



IQWiG-Berichte – Nr. 1043

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

Addendum zum Auftrag A20-74

Addendum

Auftrag: A21-07
Version: 1.0
Stand: 02.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Entrectinib (solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion) – Addendum zum Auftrag A20-74

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.01.2021

Interne Auftragsnummer

A21-07

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Charlotte Guddat
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Entrectinib, Tumoren, Genfusion, Nutzenbewertung, NCT02568267

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Anmerkungen zu den nachgereichten Daten der Stellungnahme	2
2.2 Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien zum Endpunkt Gesamtüberleben	3
2.3 Analysen zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten	4
2.4 Zusammenfassung.....	4
3 Literatur	6

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ECOD	Enrollment cut-off Date
EE	Efficacy evaluable
EPAR	European public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
n. b.	nicht berechenbar
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
NTRK	neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SE	Safety evaluable
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 A20-74 (Entrectinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [2] Auswertungen der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor mit neurotropher Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aus der nicht kontrollierten Basket-Studie STARTRK-2 vorgelegt. Darüber hinaus hat der pU Vergleichsdaten ausschließlich für die beiden Tumorentitäten nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) und Weichteilsarkom vorgelegt, wobei das Vorgehen für die Suche und Auswahl der Studien unklar blieb. Die vom pU vorgelegten Daten waren in der mit dem Dossier präsentierten Aufbereitung unzureichend und 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, nicht geeignet. Für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die ebenfalls vom Anwendungsgebiet von Entrectinib umfasst sind, lagen keine Daten vor [1].

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien zum Endpunkt Gesamtüberleben unter Verwendung von Daten der Flatiron Health-Datenbank und Auswertungen zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten vorgelegt [3].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zum Vergleich von Entrectinib mit Daten der Flatiron-Health-Datenbank zum Endpunkt Gesamtüberleben unter Einbeziehung der nachgereichten Informationen zum Patientenfluss der Analysepopulationen und zu Auswertungen zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten, jeweils 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 Anmerkungen zu den nachgereichten Daten der Stellungnahme

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

Der pU hat in seinem Dossier Auswertungen einer Teilpopulation der nicht kontrollierten Basket-Studie STARTRK-2 vorgelegt. Diese Teilpopulation umfasste die Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor mit NTRK-Genfusion. Entrectinib ist gemäß Fachinformation nur für diejenigen Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion zugelassen, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Anhand der Angaben im Dossier war nicht nachvollziehbar, inwiefern die vorgelegten Auswertungspopulationen der für die Fragestellung relevante Population entsprechen. Weder in den Einschlusskriterien der Studie STARTRK-2 noch in den vom pU angesetzten Kriterien zur Bildung der Auswertungspopulationen findet sich eine entsprechende Operationalisierung. Auch durch die Stellungnahme des pU wurden keine neuen Daten nachgereicht, die sicherstellen, dass die Auswertungspopulation des pU die gemäß Zulassung relevante Patientenpopulation abbildet.

Bildung der Analysepopulation NTRK EE in der Studie STARTRK-2 für die patientenrelevanten Nutzenendpunkte

Der pU hat in seinem Dossier Auswertungen getrennt nach Nutzen- und Schadenendpunkten vorgelegt. Dabei hat er für Nutzenendpunkte eine andere Auswertungspopulation (NTRK Efficacy evaluable [EE], Datenschnitt 31.10.2018: n = 71) als für Schadenendpunkte (NTRK Safety evaluable [SE], Datenschnitt 31.10.2018: n = 108) vorgelegt. Die vom pU angewandten Ausschlusskriterien und damit die Zusammensetzung der Analysepopulation NTRK EE zum Datenschnitt 31.10.2018 waren anhand der Angaben des pU im Dossier nicht nachvollziehbar. Durch die vom pU im Rahmen der Stellungnahme nachgelieferten Angaben ist nun klargestellt, (i) dass es sich bei der Analysepopulation NTRK EE entgegen den Angaben des pU im Dossier nicht um Patientinnen und Patienten mit ≥ 6 Monate Follow-Up nach 1. Ansprechen handelt, sondern um Patientinnen und Patienten, 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 und (ii) welche Patientinnen und Patienten bei der Bildung der Analysepopulation NTRK EE ausgeschlossen wurden. 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. Unabhängig von der Nachvollziehbarkeit der Einschränkung der Analysepopulation für den primären Endpunkt ist der Ausschluss von Patientinnen und Patienten bei ohnehin geringen Fallzahlen für andere Nutzenendpunkte wie beispielsweise das Gesamtüberleben nicht sachgerecht.

Ergebnisse getrennt nach Tumorentität unvollständig

In der vorliegenden Indikation ist eine Ergebnisbetrachtung getrennt nach Tumorentität sinnvoll und notwendig (eine ausführliche Begründung findet sich in der Dossierbewertung A20-74 [1]). Der pU hat in seiner Nutzenbewertung nur für 3 Entitäten Weichteilsarkom, NSCLC und sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom Ergebnisse vorgelegt. Im Rahmen der Stellungnahme wurden keine Ergebnisse für weitere Entitäten vorgelegt. Auch der in der Stellungnahme vorgelegte Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien (siehe folgender Abschnitt) ist nicht getrennt nach Tumorentität erfolgt.

2.2 Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien zum Endpunkt Gesamtüberleben

Der pU legt in seiner Stellungnahme einen Vergleich zwischen i) erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem soliden Tumor mit einer NTRK-Genfusion der Studien STARTRK-1, STARTRK-2 und ALKA372-001, die eine Dosierung ≥ 600 mg Entrectinib erhalten haben und ii) erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem soliden Tumor mit einer NTRK-Genfusion, die gemäß Angabe des pU eine patientenindividuelle Therapie, ausgenommen einem NTRK-Inhibitor, erhalten haben, und für die dem pU patientenindividuelle Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank vorlagen, vor [3,4]. Die Flatiron-Health-Datenbank enthält Daten aus elektronischen Patientenakten von Krebspatienten aus onkologischen Kliniken in den USA. Für den Vergleich führt der pU eine Propensity-Score-Analyse unter Berücksichtigung der Faktoren Tumortyp, Alter, Zeit seit initialer Diagnose bis Indexdatum (Beginn der Therapie im Entrectinib-Arm bzw. Vorliegen eines NTRK-positiven Testergebnisses in der Flatiron-Health-Datenbank), Stadium bei initialer Diagnose und Anzahl der vorausgegangenen Therapielinien seit fortgeschrittener Erkrankung durch. Als Sensitivitätsanalyse stellt der pU zusätzlich Ergebnisse eines Vergleichs ohne Adjustierung dar. Der pU stellt ausschließlich eine Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben und unabhängig von der Tumorphistologie dar. Wie bereits in der Dossierbewertung dargelegt ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Betrachtung getrennt nach Tumorentitäten notwendig. Die vom pU vorgelegten Vergleichsdaten sind daher für die Nutzenbewertung von Entrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verwertbar.

Unabhängig von der fehlenden Verwertbarkeit der Daten zeigt sich im Tumorentitätenübergreifenden Vergleich unter Berücksichtigung des Propensity-Score für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Entrectinib und einer gemäß Angabe des pU patientenindividuellen Therapie (medianes Überleben [95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI]] in Monaten: 20,9 [16,03; n. b.] vs. 6,77 [3,68; n. b.]; Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,44 [0,15; 1,30]; $p = 0,056$). Im Vergleich ohne Adjustierung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Entrectinib gegenüber einer gemäß Angabe des pU patientenindividuellen Therapie (medianes Überleben [95 %-KI] in Monaten: 20,9 [16,03; n. b.] vs. 11,0 [3,81; n. b.]; Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,44 [0,21; 0,90]; $p = 0,032$). Somit sind die beobachteten Effekte unabhängig von der statistischen Signifikanz nicht groß genug, als dass sie bei diesem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien

nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten. Zudem wurden für die Analyse auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine nicht zulassungskonforme Dosierung > 600 mg erhalten haben. Angaben zur Behandlung der Patientinnen und Patienten in der Flatiron-Health-Datenbank liegen nicht vor.

2.3 Analysen zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten

Der pU legt in seiner Stellungnahme 2 Abbildungen zum Tumoransprechen bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten der Studie STARTRK-NG [5] vor. Die Studie STARTRK-NG ist eine Dosisescalationsstudie mit anschließender Dosisverlängerung bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten (gemäß European public Assessment Report [EPAR] bis 22 Jahren [6]) mit rezidivierten oder refraktären soliden extrakraniellen Tumoren oder primären Tumoren des zentralen Nervensystems mit oder ohne NTRK-, C-ros Oncogene 1- oder anaplastische Lymphomkinase-Fusionen. Nach einer Dosisescalation erhielten die Patientinnen und Patienten Entrectinib in Dosierungen zwischen 250 bis 750 mg/m² Körperoberfläche. Der pU macht weder im Dossier noch in der Stellungnahme Angaben für wie viele pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Alter ≥ 12 Jahren und einer NTRK-Genfusion entsprechend dem Anwendungsgebiet Daten in der Studie STARTRK-NG vorliegen. Gemäß EPAR waren bis zum 31.10.2018 29 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, von denen 7 Patientinnen und Patienten eine NTRK-Genfusion aufwiesen. Diese 7 Patientinnen und Patienten waren gemäß EPAR zwischen 4 Monaten und 9 Jahren alt [6]. Somit enthält die Studie STARTRK-NG bis zum 31.10.2018 keine Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Stellungnahme des pU ist zu entnehmen, dass Auswertungen zu Datenschnitten zum 01.07.2019 [7] und zum 05.11.2019 [3] für die Studie STARTRK-NG vorliegen. Es ist unklar, ob in diesen Auswertungen Daten einzelner Patientinnen und Patienten entsprechend dem Anwendungsgebiet (NTRK-Genfusion, Alter ≥ 12 Jahren) vorliegen. Davon unabhängig liegen Informationen ausschließlich zum Endpunkt Tumoransprechen vor, nicht jedoch zu patientenrelevanten Endpunkten wie dem Gesamtüberleben.

Die vom pU vorgelegten Daten zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Entrectinib aus der Dossierbewertung A20-74 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Entrectinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-74 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Entrectinib (solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-74_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/588/#dossier>.
3. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1007: Entrectinib (solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-74. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/588/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Hoffmann-La Roche. Entrectinib (ROZLYTREK): zusätzliche Analysen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum IQWiG-Bericht Nr. 1007 [unveröffentlicht]. 2020.
5. Hoffmann-La Roche. Study of entrectinib (RXDX-101) in children and adolescents with locally advanced or metastatic solid or primary CNS tumors and/or who have no satisfactory treatment options (STARTRK-NG) [online]. 2020 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650401>.
6. European Medicines Agency. Rozlytrek: European public assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. Desai AV, Robinson GW, Basu EM et al. Updated entrectinib data in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including primary CNS tumors. J Clin Oncol 2020; 38(15 Suppl): 107. https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.107.