

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
<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>	

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-Lymphom-kinase(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