

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Entrectinib solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion

Berlin, den 22. Dezember 2020

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Entrectinib (solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [*NTRK*]-Genfusion) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1007,

Auftrag: A20-74, Version 1.0, Stand: 27.11.2020:

https://www.iqwig.de/download/A20-75_Entrectinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-09-01-D-559:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/588/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie	5
Bewertung der AkdÄ	5
Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte	5
Einschlusskriterien der STARTRK-2-Studie	6
Design	6
Studiendauer	6
Dosierung	7
Bewertung der vorgelegte Evidenz durch die AkdÄ	7
Ergebnisse: Nutzen	8
Mortalität	8
Morbidität	8
Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtansprechrates (ORR) und Dauer des Gesamtansprechens (DOR)	8
weitere Endpunkte	8
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	8
EORTC QLQ-C30, mediane Zeit bis Verschlechterung um 10 Punkte	8
NTRK-EE für die drei Entitäten MASC (12 Patienten), NSCLC (12 Patienten) und Weichteilsarkom (11 Patienten)	9
Bewertung der AkdÄ: Nutzen	9
Ergebnisse: Schaden	9
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
Zusammenfassende Bewertung	11
Fazit	12
Literaturverzeichnis	12

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Entrectinib ist als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (*NTRK*)-Genfusion zugelassen,

- 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.

Entrectinib ist außerdem zugelassen als Monotherapie erwachsener Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

Entrectinib ist ein Inhibitor der Tropomyosin-Rezeptor-Tyrosinkinase TRKA, TRKB und TRKC (codiert jeweils von den neurotrophen Tyrosinrezeptorkinase [*NTRK*]-Genen *NTRK1*, *NTRK2* bzw. *NTRK3*), der proto-onkogenen Tyrosin-Proteinkinase ROS (*ROS1*) und der anaplastischen Lymphom-Kinase (*ALK*), mit IC₅₀-Werten von 0,1 bis 2 nM. Der aktive Hauptmetabolit von Entrectinib M5, zeigte in vitro vergleichbare Potenz und Aktivität gegen TRK, ROS1 und ALK (1).

Fusionsproteine, die TRK-, ROS1- oder ALK-Kinase-Domänen enthalten, treiben das tumorogene Potenzial durch Hyperaktivierung der nachgelagerten Signalwege, was zu einer unkontrollierten Zellproliferation führt. Entrectinib zeigte in vitro und in vivo eine Inhibierung der Krebszelllinien, die *NTRK*-, *ROS1*- und *ALK*-Fusionsgene exprimierten und aus verschiedenen Tumorarten entstanden sind, darunter subkutane und intrakranielle Tumore.

Vorausgehende Behandlungen mit anderen Wirkstoffen, die die gleichen Kinasen inhibieren, können eine Resistenz gegenüber Entrectinib begünstigen. Die molekularen Ursachen für die primäre Resistenz gegenüber Entrectinib sind bisher nicht bekannt (1).

Entrectinib ist nach Larotrectinib ein weiterer Tumortyp-agnostischer Wirkstoff zur Tumorbehandlung, der unabhängig von Tumorentität und -histologie eingesetzt werden kann, wenn die Zulassungsvoraussetzungen erfüllt sind (1).

Entrectinib wurde im Rahmen einer bedingten Zulassung („conditional marketing authorisation“, CMA) zugelassen (2).

Das aktuelle Verfahren zur frühen Nutzenbewertung umfasst die Indikation „solide Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion“.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 9, Tab. 4]

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Entrectinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene und pädiatrische 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

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; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) betrachtet abweichend von den Vorgaben des G-BA „eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von BSC und antineoplastischer Standardtherapie“ als ZVT.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT des G-BA zu: Falls die Standardtherapien ausgeschöpft sind und keine sinnvollen tumorgerichteten Therapien mehr zur Verfügung stehen, ist BSC die geeignete ZVT.

Die vom pU vorgeschlagene ZVT „patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von BSC und antineoplastischer Standardtherapie“ ist für das vom G-BA vorgegebene zulassungskonforme Patientenkollektiv nicht sinnvoll: Entweder sind die etablierten Optionen nicht/nicht mehr anwendbar (dann ist BSC die regelhafte ZVT) oder es bestehen etablierte Optionen (dann ist eine prädefinierte Therapie angezeigt, ggf. kommt auch eine patientenindividuelle Therapie nach Einschätzung der Ärzte in Betracht).

Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte

Vom pU wurde nur die Studie GO40782 (STARTRK-2, im Folgenden so bezeichnet) herangezogen. STARTRK-2 ist eine noch laufende, offene, nicht kontrollierte klinische Studie mit Basket-Design als Auswertung aus drei Studien. Diese schließt nicht nur Patienten mit *NTRK*-Genfusion ein. Eingeschlossen wurden Patienten mit *NTRK1/2/3*, *ROS1*- oder *ALK*-Rearrangement. Das Studienprotokoll sieht eine getrennte Auswertung

nach Fusionstyp (*TRK*, *ROS1* oder *ALK*) sowie nach Tumortyp vor ((3); siehe Studienprotokoll S. 265, Figure 2). [IQWiG Dossierbewertung, S. 10–20]

Einschlusskriterien der STARTRK-2-Studie

- Patienten ≥ 18 Jahre
- lokal fortgeschrittener oder metastasierter solider Tumor
- *NTRK1/2/3*-, *ROS1*- oder *ALK*-Genumlagerung (zentrales Labor)
- messbare Tumorkläsion (RECIST)
- zuvor keine *TRK*-, *ROS1*- bzw. *ALK*-Inhibitoren (Vorbehandlung mit Crizotinib bei Patienten mit NSCLC + *ROS1*-/*ALK*-Genumlagerung und ausschließlicher ZNS-Progression erlaubt)
- ECOG PS ≤ 2 und Lebenserwartung ≥ 4 Wochen
- ZNS-Beteiligung erlaubt
- andere Antitumorthherapie zuvor erlaubt (Karenzzeit von zwei Wochen zu einer Chemo- und Radiotherapie und von vier Wochen zu einer Antikörpertherapie), aber nicht vorgegeben; der Nachweis einer aktuellen Progression nach oder unter Vorbehandlung wurde nicht gefordert
- keine relevanten Organfunktionsstörungen
- keine weiteren Treibermutationen (wie *KRAS* oder *EGFR*).

Eine systemische Vorbehandlung war zugelassen, ebenso eine Strahlentherapie bis zwei Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. Der Nachweis einer aktuellen Progression nach oder unter Vorbehandlung wurde nicht gefordert. Der pU gibt im Modul 4B an, dass nur Patienten ohne etablierte Therapiealternative eingeschlossen wurden. Diese Angabe widerspricht dem Studienprotokoll und den Angaben zur Studienregistrierung bei der FDA; dort wird eine solche Begrenzung der Einschlusskriterien nicht angegeben (3;4).

Auch in der STARTRK-1 Studie (Dosisfindungsstudie) werden Patienten mit *NTRK*-Genfusion untersucht (5). Soweit erkennbar gehen davon vier Patienten in die Phase 2 ein, von denen der pU drei erwachsene Patienten für eine gepoolte Analyse mit den Patienten aus STARTRK-2 für geeignet hält und eine solche separat durchführt. Das IQWiG betrachtet diese gepoolte Analyse nicht weiter, da auch nicht zugelassene Dosierungen von > 600 mg/d Entrectinib eingesetzt wurden.

Design

- offene, noch laufende prospektive klinische Studie mit Basket-Design (ohne Kontrollarm)

Studiendauer

- Start der Studie 10/2015; geplant bis 12/2022 für die Erhebung des primären Endpunkts; Fortführung der Studie bis 12/2024 für die Erhebung weiterer Endpunkte
- de facto weitgehend offen, da keine statistische Fallzahlplanung

- individuell: 30 Tage Screening, Therapie bis Progression, Toxizität oder Widerruf, Beobachtung endpunktspezifisch, maximal bis Studienende bzw. Tod

Dosierung

Gemäß Fachinformation: 600 mg 1 x/d oral in Zyklen von 28 Tagen; Dosisreduktion bei Toxizität möglich (1).

Bewertung der vorgelegte Evidenz durch die AkdÄ

Die Einschlusskriterien lassen nicht erkennen, dass für die Patienten „keine zufriedenstellende Therapieoption“ mehr bestand. Eine Vortherapie gemäß Standard (bezüglich der einzelnen Tumorentitäten) bzw. die Festlegung, dass eine solche (aus welchen Gründen auch immer) nicht erfolgte, war nicht erforderlich. Laut IQWiG enthalten die vom pU vorgelegten Unterlagen zur Studie STARTRK-2 dazu keine näheren Informationen, so dass es nicht möglich ist, die für die Frage relevante Teilpopulation auf Basis der vorgelegten Daten einzugrenzen. [Dossier pU, Modul 4B, S. 85 ff.]

Für die Studie STARTRK-2 liegen Auswertungen zu zwei Datenschnitten (31.05.2018 und 31.10.2018) vor (5). Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU den späteren Datenschnitt heran.

Zu dem Datenschnitt am 31.10.2018 (von der EMA gefordert, um für alle ausgewerteten Patienten eine Mindestbeobachtung von sechs Monaten nach der ersten Entrectinib-Gabe gemäß Operationalisierung des pU Einschlusses nach 30.04.2018 zu sichern) sind insgesamt 335 Patienten im Rahmen von STARTRK-2 mit Entrectinib behandelt worden – der Großteil der Patienten wies keine *NTRK*-Genfusion auf. Letztere sind somit für diese Bewertung nicht relevant.

Der pU wertet nur die Patienten der Studie STARTRK-2 mit einer *NTRK*-Genfusion aus, welche der relevanten Teilpopulation entspricht. Die Teilpopulation entspricht zunächst der Anforderung des G-BA. Zum Datenschnitt am 31.10.2018 sind dies 71 Patienten für die Bewertung der Wirksamkeit (Gesamtansprechrate u. a.) (Kollektiv „*NTRK*-Wirksamkeitsset“ (*NTRK*-EE)) (Dossier pU Modul 4B, Tab. 4-35). Der Bewertung der Effektivität liegen Daten für 19 Tumorentitäten zugrunde. [Dossier pU, Modul 4B, S. 87, Tab. 4-35]

Für die Bewertung der Verträglichkeit legt der pU dagegen ein Kollektiv von 108 Patienten (*NTRK*-Verträglichkeitsset (*NTRK*-SE)) zugrunde. Sie weisen 21 Tumorentitäten auf. Das Kollektiv berücksichtigt als Patienten diejenigen mit *NTRK*-Genfusion, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben (auch ohne Mindestbeobachtung von sechs Monaten).

Warum der pU für die Wirksamkeit nur Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens sechs Monaten nach erster Entrectinib-Gabe betrachtet, ist nicht nachvollziehbar. Laut der IQWiG Dossierbewertung bzw. dem EPAR (5) bleibt dadurch ein relevanter Anteil an Patienten mit geringerer Dauer der Nachbeobachtung unberücksichtigt.

Zudem ist eine Bewertung der Verträglichkeit an einem anderen Kollektiv als dem für die Wirksamkeit nicht adäquat.

Die Daten von Tumorentitäten mit mehr als zehn Patienten werden gesondert ausgewertet. Allerdings liegen nur für drei der Entitäten Daten für mehr als zehn Patienten vor: sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (mammary analogue secretory carcinoma, MASCC) (12 Patienten), NSCLC (12 Patienten) und Weichteilsarkom (11 Patienten). Von den jeweiligen Entitäten haben acht (66,7 %), fünf (41,7 %) bzw. drei (27,3 %) zuvor keine systemische antineoplastische Therapie erhalten.

Ergebnisse: Nutzen

Datengrundlage war die gesamte, von den Tumorentitäten unabhängige Teilpopulation (NTRK-EMA-Kollektiv (n = 71)).

Mortalität

- Todesfälle: 24 (33,8 %)

Der pU berichtet in seinem Dossier in dem Kapitel „Verträglichkeit von insgesamt 45 Todesfällen im Sicherheitskollektiv (n = 108) (davon acht durch die Therapie bedingt). Medianes Gesamtüberleben (OS): 23,92 Monate (95 % Konfidenzintervall (CI) 16,03; n. e.) (Dossier pU Modul 4B, Tabelle 4-42). Diese Angabe zum OS ist ohne belastbaren Vergleich mit einer ZVT nicht hinreichend interpretierbar. [Dossier pU, Modul 4B, S. 144; S. 98, Tab. 4-42]

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtansprechrate (ORR) und Dauer des Gesamtansprechens (DOR)

Es handelt sich bei diesen Endpunkten um nicht validierte Endpunkte, die lediglich zur Orientierung bezüglich der Wirksamkeit von Entrectinib dargestellt werden. Auch hierfür liegen keine hinreichenden Vergleichsdaten vor.

- medianes PFS: 11,24 Monate (95 % CI 7,66–15,74)
- ORR (BICR, RECIST): 60,6 % (95 % CI 48,9–71,1) (43 von 71 Patienten)
- mediane DOR: 12,91 Monate (95 % CI 9,26; n. e.)
- intrakranielle ORR: 46,7 % (95 % CI 24,8–69,9)
- medianes ZNS-PFS: 7,89 Monate (95 % CI 5,55–14,32)

weitere Endpunkte

- Patienten mit Progress: 39 (54,9 %)
- Zeit bis zur Verschlechterung um MID („Minimal Important Difference“) von 7 mm auf der EQ-5D VAS: 4,63 Monate (95 % CI 2,79; n. e.)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30, mediane Zeit bis Verschlechterung um 10 Punkte

- allgemein: 4,57 Monate (95 % CI 1,87–7,43), 54,9 %
- körperliche Funktion: 4,57 Monate (95 % CI 2,1; n. e.), 50,7 %
- Rollenfunktion: 5,55 Monate (95 % CI 3,75; n. e.), 47,9 %

- emotionale Funktion: 11,01 Monate (95 % CI 6,37; n. e.), 42,3 %
- kognitive Funktion: 3,71 Monate (95 % CI 1,84–5,59), 64,8 %
- soziale Funktion: 5,49 Monate (95 % CI 3,71; n. e.), 50,7 %

NTRK-EE für die drei Entitäten MASC (12 Patienten), NSCLC (12 Patienten) und Weichteilsarkom (11 Patienten)

- MASC (8 von 12 (66,7 %) zuvor ohne systemische antineoplastische Therapie):
 - Todesfälle: 8,3 %
 - ORR: 91,7 %
 - intrakranielle ORR: 100 % (1 von 1)
 - Progress: 16,7 %
 - EQ-5D VAS-Verschlechterung: 50 %
- NSCLC (5 von 12 (41,7 %) zuvor ohne systemische antineoplastische Therapie):
 - Todesfälle: 41,7 %
 - ORR: 66,7 %
 - intrakranielle ORR: 57,1 % (4 von 7)
 - Progress: 50 %
 - EQ-5D VAS-Verschlechterung: 58,3 %
- Weichteilsarkom (3 von 11 (27,3 %) zuvor ohne systemische antineoplastische Therapie):
 - Todesfälle: 45,5 %
 - ORR: 54,5 %
 - intrakranielle ORR: 50 % (1 von 2)
 - Progress: 72,7 %
 - EQ-5D VAS-Verschlechterung: 36,4 %

Die Daten sind nicht durchgehend kongruent (bei NSCLC: Todesfälle 41,7 % und ORR 66,7 %).

Bewertung der AkdÄ: Nutzen

Die ORR-Daten und die intrakraniellen ORR-Daten belegen eine Wirksamkeit von Entrectinib. Sie sind jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet, insbesondere da adäquate Vergleichsdaten fehlen und die Vortherapien der Patienten unbekannt sind.

Ergebnisse: Schaden

Die Ergebnisse für die Verträglichkeit beziehen sich auf ein Kollektiv von 108 Patienten zu dem Datenschnitt vom 31.10.2018.

- unerwünschte Ereignisse (UE): 99,1 % (95 % CI 94,9–99,8)
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (sUE): 49,1% (95 % CI 39,8–58,4)
- spezifische UE:
 - Herzinsuffizienz: 2,8 %
 - kognitive Veränderungen: 20,4 %
 - periphere sensorische Neuropathie: 16,7 %
 - Dysästhesie: 25,0 %

- Ataxie: 13,0 %
- Frakturen: 7,4 %
- Sehstörungen: 9,3 %
- Neutropenie: 15,7 %
- Anämie: 38,0 %
- Gewichtszunahme: 26,9 %
- Fatigue: 42,6 %
- gastrointestinale Erkrankungen: 79,6 %
- Lungeninfektionen: 18,5 %
- Ödeme: 39,8 %
- Therapieabbruch aufgrund von UE: 12,0 % (95 % CI 7,2–19,5)
- Todesfälle UE Grad 5: 7,4 % (95 % CI 3,8–13,9)
 - 8 von 108 Patienten: Herzstillstand (1 Patient), Herz- und Atemstillstand (2 Patienten), plötzlicher Tod (1 Patient), Pneumonie (1 Patient), Sepsis (1 Patient), akute respiratorische Insuffizienz (2 Patienten)
- Todesfälle insgesamt: 45 Todesfälle von 108 Patienten

Zur Verträglichkeit legt der pU für Patienten mit diesen drei Tumorentitäten keine Ergebnisse vor.

Bewertung der AkdÄ: Schaden

Sehr häufig und klinisch relevant sind kognitive und neurologische Störungen. Relevant ist auch eine kardiale Toxizität mit QTc-Verlängerung und berichteten Fällen von kongestiver Herzinsuffizienz. Die therapiebedingte Mortalität kann aufgrund der geringen Patientenzahl und fehlender Vergleichsgruppe jedoch nicht sicher interpretiert werden und sollte insbesondere im Hinblick auf plötzliche kardiale Todesfälle gründlich weiter beobachtet werden.

Die vorliegenden Daten für eine Bewertung des Schadens reichen nicht aus, da adäquate Vergleichsdaten fehlen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die kritische Bewertung der Datenlage durch das IQWiG ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar (Tabelle 2). Der Bewertung des pU kann aufgrund der Datenlage nicht gefolgt werden. [IQWiG Dossierbewertung, S. 21]

Tabelle 2: Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG
erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion, <ul style="list-style-type: none"> • bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische 	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • BSC^b und chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Nutzen	Zusatznutzen nicht belegt

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG
Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und <ul style="list-style-type: none"> • die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist		
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase</p>			

Für Entrectinib könnte ein therapeutisches Potenzial bei Tumorentitäten mit NTRK-Genfusionen vorliegen. Es bestehen Hinweise auf eine Wirksamkeit in bestimmten Tumorentitäten anhand des gezeigten Ansprechens und der Remissionsdauer. Dies gilt auch bei ZNS-Beteiligung (6). Die an einem unvollständig dokumentierten und inhomogenen Patientenkollektiv ohne Vergleichskohorte gewonnenen Daten erlauben aber keine aussagekräftige Nutzenbewertung.

Zusammenfassende Bewertung

Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an: Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Entrectinib im Vergleich zur ZVT. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Begründung

1. Es liegen keine direkten oder indirekten Vergleichsstudien vor.
2. Der pU bezieht – außer bei den Tumorentitäten MASC, NSCLC und Weichteilsarkom – bisherige, historische Behandlungsergebnisse unter Standardtherapie in seine Auswertungen nicht ein.
3. Ein größerer Teil der Patienten (38 %) hat vor Einschluss in die relevante Studie STARTRK-2 keine antineoplastische Therapie erhalten. Das entspricht nicht den Einschlusskriterien für diese Nutzenbewertung („keine zufriedenstellende Therapieoption verfügbar“) bzw. es wurde von ihm nicht dargelegt, warum „keine zufriedenstellende Therapieoption verfügbar“ war.
4. Der pU wertet nur ein Subkollektiv der relevanten Teilpopulation aus: Patienten, die eine Mindestbeobachtung von sechs Monaten nach der ersten Dosis von Entrectinib aufweisen. Patienten mit kürzerer Nachbeobachtung (z. B. zuvor Verstorbene) werden in der Auswertung nicht berücksichtigt.
5. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit werden an verschiedenen Kollektiven erhoben.

6. Für die Tumorentitäten MASC, NSCLC und Weichteilsarkom führt der pU historische Daten für BSC zu mehreren Endpunkten an (z. B. OS, ORR, PFS). Jedoch waren 46 % (16 von 35) der Patienten mit diesen Entitäten in STARTRK-2 nicht antineoplastisch vorbehandelt. Die präsentierten historischen Daten zur BSC eignen sich nicht für einen Vergleich der Daten in STARTRK-2.
7. Generell ist vom pU zu fordern, dass die Nutzenbewertung auch bei Patienten mit *NTRK*-Genfusion separat nach Tumorentitäten in ausreichender Fallzahl erfolgt. Die Einbeziehung eines Vergleichskollektivs ist dabei nicht verzichtbar.
8. Für pädiatrische Patienten ab 12 Jahren, die ebenfalls vom Anwendungsgebiet von Entrectinib umfasst sind, liegen keine Daten vor.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist der **Zusatznutzen** von Entrectinib zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion gegenüber BSC aufgrund der derzeit unzureichenden Datenlage **nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG: Fachinformation "Rozlytrek® 100 mg Hartkapseln; Rozlytrek® 200 mg Hartkapseln". Stand: Oktober 2020.
2. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200731148534/dec_148534_de.pdf. Letzter Zugriff: 21. Dezember 2020.
3. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials (Supplement Appendix). *Lancet Oncol* 2020; 21: 271-282.
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568267?term=Entrectinib+AND+Solid+Tumors&draw=2>. Letzter Zugriff: 21. Dezember 2020.
5. European Medicines Agency (EMA): Rozlytrek® - Entrectinib: Assessment report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 21. Dezember 2020). Amsterdam, 28. Mai 2020.
6. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L 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: 271-282.