD	Enrollment cut-off Date
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching adjusted indirect Comparison
NSCLC	Non small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
ROS1	C-ros Oncogene 1
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 13.01.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-75 (Entrectinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [2] Auswertungen zur Teilpopulation erwachsener Patientinnen und Patienten mit C-ros-Oncogene-1(ROS1)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben (nachfolgend als ROS1-Population bezeichnet) aus der nicht kontrollierten Studie STARTRK-2 herangezogen. Hierzu legte er verschiedene Auswertungspopulationen für die Nutzen- und Schadenendpunkte vor. Für den Vergleich von Entrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib hat der pU für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben Vergleiche der Auswertungspopulation 1 zum Datenschnitt vom 01.05.2019 (N = 78) der Studie STARTRK-2 gegenüber einer mit Crizotinib behandelten Kohorte einer US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) (N = 69) sowie gegenüber Patientinnen und Patienten der Studie EUCROSS (N = 30) vorgelegt. Die für beide Vergleiche vom pU herangezogene Auswertungspopulation 1 der Studie STARTRK-2 berücksichtigt deutlich weniger Patientinnen und Patienten als zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung möglich gewesen wäre (Auswertungspopulation 2 ebenfalls zum Datenschnitt vom 01.05.2019, N = 145). Darüber hinaus gab es Unklarheiten bezüglich der genauen Zusammensetzung der vom pU gebildeten Auswertungspopulationen [1].

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU neben klarstellenden Angaben zu den Auswertungspopulationen der ROS1-Population der Studie STARTRK-2 Vergleiche von Entrectinib gegenüber Crizotinib auf Basis der größeren Auswertungspopulation der Studie STARTRK-2 (Auswertungspopulation 2) und der Flatiron-Health-Datenbank bzw. der Studie EUCROSS zum Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt [3].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zu den Vergleichen von Entrectinib mit Daten der Flatiron-Health-Datenbank und der Studie EUCROSS zum Endpunkt Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

### 2.1 Zusammensetzung der Auswertungspopulationen

Der pU hat mit dem Dossier verschiedene Auswertungspopulationen für die Nutzen- und Schadenendpunkte der ROS1-Population der Studie STARTRK-2 vorgelegt. Die Anzahl der darin berücksichtigten Patientinnen und Patienten variierte darüber hinaus je nach Datenschnitt und Zeitpunkt, bis zu dem Patientinnen und Patienten in der Auswertungspopulation eingeschlossen worden waren (Enrollment cut-off Date [ECOD]). Eine Übersicht über die verschiedenen Auswertungspopulationen findet sich in Tabelle 3 der Dossierbewertung A20-75 [1]. Aus den Angaben des pU im Dossier ging die genaue Zusammensetzung insbesondere der aktuellsten Auswertungspopulationen für die Nutzenendpunkte (Auswertungspopulation 2, Datenschnitt vom 01.05.2019, ECOD 31.10.2018) nicht hervor. Zudem wurde basierend auf den Angaben des pU im Dossier angenommen, dass die in die Auswertungspopulationen zu den Nutzenendpunkten eingehenden Patientinnen und Patienten nur solche mit einem Follow-up-Zeitraum von  $\geq 6$  Monaten nach dem 1. Ansprechen umfassten. Hierdurch würden Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen in den Analysen nicht berücksichtigt.

Der pU hat in seiner Stellungnahme [3] klargestellt, dass in den Auswertungspopulationen zu den Nutzenendpunkten alle bis zum jeweiligen ECOD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten enthalten sind, unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten auf die Behandlung mit Entrectinib ansprachen, die Studie abbrachen, progredient waren oder verstarben. Der pU begründet den Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die erst nach dem ECOD eingeschlossen wurden, mit einer ausreichenden Nachbeobachtungszeit für die Analyse des primären Endpunkts objektive Ansprechrates. Darüber hinaus hat der pU mit den mit der Stellungnahme eingereichten Angaben zum Patientenfluss zum Datenschnitt vom 01.05.2019 (EMA-D194) die Ausschlussgründe zur Bildung der Auswertungspopulationen mit entsprechenden Angaben zur Anzahl der hierdurch ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten dargelegt. Mit den mit der Stellungnahme nachgereichten Informationen ist die Zusammensetzung der Auswertungspopulation somit hinreichend nachvollziehbar. Dennoch ist anzumerken, dass unabhängig davon, ob die Einschränkung der Auswertungspopulation für den primären Endpunkt angemessen ist, der Ausschluss von Patientinnen und Patienten für andere Nutzenendpunkte wie beispielsweise das Gesamtüberleben nicht sachgerecht ist.

### 2.2 Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU hat mit der Stellungnahme [3] erneut Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien zu Entrectinib und Crizotinib vorgelegt. Dabei stellt der pU die Ergebnisse der Auswertungspopulation 2 der ROS1-Population der Studie STARTRK-2 zum Datenschnitt vom 01.05.2019 (EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit, N = 145) jeweils den bereits mit dem Dossier vorgelegten Daten zu Crizotinib, der Flatiron-Health-Datenbank (N = 69) bzw. der Studie EUCROSS (N = 30) zum Endpunkt Gesamtüberleben gegenüber.



Die Beschreibung der Studie STARTRK-2 zu Entrectinib, der Kohorte der Flatiron-Health-Datenbank und der Studie EUCROSS findet sich in der Dossierbewertung A20-75 [1].

Der pU führt für den auf patientenindividuellen Daten basierenden Vergleich der Auswertungspopulation 2 der ROS1-Population der Studie STARTRK-2 gegenüber der Flatiron-Health-Datenbank eine Propensity-Score-Analyse mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) durch. Die aggregierten Daten der Studie EUCROSS stellt der pU den patientenindividuellen Daten der Auswertungspopulation 2 der Studie STARTRK-2 in einem Vergleich mit der Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Methode gegenüber. Der pU verwendet damit dieselbe Methodik wie bei den im Dossier vorgelegten Vergleichen mit der Auswertungspopulation 1 (N = 78) der Studie STARTRK-2. Auch die potenziell relevanten Effektmodifikatoren oder prognostischen Faktoren entsprechen denen, die der pU in den mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen berücksichtigt hat. Als Sensitivitätsanalyse stellt der pU für beide Vergleiche zusätzlich die Ergebnisse eines Vergleichs der Arme ohne Adjustierung dar. Die bereits in der Dossierbewertung A20-75 adressierten Kritikpunkte zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen zu Entrectinib und Crizotinib [1] gelten auch für das vorliegende Addendum.

Im IPTW-Vergleich gegenüber der Flatiron-Health-Datenbank zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Entrectinib gegenüber Crizotinib (medianes Überleben [95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI]] in Monaten: 30,75 [28,32; n. b.] vs. 15,82 [15,36; 19,87]; Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,50 [0,34; 0,75];  $p = 0,016$ ). Im gewichteten Vergleich mittels der MAIC-Methode gegenüber der Studie EUCROSS ist der Überlebensvorteil von Entrectinib nicht statistisch signifikant (medianes Überleben [95 %-KI] in Monaten: 30,75 [28,32; n. b.] vs. n. e. [21,6; n. b.]; Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,85 [0,54; 1,22]). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen ohne Adjustierung bestätigen das jeweilige Ergebnis aus dem IPTW-Vergleich bzw. dem MAIC.

Auch wenn jeweils eine Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren in der Auswertung vorgenommen wurde, sind die Ergebnisse der beiden Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien 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 (analog zu den mit dem Dossier vorgelegten Analysen mit der Auswertungspopulation 1) von Patientinnen und Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank und der Studie EUCROSS deutlich unterscheiden. So haben die Patientinnen und Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank eine deutlich schlechtere Prognose unter Crizotinib als Patientinnen und Patienten, die in der Studie EUCROSS mit Crizotinib behandelt wurden.

### 2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Entrectinib aus der Dossierbewertung A20-75 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Entrectinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-75 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben <sup>b</sup>	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 Lokalthherapie haben.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Entrectinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 08.12.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A20-75\\_Entrectinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A20-75_Entrectinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. Roche Pharma. Entrectinib (ROZLYTREK): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/587/#dossier>.
3. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1003; Entrectinib (NSCLC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-75. 2020: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/587/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].