



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Entrectinib

Vom 18. Februar 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	15
4. Verfahrensablauf.....	15
5. Beschluss.....	17
6. Anhang.....	22
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	22
B. Bewertungsverfahren.....	25
1. Bewertungsgrundlagen	25
2. Bewertungsentscheidung.....	25
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
2.2 Nutzenbewertung	25
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	25
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	25
2.2.4 Therapiekosten	25
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	26
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	27
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	32
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	33
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	33
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	35
5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	35

5.2	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	73
5.3	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	75
5.4	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzeschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	80
5.5	Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,	97
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	120
D.	Anlagen	126
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	126
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	143

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Entrectinib ist der 1. September 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. August 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in

5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Entrectinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Entrectinib (Rozlytrek) gemäß Fachinformation

Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

- 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
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

- 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
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Best-Supportive-Care und

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1., 2. und 3.

Neben Entrectinib und Larotrectinib gibt es bislang keine spezifischen, für die Behandlung von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion zugelassenen Arzneimittel oder andere diesbezüglich spezifische Behandlungsoptionen. Angesichts der vorliegenden Besonderheit eines Tumor-agnostischen Anwendungsgebietes könnten somit theoretisch sämtliche, unabhängig vom NTRK-Genfusionsstatus zur Behandlung von lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel oder nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden. Ein solches Vorgehen erscheint konkret für das vorliegende Anwendungsgebiet jedoch nicht sinnvoll, siehe auch 4. Kriterium.

zu 3.

Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt folgender Beschluss des G-BA vor:

- Larotrectinib: Beschluss vom 2. April 2020

zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Neben Entrectinib ist der Wirkstoff Larotrectinib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Für Larotrectinib liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a

SGB V vor (Beschluss vom 2. April 2020). Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Larotrectinib vorgelegt, jedoch ohne einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen. Somit ermöglichen die vorgelegten Nachweise keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Larotrectinib nicht belegt ist. Der klinische Stellenwert von Larotrectinib ist derzeit nicht beurteilbar. Daher wurde Larotrectinib bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Zur Behandlung von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion gibt es neben Entrectinib und Larotrectinib bislang keine weiteren zugelassenen Arzneimittel oder andere diesbezüglich spezifische Behandlungsoptionen. Vor dem Hintergrund, dass es sich um einen neuen Biomarker in der Krebstherapie handelt, liegen keine Hinweise darauf, dass Patienten, die eine NTRK-Genfusion aufweisen, derzeit grundsätzlich anders behandelt werden als Patienten ohne bzw. mit unbekannter NTRK-Genfusion.

Laut zugelassenem Anwendungsgebiet von Entrectinib kommt eine Therapie mit Entrectinib nur für Patienten in Betracht, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. In der Fachinformation zu Entrectinib (Rozlytrek; Stand Oktober 2020) wird unter Abschnitt 4.4 näher ausgeführt, dass Entrectinib nur dann anzuwenden ist, wenn es keine zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeiten gibt (z. B. wenn kein klinischer Nutzen gezeigt werden konnte oder wenn diese Behandlungsmöglichkeiten erschöpft sind).

Darüber hinaus spezifiziert das zugelassene Anwendungsgebiet von Entrectinib, dass Entrectinib bei einer Erkrankung angewendet werden kann, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt. Hierbei kann es sich nach den Aussagen von medizinischen Experten im Stellungnahmeverfahren insbesondere um eine chirurgische Resektion handeln, die wahrscheinlich zur einer Funktionseinschränkung oder einem entstellenden Resektionsergebnis führt, oder die eine Amputation von Extremitäten umfasst.

Liegt diese Therapiesituation bei einem Patienten vor, in der eine chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, den Therapiestandard für das jeweilige patientenindividuelle Erkrankungs- und Behandlungsstadium darstellt, dann ist davon auszugehen, dass patientenindividuell ein klinischer Nutzen durch die chirurgische Resektion zu erwarten ist. Daher stellt jene chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für bestimmte, patientenindividuelle Therapiesituationen im vorliegenden Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Vergleich mit Entrectinib dar.

Daher wird insgesamt für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Best-Supportive-Care und chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist, vom G-BA als eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Entrectinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis:

Im Dossier für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Entrectinib herangezogen. Hierbei handelt es sich um die Studie STARTRK-2, in die erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren eingeschlossen wurden.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt Gesamtüberleben ein.

Zudem stellt der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme Ergebnisse der Studie STARTRK-NG dar, in welche pädiatrische Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion eingeschlossen sind.

STARTRK-2

Die Studie STARTRK-2 ist eine seit November 2015 laufende, nicht kontrollierte, multizentrische Basket-Studie der Phase II. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren und Nachweis einer NTRK1/2/3, C-ros Oncogene 1 (ROS1)- oder anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Genumlagerung eingeschlossen. Die Patienten mit entsprechender Genumlagerung durften, mit Ausnahme von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), zuvor jeweils nicht mit Tyrosin-Rezeptor-Kinase (TRK-), ROS1- bzw. ALK-Inhibitoren behandelt worden sein. Zur Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet zieht der pharmazeutische Unternehmer die Teilpopulation der Patienten mit NTRK-Genfusion heran.

– Zum Datenschnitt vom 31.08.18 wurden 108 Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion in die Studie STARTRK-2 eingeschlossen und mit Entrectinib behandelt.

– Gemäß der Einschlusskriterien der Studie STARTRK-2 ist nicht sichergestellt, dass nur Patienten eingeschlossen sind, für die „keine zufriedenstellenden Therapieoptionen“ zur Verfügung stehen.

–

STARTRK-NG

Die Studie STARTRK-NG ist eine seit Mai 2016 laufende, nicht kontrollierte Dosisescalationsstudie der Phase I/Ib mit anschließender Dosisverlängerung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten bis 22 Jahren 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 Patienten Entrectinib in Dosierungen zwischen 250 bis 750 mg / m² Körperoberfläche.

Der pharmazeutische Unternehmer macht weder im Dossier noch in der schriftlichen Stellungnahme Angaben für wie viele pädiatrische Patienten mit einem Alter ≥ 12 Jahren und einer NTRK-Genfusion Daten in der Studie STARTRK-NG vorliegen. Gemäß European Public Assessment Report (EPAR) waren bis zum 31.10.2018 29 Patienten eingeschlossen, von denen 7 Patienten eine NTRK-Genfusion aufwiesen. Diese 7 Patienten waren gemäß EPAR zwischen 4 Monaten und 9 Jahren alt. Somit enthält die Studie STARTRK-NG bis zum 31.10.2018 keine Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet. Zudem wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich Analysen zum Endpunkt Tumoransprechen vorgelegt.

Auswertungspopulationen NTRK EE und NTRK SE der STARTRK-2

– Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer primär die beiden Auswertungspopulationen NTRK EE (NTRK Wirksamkeitsset; NTRK Efficacy evaluable) und NTRK SE (NTRK Verträglichkeitsset; NTRK Safety evaluable) für die Nutzenbewertung heran. Bei der Analysepopulation NTRK EE handelt es sich um Patienten, die bis zum 30.04.2018 (Enrollment cut-off date (ECOD)), 6 Monate vor dem Datenschnitt 31.10.2018, in die Studie eingeschlossen wurden. Patienten, die erst nach dem ECOD eingeschlossen wurden, wurden bei der Bildung der Analysepopulation NTRK EE ausgeschlossen. Die Auswertungspopulation NTRK EE verwendet der pharmazeutische Unternehmer für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 31.10.2018: N = 71). Die Auswertungspopulation NTRK SE verwendet der pharmazeutische Unternehmer für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 31.10.2018: N = 108).

– Die Auswertungspopulationen umfassen insgesamt 19 (NTRK EE) bzw. 21 (NTRK SE) verschiedene Tumorentitäten: sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Weichteilsarkom, primärer Hirntumor/Gliom, Brustkrebs (nicht-sekretorisch), sekretorischer Brustkrebs, Kolorektalkarzinom, Cholangiokarzinom, Karzinom des gastroösophagealen Überganges, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Gastrointestinalkarzinom, Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom, papilläres Schilddrüsenkarzinom, Schilddrüsenkrebs (andere), Neuroblastom, neuroendokriner Tumor, gastrointestinaler Stromatumor, zervikales Adenosarkom, entdifferenziertes Chondrosarkom und Sarkom der follikulären dendritischen Zellen.

Die Anzahl der Patienten pro Tumorentität und Auswertungspopulation, ausgehend von 1 bis maximal 12 Patienten (NTRK EE) bzw. 1 bis 16 Patienten (NTRK SE), ist sehr unterschiedlich. Für drei Tumorentitäten liegen Daten von ≥ 10 Patienten für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor: Weichteilsarkom (N=11 NTRK EE; N=13 NTRK SE), nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (N=12 NTRK EE; N=14 NTRK SE) und sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (N=12 NTRK EE; N=16 NTRK SE).

Gepoolte Analyse STARTRK-2, STARTRK-1 und ALKA372-001

Zudem wird vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ergänzend eine gepoolte Analyse der Auswertungspopulation NTRK EE der Studie STARTRK-2 (N = 71) und 3 weiteren erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion der Phase I-Studien STARTRK-1 und ALKA372-001, die eine Dosierung ≥ 600 mg Entrectinib erhalten haben, vorgelegt (Datenschnitt vom 31.10.2018). Zu dieser Analyse liegen im Dossier jedoch keine Ergebnisse zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sowie keine Ergebnisse getrennt nach Tumorentität vor. Zudem werden in der Analyse auch Patienten eingeschlossen, die eine nicht zulassungskonforme Dosierung > 600 mg erhalten haben.

Vergleichsdaten

Bei der Zulassungsstudie STARTRK-2 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Somit umfasst diese Studie keine Vergleichsgruppe, mit der die Ergebnisse der Behandlung mit Entrectinib verglichen werden könnten.

Für den indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für zwei Tumorentitäten historische Daten für eine BSC-behandelte Patientenpopulation aus einer Literaturrecherche deskriptiv dar.

Zudem reicht der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme für die Nutzenbewertung einen indirekten Vergleich von Entrectinib-behandelten erwachsenen Patienten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt Gesamtüberleben ein.

Die für den Vergleich für die Behandlung mit Entrectinib eingereichte gepoolte Patientenpopulation umfasst alle Patienten, die bis zum 30. April 2018 (ECOD) in einer der Studien ALKA-372-001 und STARTRK-1 oder in die Studie STARTRK-2 eingeschlossen wurden (Clinical cut-off date 31. Oktober 2018).

Alle Patienten hatten einen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumor mit Nachweis einer NTRK-Genfusion und haben Entrectinib mit einer Dosierung ≥ 600 mg täglich erhalten.

– Für den indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer Daten von erwachsenen Patienten mit einer NTRK Genfusion die mit einer patientenindividuellen Therapie, ausgenommen einem NTRK-Inhibitor, behandelt wurden aus der US-amerikanischen Krebsdatenbank Flatiron Health Datenbank heran. Die Flatiron-Health-Datenbank enthält Daten aus elektronischen Patientenakten von Krebspatienten aus onkologischen Kliniken in den USA. Für den Vergleich führt der pharmazeutische Unternehmer 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. Zudem wurden für die Analyse auch Patienten eingeschlossen, die eine nicht zulassungskonforme Dosierung > 600 mg erhalten haben. Angaben zur Behandlung der Patienten in der Flatiron-Health-Datenbank liegen nicht vor.

Berücksichtigt wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für diesen Vergleich nur Tumorentitäten, die in beiden Patientenpopulationen vorkamen: Cholangiokarzinom, Brustkrebs, Kolorektalkarzinom, Endometriumkarzinom, NSCLC, Speicheldrüsenkarzinom und Sarkom.

– Als Sensitivitätsanalyse stellt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Ergebnisse eines indirekten Vergleichs ohne Adjustierung dar.

Bewertung:

Bei dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren handelt es sich um die zweite Bewertung einer neuen onkologischen Arzneimitteltherapie, deren zugelassenes Anwendungsgebiet nicht auf (eine) bestimmte Tumorerkrankung(en), sondern primär auf den Nachweis einer bestimmten Genmutation, hier die NTRK-Genfusion, unabhängig von der jeweils vorliegenden Tumorentität abstellt. Hierbei handelt es sich um ein sog. „Histologie-unabhängiges“ oder „Tumor-agnostisches“ Anwendungsgebiet.

Eine NTRK-Genfusion kann nach dem bisherigen Kenntnisstand bei zahlreichen Tumorentitäten vorliegen. Dabei ist der Anteil solider Tumore mit NTRK-Genfusion durchschnittlich sehr gering, wobei für einige seltene solide Tumorerkrankungen eine hohe Prävalenz einer NTRK-Genfusion bekannt ist, zu denen beispielsweise das papilläre Schilddrüsenkarzinom, das sekretorische Mammakarzinom und das sekretorische Speicheldrüsenkarzinom zählen. Somit umfasst das Anwendungsgebiet von Entrectinib verschiedene Tumorentitäten und damit einhergehend Tumorerkrankungen mit unterschiedlichen Verläufen und Prognosen.

Für die Nutzenwertung liegen aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 Daten zur Behandlung mit Entrectinib bei insgesamt 21 Tumorentitäten vor. Die Anzahl der Patienten pro Tumorentität ist sehr unterschiedlich, mit 1 bis maximal 16 Patienten zum neuesten Datenschnitt. Dabei liegen nur für drei Tumorentitäten Daten von ≥ 10 Patienten vor:

Hinsichtlich der unabhängig von der Tumorentität zusammengefassten Daten (NTRK EE, NTRK SE) stellt sich in der Bewertung die wesentliche Frage, inwieweit die hieraus resultierenden mittleren Werte für das Ergebnis der Behandlung mit Entrectinib sowohl für die einzelne Tumorentität, als auch für das gesamte Spektrum der soliden Tumore mit NTRK-Genfusion im Anwendungsgebiet von Entrectinib, repräsentativ sein können. Daher hält der

G-BA eine getrennte Betrachtung der Ergebnisse pro Tumorentität für sinnvoll und erforderlich. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde jedoch weder im Dossier noch in seiner schriftlichen Stellungnahme eine vollständige getrennte Darstellung der Ergebnisse pro Tumorentität vorgenommen.

Denen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen mangelt es jedoch hauptsächlich an einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer für zwei Tumorentitäten historische Daten für eine BSC-behandelte Patientenpopulation deskriptiv dar, jedoch fehlt eine Beschreibung zum Vorgehen für die Suche und Auswahl der Studien. Somit ist weder die Vollständigkeit der vorgelegten Ergebnisse für Studien mit BSC zu beurteilen noch eine selektive Berichterstattung auszuschließen. Zudem fehlt die Darstellung der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen. In der schriftlichen Stellungnahme wurden für die vorliegende Bewertung vom pharmazeutischen Unternehmer nur Vergleichsdaten für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt, jedoch auch hier nicht getrennt nach Tumorentität.

– Die Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Entrectinib und einer gemäß Angabe des pharmazeutischen Unternehmers patientenindividuellen Therapie. Im indirekten Vergleich ohne Adjustierung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Entrectinib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie. Unbenommen der Frage, inwieweit dieser indirekte Vergleich ohne Adjustierung für die vorliegende Bewertung geeignet sein kann, sind die beobachteten Effekte zudem nicht groß genug, als dass sie bei diesem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu pädiatrischen Patienten im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet.

Somit ist die Bewertungen eines Zusatznutzens von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Fazit:

Für die Nutzenwertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit NTRK-Genfusion sowie Daten zu pädiatrischen Patienten aus der Studie STARTRK-NG zur Behandlung mit Entrectinib vor. Das Anwendungsgebiet von Entrectinib umfasst verschiedene Tumorentitäten und damit einhergehend Tumorerkrankungen mit unterschiedlichen Verläufen und Prognosen. Daher hält der G-BA eine getrennte Betrachtung von Ergebnissen pro Tumorentität für sinnvoll und erforderlich.

Aus der Studie STARTRK-2 liegen Daten zum neuesten Datenschnitt für insgesamt 21 Tumorentitäten zur Behandlung mit Entrectinib vor. Die Anzahl der Patienten pro Tumorentität ist sehr unterschiedlich, ausgehend von 1 bis maximal 16 Patienten. Dabei liegen nur für drei Tumorentitäten Daten von ≥ 10 Patienten vor: Weichteilsarkom (N=11 NTRK EE; N=13 NTRK SE), nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (N=12 NTRK EE; N=14 NTRK SE) und sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (N=12 NTRK EE; N=16 NTRK SE).

Bei der Zulassungsstudie handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Insgesamt mangelt es denen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen an einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwar Vergleichsdaten für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt, jedoch auch hier nicht getrennt nach Tumorentität.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu pädiatrischen Patienten sind für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet.

Somit ermöglichen die vorgelegten Nachweise keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (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 für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Rozlytrek mit dem Wirkstoff Entrectinib.

Dieses Arzneimittel wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Rozlytrek ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (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
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Best-Supportive-Care, und
- chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist.

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die zweite Bewertung einer onkologischen Arzneimitteltherapie, deren Anwendungsgebiet auf den Nachweis einer bestimmten Genmutation abstellt, hier die NTRK-Genfusion, und nicht auf eine bestimmte Tumorerkrankung. Hierbei handelt es sich um ein sog. „Histologie-unabhängiges“ oder „Tumor-agnostisches“ Anwendungsgebiet.

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zur Behandlung mit Entrectinib vorgelegt. Es handelt sich hierbei um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise ermöglichen keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Anzahl der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird mit Unsicherheit behaftet eingeschätzt.

So werden in der Herleitung Patienten, die sich entweder im Jahr 2020 noch nicht im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befanden oder sich im Jahr 2020 im lokal

fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befanden und nach dem Jahr 2021 noch betrachtet werden, nicht berücksichtigt. Weiterhin besteht die Unsicherheit zur Operationalisierung von nicht zufriedenstellenden Therapieoptionen über das Vorliegen von mindestens einer Zweitlinientherapie sowie zu den dafür veranschlagten Anteilswerten. Zusätzlich ist die Übertragbarkeit der Spanne zum Anteilswert für eine NTRK-Genfusion unklar.

Um angesichts dieser Unsicherheiten eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden für den Beschluss die entsprechenden Angaben aus dem Beschluss zu Larotrectinib vom 2. April 2020 zu Grunde gelegt. Wie bereits zu dem Beschluss zu Larotrectinib festgestellt worden war, ist die Angabe der Patientenzahl mit hoher Unsicherheit behaftet und kann sowohl eine Überschätzung als auch eine Unterschätzung darstellen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rozlytrek (Wirkstoff:

Entrectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Entrectinib soll nur durch in der Therapie von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren, konkret in der Behandlung der jeweiligen Tumorentität erfahrene Fachärzte, und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Entrectinib muss das Vorliegen einer NTRK-Genfusion in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen von Entrectinib sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2021).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Best-Supportive-Care:

Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet.

Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Chirurgische Resektion:

Die Therapieentscheidung für eine chirurgische Resektion ist von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Des Weiteren sind die konkret entstehenden Kosten bei Durchführung einer chirurgischen Resektion maßgeblich vom individuellen Einzelfall abhängig, u.a. von der Lokalisation des Tumors und dem Behandlungsziel. Aus diesem Grund hält es der G-BA nicht für zielführend bzw. erachtet es nicht für sachgerecht konkrete Kosten für die chirurgische Resektion zu beziffern und stellt daher fest, dass die Therapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Entrectinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
– Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
– Chirurgische Resektion	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für pädiatrische Patienten ab 12 Jahren beträgt die Dosierung laut Fachinformation von Entrectinib bei einer Körperoberfläche zwischen 1,11 m² und 1,50 m² 400 mg, gefolgt von einer Dosierung von 600 mg ab einer Körperoberfläche ≥ 1,51 m².

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Entrectinib	Erwachsene Patienten:				
	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	365	1095 x 200 mg
	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren:				
	300 mg/m ²	400 mg – 600 mg	2 x 200 mg – 3 x 200 mg	365	730 x 200 mg – 1095 x 200 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
– Chirurgische Resektion	nicht zutreffend				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Entrectinib 200 mg	90 HKP	9.740,41 €	1,77 €	553,00 €	9.185,64 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
– Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: HKP= Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Für den Test zum Nachweis einer NTRK-Genfusion fallen nicht bezifferbare Kosten in der GKV an. Aufgrund der durchschnittlich sehr niedrigen Prävalenz einer NTRK-Genfusion bei soliden Tumoren ist von einer hohen Anzahl an Tests in Relation zur Anzahl der Behandlungen mit Entrectinib auszugehen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. August 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 5. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Entrectinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. September 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Entrectinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. November 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2021 statt.

Mit Schreiben vom 13. Januar 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 2. Februar 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2021 13. Januar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Januar 2021 2. Februar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V
Entrectinib (solide Tumore; Histologie-unabhängig)**

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 4. März 2021 (BAnz AT 14.04.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Entrectinib gemäß dem Beschluss vom 18. Februar 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Entrectinib

Beschluss vom: 18. Februar 2021
In Kraft getreten am: 18. Februar 2021
BANz AT 05.05.2021 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Juli 2020):

Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

- 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
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

- 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
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Best-Supportive-Care
und
- chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 390–770 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rozlytrek (Wirkstoff:

Entrectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Entrectinib soll nur durch in der Therapie von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren, konkret in der Behandlung der jeweiligen Tumorentität erfahrene Fachärzte, und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Entrectinib muss das Vorliegen einer NTRK-Genfusion in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Entrectinib	74.505,75 € - 111.758,62 €
+ Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Chirurgische Resektion	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Entrectinib
(solide Tumore; Histologie-unabhängig)**

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 4. März 2021 (BAnz AT 21.04.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Entrectinib gemäß dem Beschluss vom 18. Februar 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Entrectinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Juli 2020):

Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab zwölf Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet.

- 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
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Februar 2021):

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab zwölf Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet.

- 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
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von zwölf Jahren mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Best-Supportive-Care

und

- chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekttrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Erläuterungen:

- †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ††: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ‡‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ⊘: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 390 bis 770 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rozlytrek (Wirkstoff: Entrectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Entrectinib soll nur durch in der Therapie von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren, konkret in der Behandlung der jeweiligen Tumorentität erfahrene Fachärzte, und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Entrectinib muss das Vorliegen einer NTRK-Genfusion in einer Tumorseite durch einen validierten Test bestätigt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Entrectinib	74 505,75 € – 111 758,62 €
+ Best-Supportive-Care	patienterindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patienterindividuell unterschiedlich
Chirurgische Resektion	patienterindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 5. August 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Entrectinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 2. Februar 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Entrectinib (Solide Tumore, Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, histologieunabhängig)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Entrectinib
- **Handelsname:** Rozlytrek
- **Therapeutisches Gebiet:** Tumore mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-09-01-D-559)

Modul 1

(PDF 431.01 kB)

Modul 2

(PDF 249.20 kB)

Modul 3

(PDF 1012.88 kB)

Modul 4

(PDF 4.65 MB)

Modul 4 – Anhang 4-G

(PDF 73.71 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

01.12.2020 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Entrectinib (Rozlytrek®)

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

- 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
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Best-Supportive-Care und
- chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Juli 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 899,24 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2020
 - Mündliche Anhörung: 12.01.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Entrectinib - 2020-09-01-D-559*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.01.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.09.2020 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.01.2020 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Entrectinib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	22.12.2020
MSD SHARP & DOHME GMBH	21.12.2020
Bayer Vital GmbH	22.12.2020
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	22.12.2020
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie	22.12.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	22.12.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Daniels-Trauter, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fecker, Hr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hoffmann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Janke, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Kaskel, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Steck, Fr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bayer Vital GmbH						
Jülich, Hr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Strauss, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Spehn, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Hr. Prof Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie						
Van Tilburg, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

Westphalen, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V						
Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	22. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Entrectinib/Rozlytrek® 2020-09-01-D-559
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassung</p> <p>Entrectinib ist ein oral verfügbarer und selektiver Rezeptortyrosin-Kinase-Inhibitor. Entrectinib bietet die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie bei Patienten mit NTRK-fusionspositiven (NTRKf+) soliden Tumoren. NTRK-Fusionen sind onkogene Treiber, die das Wachstum von Tumoren unabhängig von der Entität bedingen. TRK-Inhibitoren wirken daher entitätsunabhängig. Sie beschreiben dadurch auch einen Paradigmenwechsel in der Onkologie: Genetische Merkmale beschreiben die Entität und sind prädiktiv für die Wirksamkeit gezielter Inhibitoren; die Merkmale des Gewebes, aus dem der Tumor entsteht, sind nachgelagert. Entrectinib erzielt ein Ansprechen in verschiedensten Tumorentitäten und die Zulassung wurde basierend auf diesen Daten ebenfalls entitätsunabhängig erteilt. Unter Würdigung der Pathophysiologie, Wirkmechanismus und Stand der klinischen Forschung sollte auch die Nutzenbewertung entitätsunabhängig durchgeführt werden (vgl. Abschnitt A). In Anbetracht der sehr geringen Prävalenz NTRKf+ solider Tumore (0,3 % aller soliden Tumore) sind klinische Studien eine große Herausforderung. Aus diesem Grund stellt das Basketstudien-Design die gegenwärtig bestmögliche Grundlage zur Evidenzgenerierung bei NTRKf+ soliden Tumoren dar.</p> <p>Im Dossier wurden die Ergebnisse der einarmigen Phase II-Basketstudie STARTRK-2 zur Behandlung bei NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren dargestellt. Die Analysepopulationen wurden korrekt operationalisiert und alle Patienten, die bis zu dem festgesetzten Stichtag (Enrollment cut-off date) in die Studie eingeschlossen waren, ausgewertet (vgl. Abschnitt B). Rund zwei Drittel (60,6 %) der Patienten zeigten ein Ansprechen auf die Therapie mit Entrectinib. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug über 12 Monate (12,9). Insgesamt wurde ein medianes Gesamtüberleben von rund 2 Jahren (23,9 Monate) erreicht. Entrectinib zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie - patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (vgl. Abschnitt C) - in dem mit dieser Stellungnahme eingereichten indirekten Vergleich einen deutlichen Trend im Gesamtüberleben zugunsten von Entrectinib. Dies spiegelt sich im medianen Gesamtüberleben von 6,8 Monate im Vergleich zu 20,9 Monate und einer HR von 0,44 wider (siehe Abschnitt D).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Die beobachteten unerwünschten Ereignisse (UE) waren vielmals von milder oder moderater Ausprägung (UE Grad 1 und Grad 2) und oftmals reversibel. Die Mehrheit der UE Grad 3 und 4 sowie der schwerwiegenden UE war reversibel. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (88% aller NTRKf+ Patienten in STARTRK-2, die eine Dosis Entrectinib erhielten) konnte die Therapie mit Entrectinib bei Auftreten eines UE fortsetzen und brach die Therapie nicht ab. Die Verträglichkeit von Entrectinib ist gut und das Sicherheitsprofil ist für einen Rezeptortyrosin-Kinase-Inhibitor erwartbar.

In der Gesamtschau zeigt sich für Entrectinib ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei NTRKf+ soliden Tumoren.

II. Entrectinib wirkt entitätsunabhängig

Die Einführung zielgerichteter Therapie eröffnete neue Wege - statt auf alle Zellen des Körpers zu wirken somit ggf. auch gesunde zu schädigen, wird nun der Grund für die Entartung und damit die Tumorzellen präzise behandelt. Diese Entwicklung hat zu einem Paradigmenwechsel weg von der Beschreibung der Tumore nach ihrem Ursprungsgewebe, hin zu einer genetischen Charakterisierung von Tumoren geführt. Entsprechend haben sich auch Therapiestrategien, Studiendesigns und Medikamentenentwicklung verändert. Bei der Untersuchung verschiedener molekular gezielter Therapien, zeigten sich jedoch sowohl entitätsabhängige als auch entitätsunabhängige Wirkungen (1, 2). Ein Beispiel für eine entitätsabhängige Wirkung einer zielgerichteten Therapie sind BRAF-Inhibitoren. Durch eine Bypass-Aktivierung des nachgeschalteten Signalweges können je nach Gewebetyp Resistenzen bestehen (3). Aus diesem Grund zeigt die Behandlung von BRAF-V600 positiven Tumoren mit BRAF-Inhibitoren eine entitätsspezifische Wirksamkeit (1). Im Gegensatz dazu zeigt sich für Entrectinib bei der Behandlung NTRKf+ Tumore in den Ansprechraten und -dauer nach aktuellem Kenntnisstand eine von der Entität unabhängige Wirkung (vgl. Tabelle 1, Abbildung 1).

Tabelle 1: Wirksamkeit gesamt und nach Tumorart bei Erwachsenen mit NTRK-Genfusions-positiven soliden Tumoren

Tumorart	Patienten (n = 74) ¹	ORR		DOR
		n (%)	95 % KI	Bereich (Monate)
Gesamtwirksamkeit in NTRK-fusionspositiven soliden Tumoren	74	47 (63,5)	(51,5; 74,4)	9,3; n.e.
Sarkom	16	9 (56,3)	(29,9; 80,3)	2,8; 15,1
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	13	9 (69,2)	(38,6; 90,9)	1,4*; 25,9*
Speicheldrüsenkarzinom (MASC)	13	12 (92,3)	(64,0; 99,8)	2,8; 22,1*
Brustkrebs (sekretorisch)	4	4 (100)	(39,8; 100)	5,5; 20,2*
Brustkrebs (nicht sekretorisch)	2	n.e., PR	NA	4,2
Schilddrüsenkrebs	7	3 (42,9)	(9,9; 81,6)	5,6; 10,9*

Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

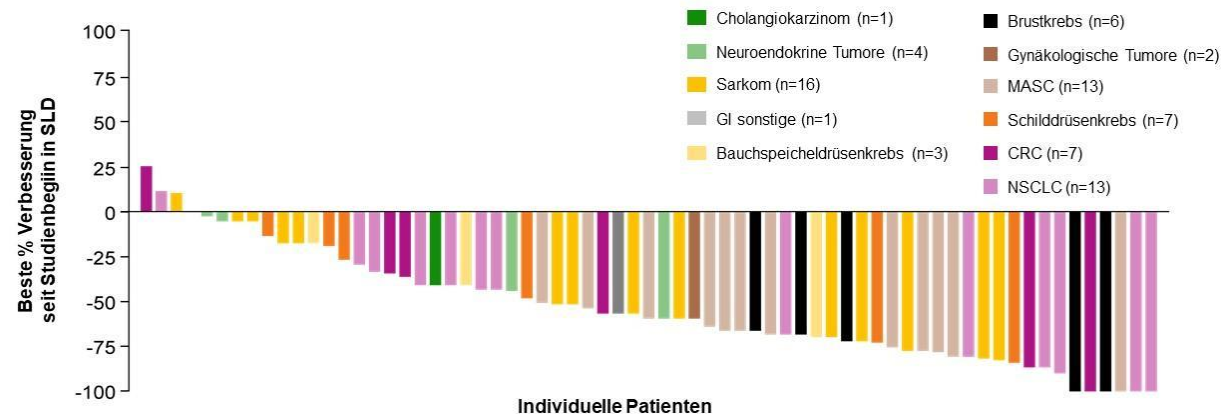
Kolorektalkarzinom	7	2 (28,6)	(3,7; 71)	7,9*; 15,2
Neuroendokrine Tumore	4	2 (50,0)	(6,8; 93,2)	1,9*; 9,2*
Bauchspeicheldrüsenkrebs	3	2 (66,7)	(9,4; 99,2)	7,1; 12,9
Ovarialkarzinom	1	Nicht-CR/Nicht- PD	NA	26,0*
Endometriumkarzinom	1	PR	NA	26,0*
Cholangiokarzinom	1	PR	NA	9,3
Gastrointestinalkarzinom (Sonstige)	1	PR	NA	5,6*
Neuroblastom	1	n.e.	NA	NA

* zensiert; 1:Die Patientenpopulation entspricht dem gepoolten Datensatz aus den Studien ALKA-372-001, STARTRK-1 und STARTRK-2 mit dem jüngsten Datenschnitt (Enrollment Cut-Off 30. April 2018; Clinical Cut-Off 31. Oktober 2018).

ORR: Objektive Ansprechrte (Objective Response Rate); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); MASC: mammary analogue secretory carcinoma; NA: nicht anwendbar aufgrund von zu geringer Anzahl oder fehlendem Ansprechen, CR: vollständiges Ansprechen (complete response); PR: partielles Ansprechen (partial response); PD: progressive Erkrankung (progressive disease); n.e. = nicht schätzbar (*not estimable*).

Quelle: Fachinformation Entrectinib

Bestes individuelles Ansprechen nach BICR, nach Entität



Patienten mit fehlender prozentualer SLD-Veränderung werden von der Darstellung ausgeschlossen. SLD, SLD, Summe der längsten Durchmesser; GI, Gastrointestinal; CRC, Kolorektalkarzinom; MASC, Speicheldrüsenkarzinom (mammary analogue secretory carcinoma); NSCLC, Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Mod. Roifo CD et al. ASCO 2020, Poster Session – Developmental Therapeutics – Molecularly Targeted Agents and Tumor Biology, Abstract No. 3605

Abbildung 1: Bestes individuelles Tumoransprechen der Patienten aus der gepoolten Entrectinib-Kohorte NTRKf+ solide Tumore behandelt mit $\geq 600\text{mg}$ Entrectinib in den Phase I-Studien (ALKA-372-001 und STARTRK-1) und in der Phase II-Studie (STARTRK-2) nach Entität Quelle: (4).

Gleichzeitig treten keine anderen starken onkogenen Treiber bei NTRKf+ Tumoren auf (5). Dies deutet mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Dominanz und auch Abhängigkeit der Tumorzellen von NTRK-Fusionen als onkogene Triebkraft hin. In diesen Fällen ist es nicht mehr entscheidend, in welchem Gewebe der Tumor entsteht, sondern welche genetischen Veränderungen zugrunde liegen.

Aus diesem Grund wurde die Zulassung entitätsunabhängig erteilt und so sollte auch die Nutzenbewertung entitätsunabhängig erfolgen.

Die entitätsspezifische Betrachtung ist nur teilweise sinnvoll

Für eine Orientierung innerhalb einer Entität können Betrachtungen der Wirksamkeit in Zusammenhang mit den Patientencharakteristika entitätsspezifisch interessant sein. Eine gewisse Aussagesicherheit des Therapie-effektes innerhalb einer Entität liegt jedoch erst ab rund 10 Patienten vor (vgl. IQWiG Methodenpapier 6.0 und EPAR S. 28) (6, 7). Für alle Entitäten mit mehr als 10 Patienten wurden die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte (mit Ausnahme der Verträglichkeit, siehe unten) im Dossier dargestellt. Dort sind alle Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Ansprechrate (intrakraniell und systemisch), Ansprechdauer, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum ZNS-Progress und EQ-5D VAS sowie EORTC QLQ-C30 (Symptomatik und Lebensqualität) zu finden. Selbst in diesen Analysen mit mehr als 10 Patienten sind rund die Hälfte der Werte (42 %) aufgrund der kleinen Patientenzahlen nicht bestimmbar. Eine vollständige Darstellung der Entitäten mit Patienten von sieben, vier oder nur einem einzigen Patienten sind wissenschaftlich interessant, bergen aber für die Nutzenbewertung eine zu geringe Aussagekraft. Neben der Gesamtwirksamkeit sind zur Orientierung in Tabelle 1 die Ansprechraten und Ansprechdauer aus der Fachinformation dargestellt (8).

Die entitätsspezifische Informationsbeschaffung für BSC hat für die Bewertung von Entrectinib keine Bedeutung

Da die entitätsspezifische Betrachtung in dieser Situation (Biomarker mit extrem niedriger Prävalenz, Basketstudien-Design) nur teilweise sinnvoll ist (siehe oben) und die ZVT auch antineoplastische Therapieoptionen umfassen sollte, wurde nur eine orientierende Recherche nach BSC innerhalb der Entitäten durchgeführt. Sie erhebt, wie bereits im Dossier beschrieben, nicht den Anspruch einer vollumfänglichen systematischen Recherche.

Eine Verträglichkeitsanalyse auf Entitätsebene ist nicht sinnvoll

Entrectinib ist entitätsunabhängig zugelassen und eine Auswertung in Abhängigkeit der Grunderkrankung ist im Studienprotokoll nicht vorgesehen. Sowohl aus medizinischer als auch statistischer Sicht ist eine Betrachtung der Verträglichkeit einer möglichst großen Anzahl an Patienten, im Vergleich zur Betrachtung einer geringen Anzahl von Patienten bzw. einzelner Patienten, angebracht und insgesamt aussagekräftiger. Des Weiteren besteht keine biologisch nachvollziehbare Rationale für die Annahme entitätsspezifischer Unterschiede in der Verträglichkeit, da diese nicht durch den Tumor, sondern v.a. durch die Verstoffwechslung im Körper, sowie vorliegende Begleiterkrankungen und Medikation bestimmt wird. Aus diesem Grund wurde die Verträglichkeit für

die in die Studie STARTRK-2 eingeschlossenen Patienten mit einem NTRKf+ soliden Tumor dargestellt (NTRK-SE), sowie aus Transparenzgründen die Gesamtpopulation aller in der Studie STARTRK-2 exponierten Patienten (Gesamt SE).

Zusammenfassung

Entrectinib wirkt entitätsunabhängig

Eine gewisse Aussagesicherheit des Therapieeffektes innerhalb einer Entität liegt jedoch erst ab rund 10 Patienten vor

Die entitätsspezifische Informationsbeschaffung für BSC hat für die Bewertung von Entrectinib keine Bedeutung

Eine Verträglichkeitsanalyse auf Entitätsebene ist nicht sinnvoll

III. Die Studienpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet von Entrectinib in NTRKf+ soliden Tumoren

Die geforderte nachträgliche Operationalisierung zur Selektion von Patienten, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, erscheint nicht sinnvoll. Ob eine Therapieoption zufriedenstellend ist, entscheidet der behandelnde Arzt gemeinsam mit seinem Patienten im jeweils individuellen Krankheitskontext. Im Allgemeinen ist es eine komplexe Abwägung zwischen individueller Patientenhistorie, Begleiterkrankungen, Entität und Nutzen/Risikoprofil der verfügbaren Therapien (9). Gleichzeitig repräsentiert der Studieneinschluss in eine Phase II-Studie eine individuelle Arzt-/Patientenentscheidung, die auch die Vortherapien und andere verfügbare Therapieoptionen berücksichtigt. Alle Patienten in der STARTRK-2 sind für ihre Krebserkrankung vorbehandelt - I) die Angaben im Dossier über die "Anzahl der vorherigen systemischen Tumortherapien" bezieht sich analog zum EPAR auf die Therapielinien ab dem Zeitpunkt der Diagnose der metastasierenden Erkrankung (EPAR Tabelle 52 Fußnote a); II) des Weiteren wurden die meisten Patienten, die Entrectinib als erste systemische Tumortherapie im metastasierten Stadium erhalten haben, bereits in der (Neo-)Adjuvanz mit den entitätsspezifischen Standardarzneimitteln behandelt (EPAR S.167); III) sind für einige der Entitäten, die in STARTRK-2 behandelt wurden keine Standardtherapien verfügbar (z. B. MASC).

Die Zusammensetzung der Analysepopulation ist nachvollziehbar

STARTRK-2 ist eine aktuell laufende Studie, die seit 2013 und auch weiterhin Patienten rekrutiert.

Um die Effektivität von Entrectinib adäquat beurteilen zu können, wurde in Rücksprache mit der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) ein follow-up (Nachbeobachtungszeit) von 6 Monaten festgelegt (10). Um dies zu gewährleisten wurden Patienten ausgewertet, die bis zu einem Stichtag in die Studie eingeschlossen worden waren (Enrollment cut off date; ECOD). Die Auswertung dieser Patientenkohorte erfolgte dann zu einem späteren Zeitpunkt (Clinical cut off date; CCOD). Patienten, die die Studie abbrachen, progredient wurden oder verstorben sind, können in diesen Analysen ein kürzeres individuelles follow-up haben, werden aber für die Wirksamkeit analysiert. Patienten, die nicht ansprechen, werden selbstverständlich auch in der Analysepopulation zur Wirksamkeit berücksichtigt. Die (durch Lage von ECOD und CCOD definierte) Nachbeobachtungszeit ist daher nicht als patientenindividuelle Zeitspanne zu sehen, sondern als Stichtag für die Bildung der Analysepopulation mit notwendiger Nachbeobachtungszeit zur Auswertung des primären Endpunktes innerhalb der noch laufenden Studie. Entgegen der Kommentierung des IQWiGs wurden also alle Patienten, die bis zu dem Stichtag

STARTRK-2

Die Studie STARTRK-2 ist eine seit November 2015 laufende, nicht kontrollierte, multizentrische Basket-Studie der Phase II. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren und Nachweis einer NTRK1/2/3, C-ros Oncogene 1 (ROS1)- oder anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Genumlagerung eingeschlossen. Die Patienten mit entsprechender Genumlagerung durften, mit Ausnahme von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), zuvor jeweils nicht mit Tyrosin-Rezeptor-Kinase (TRK-), ROS1- bzw. ALK-Inhibitoren behandelt worden sein. Zur Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet zieht der pharmazeutische Unternehmer die Teilpopulation der Patienten mit NTRK-Genfusion heran.

Zum Datenschnitt vom 31.08.18 wurden 108 Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion in die Studie STARTRK-2 eingeschlossen und mit Entrectinib behandelt.

Gemäß der Einschlusskriterien der Studie STARTRK-2 ist nicht sichergestellt, dass nur Patienten eingeschlossen sind, für die „keine zufriedenstellenden Therapieoptionen“ zur Verfügung stehen.

STARTRK-NG

31. Oktober 2018 (ECOD) in die STARTRK-2 Studie eingeschlossen wurden, für die **Analysepopulation zur Verträglichkeit** berücksichtigt und am **31. Oktober 2018 (CCOD)** analysiert.

30. April 2018 (ECOD) in die STARTRK-2 Studie eingeschlossen wurden, für die **Analysepopulation zur Wirksamkeit** berücksichtigt und alle Endpunkte am **31. Oktober 2018 (CCOD)** ausgewertet.

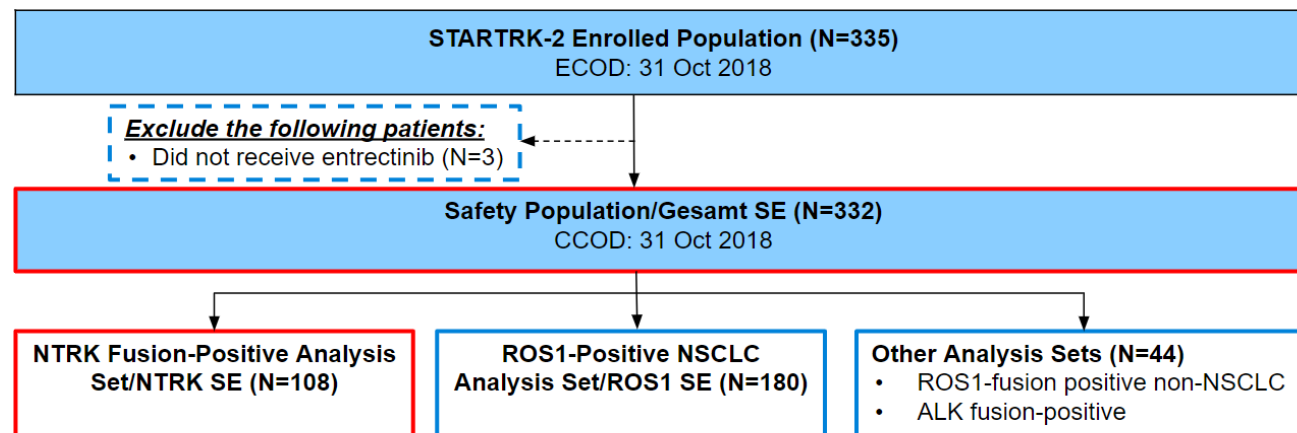
Es kam zu keiner Selektion von Patienten mit einem Tumor Ansprechen. Dies ist durch die Wortwahl in Modul 4 möglicherweise missverständlich dargestellt.

Für die Datenauswertung wurden aus der eingeschlossenen Population zwei Analysepopulationen gebildet:

- 1) Analysepopulation zur Verträglichkeit
- 2) Analysepopulation zur Wirksamkeit

Der nutzenbewertungsrelevante und jüngste Datenschnitt wurde in Absprache und auf Verlangen der EMA wie folgt gebildet:

1) Analysepopulation zur Verträglichkeit



ECOD: enrollment cut-off date; CCOD: clinical cut-off date; SE: safety evaluable (received at least 1 dose of entrectinib)

Die Studie STARTRK-NG ist eine seit Mai 2016 laufende, nicht kontrollierte Dosisesskalationsstudie der Phase I/Ib mit anschließender Dosisverlängerung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten bis 22 Jahren mit rezidierten 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 Dosisesskalation erhielten die Patienten Entrectinib in Dosierungen zwischen 250 bis 750 mg / m² Körperoberfläche.

Der pharmazeutische Unternehmer macht weder im Dossier noch in der schriftlichen Stellungnahme Angaben für wie viele pädiatrische Patienten mit einem Alter ≥ 12 Jahren und einer NTRK-Genfusion Daten in der Studie STARTRK-NG vorliegen. Gemäß European Public Assessment Report (EPAR) waren bis zum 31.10.2018 29 Patienten eingeschlossen, von denen 7 Patienten eine NTRK-Genfusion aufwiesen. Diese 7 Patienten waren gemäß EPAR zwischen 4 Monaten und 9 Jahren alt. Somit enthält die Studie STARTRK-NG bis zum 31.10.2018 keine Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet. Zudem wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich Analysen zum Endpunkt Tumoransprechen vorgelegt.

Abbildung 2: Patientenflow der Analysepopulation zur Verträglichkeit in STARTRK-2 Gesamt SE: enthält alle eingeschlossenen Patienten, die eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ungeachtet welchem Biomarker-Basket sie zugeordnet waren. NTRK SE: enthält alle Patienten der Gesamt SE, bei denen eine NTRK-Fusion nachgewiesen wurde.

Für die Analyse wurden alle Patienten betrachtet, die bis zum Stichtag 31. Oktober 2018 (ECOD) in STARTRK-2 eingeschlossen waren (N=335). Die Ergebnisse zu den Patienten, die nach diesem Stichtag rekrutiert wurden, werden in späteren Analysen ausgewertet.

In die **Gesamt safety evaluable (SE)** Population gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben (N=332). Diese Analysepopulation enthält Patienten aller Biomarker-Baskets (NTRK, ROS1, ALK), die in STARTRK-2 eingeschlossen wurden. Drei Patienten, die bis zum 31. Oktober 2018 eingeschlossen wurden, aber keine Dosis Entrectinib erhielten, gingen somit nicht in die Gesamt SE ein, da sie die Studieneinwilligung zurückzogen, aufgrund einer nicht-messbaren Erkrankung nicht geeignet waren oder aufgrund erhöhter Leberwerte kein Entrectinib erhalten konnten.

Für die **NTRK SE** werden nur die Patienten der Gesamt SE betrachtet, bei denen eine NTRK-Fusion nachgewiesen wurde (N = 108).

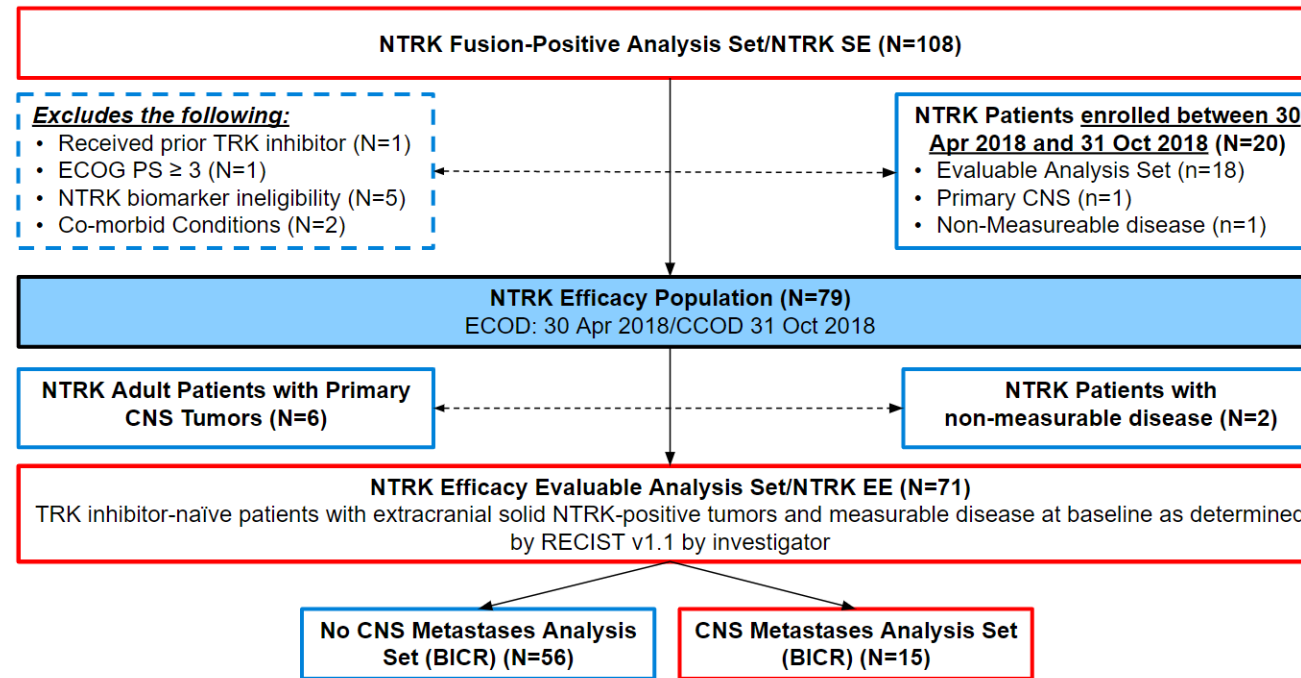
Gesamt SE (Modul 4A) und NTRK SE (Modul 4B) werden im Dossier dargestellt. Der Analysezeitpunkt (CCOD) ist der 31. Oktober 2018.

Auswertungspopulationen NTRK EE und NTRK SE der STARTRK-2

Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer primär die beiden Auswertungspopulationen NTRK EE (NTRK Wirksamkeitsset; NTRK Efficacy evaluable) und NTRK SE (NTRK Verträglichkeitsset; NTRK Safety evaluable) für die Nutzenbewertung heran. Bei der Analysepopulation NTRK EE handelt es sich um Patienten, die bis zum 30.04.2018 (Enrollment cut-off date (ECOD)), 6 Monate vor dem Datenschnitt 31.10.2018, in die Studie eingeschlossen wurden. Patienten, die erst nach dem ECOD eingeschlossen wurden, wurden bei der Bildung der Analysepopulation NTRK EE ausgeschlossen. Die Auswertungspopulation NTRK EE verwendet der pharmazeutische Unternehmer für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 31.10.2018: N = 71). Die Auswertungspopulation NTRK SE verwendet der pharmazeutische Unternehmer für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 31.10.2018: N = 108).

Die Auswertungspopulationen umfassen insgesamt 19 (NTRK EE) bzw. 21 (NTRK SE) verschiedene Tumorentitäten: sekretorisches

2) Analysepopulation zur Wirksamkeit



ECOD: enrollment cut-off date; CCOD: clinical cut-off date; SE: safety evaluable (received at least 1 dose of entrectinib) EE: efficacy evaluable

Abbildung 3: Patientenflow der Analysepopulation zur Wirksamkeit in STARTRK-2 NTRK EE: enthält alle Patienten, die bis zum 30. April 2018 in die Studie eingeschlossen waren und für die Wirksamkeitsanalyse geeignet waren. Die Analyse wurde 6 Monate nach ECOD am CCOD 31. Oktober 2018 durchgeführt.

Für die Analyse des primären Endpunkts Ansprechrate ist es notwendig, dass eine ausreichende Zeitspanne zwischen Einschluss-Stichtag (ECOD) und Analysezeitpunkt (CCOD) liegt, um ein Ansprechen bestätigen zu können.

In STARTRK-2 wurde zum Ende des ersten Behandlungszyklus (entspricht einem Monat) die erste Tumorbewertung nach Beginn der Entrectinib-Behandlung durchgeführt. Im Verlauf der Studie zeigte sich, dass die meisten Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, bereits hier ein Ansprechen zeigten. Die zweite Tumorbewertung fand 8 Wochen später, also 3 Monate nach Behandlungsbeginn,

Speicheldrüsenkarzinom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Weichteilsarkom, primärer Hirntumor/Gliom, Brustkrebs (nicht-sekretorisch), sekretorischer Brustkrebs, Kolorektalkarzinom, Cholangiokarzinom, Karzinom des gastroösophagealen Überganges, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Gastrointestinalkarzinom, Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom, papilläres Schilddrüsenkarzinom, Schilddrüsenkrebs (andere), Neuroblastom, neuroendokriner Tumor, gastrointestinaler Stromatumor, zervikales Adenosarkom, entdifferenziertes Chondrosarkom und Sarkom der follikulären dendritischen Zellen.

Die Anzahl der Patienten pro Tumorentität und Auswertungspopulation, ausgehend von 1 bis maximal 12 Patienten (NTRK EE) bzw. 1 bis 16 Patienten (NTRK SE), ist sehr unterschiedlich. Für drei Tumorentitäten liegen Daten von ≥ 10 Patienten für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor: Weichteilsarkom (N=11 NTRK EE; N=13 NTRK SE), nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (N=12 NTRK EE; N=14 NTRK SE) und sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (N=12 NTRK EE; N=16 NTRK SE).

statt. Hatte ein Patient also bereits nach dem ersten Zyklus angesprochen, wurde bei der zweiten Tumorbewertung das Ansprechen bestätigt und der Patient wurde als sogenannter "Responder" gezählt. Ein Teil der Patienten zeigt jedoch ein späteres Ansprechen in der zweiten Tumorbewertung, eine Bestätigung dieses Ansprechens findet also in der dritten Tumorbewertung, wiederum 8 Wochen später, also 5 Monate nach Behandlungsbeginn, statt. Um sowohl Patienten mit frühem als auch mit spätem Ansprechen in der Analyse erfassen zu können, wurde in Rücksprache mit der EMA eine Zeitspanne von 6 Monaten zwischen ECOD und CCOD festgelegt.

Für eine Datenanalyse am 31. Oktober 2018 (dem gleichen CCOD wie bei der Gesamt SE und NTRK SE) war es also notwendig mit einem anderen ECOD zu arbeiten. Für die Analysepopulation zur Wirksamkeit wurden alle Patienten betrachtet, die bis zum 30. April 2018, also 6 Monate vor dem Analysezeitpunkt 31. Oktober 2018, in STARTRK-2 eingeschlossen wurden.

In der dargestellten Analysepopulation zur Wirksamkeit wurden nicht berücksichtigt:

- Patienten, die zuvor einen TRK-Inhibitor erhalten haben (entspricht nicht dem Anwendungsgebiet, n = 1)
- Patienten die einen ECOG-Status größer/gleich 3 aufwiesen (entspricht nicht den Einschlusskriterien der Studie, n = 1)
- Patienten, bei denen weitere onkogene Treibermutationen oder funktionsunfähige NTRK-Fusionen nachgewiesen wurden (biomarker ineligibile, n = 5)
- Patienten mit bestimmter Komorbidität (entspricht nicht den Einschlusskriterien der Studie, n=2)
- Patienten mit nicht messbaren Erkrankungen (entspricht nicht der Effektivitäts-Analysepopulation laut Protokoll, n=2)

Patienten mit primären ZNS-Tumoren wurden separat ausgewertet und die Daten sind im EPAR dargestellt.

Zwischen dem 30. April 2018 und dem 31. Oktober 2018 wurden 20 weitere Patienten mit NTRK Fusion in STARTRK-2 eingeschlossen. Die Ergebnisse zu diesen Patienten werden in Bezug auf die Wirksamkeitsendpunkte in späteren Datenschnitten analysiert.

Die so resultierende Analysepopulation **NTRK EE** (efficacy evaluable) umfasst im jüngsten Datenschnitt 71 Patienten, die im Dossier dargestellt werden. In die NTRK EE gingen alle Patienten ein, die bis zum 30. April 2018 eingeschlossen waren und die nicht aus den zuvor genannten Gründen ausgeschlossen wurden.

Außerdem wird im Dossier noch die Gruppe der NTRK EE-Patienten dargestellt, die zu Studienbeginn ZNS-Metastasen aufwiesen.

Zusammenfassung

Die Studienpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet von Entrectinib in NTRKf+ soliden Tumoren.

In der Analysepopulation zur Verträglichkeit wurden alle Patienten analysiert, die sich bis zum 31. Oktober 2018 in STARTRK-2 befanden und die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben.

In der Analysepopulation zur Wirksamkeit wurden am 31. Oktober 2018 alle für die Wirksamkeitsanalyse geeigneten Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren analysiert, die sich bis zum 30. April 2018 in der Studie befanden. Patienten, die ansprachen, nicht ansprachen, die Studie abbrachen, progredient wurden oder verstarben wurden gleichermaßen berücksichtigt.

Die Auswertungs-Population ist korrekt operationalisiert.

IV. Die ZVT lautet patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) muss patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Best-Supportive-Care, antineoplastischer Therapie und chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, lauten.

Das Anwendungsgebiet in der Fachinformation lautet: "... Rozlytrek [ist] nur dann anzuwenden, wenn es keine zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeiten gibt (z. B., wenn kein klinischer Nutzen gezeigt werden konnte oder wenn diese Behandlungsmöglichkeiten erschöpft sind)." (8). Wie zufriedenstellend eine verfügbare Therapie ist, entscheidet der behandelnde Arzt zusammen mit seinem Patienten. Neben der Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen müssen auch Patientenmerkmale wie das Alter und bestehende Komorbidität, die Entität, sowie Art und Schweregrad möglicher unerwünschter Nebenwirkungen berücksichtigt werden (9). Die alleinige symptom-orientierte Therapie (Best-Supportive-Care, BSC) einer Krebserkrankung entspricht nicht in allen Entitäten der Therapielinie nach der letzten zufriedenstellenden Behandlungsoption. So werden häufig in Leitlinien verschiedene Therapieoptionen als Alternative zu BSC aufgeführt (siehe z.B. Onkopedia NSCLC, Algorithmus für die nicht-molekular stratifizierte medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien). In seltenen Entitäten wie Speicheldrüsenkarzinomen gibt es gar keine zugelassene Therapieoption. Dennoch werden diese Patienten bei Diagnose einer fortgeschrittenen Erkrankung auch systemisch therapiert.

Zusammenfassung:

Folglich muss die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von

- Best-Supportive-Care,
- antineoplastischer Therapie und
- chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt,

für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist, lauten.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Neben Entrectinib ist der Wirkstoff Larotrectinib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Für Larotrectinib liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor (Beschluss vom 2. April 2020). Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Larotrectinib vorgelegt, jedoch ohne einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen. Somit ermöglichen die vorgelegten Nachweise keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Larotrectinib nicht belegt ist. Der klinische Stellenwert von Larotrectinib ist derzeit nicht beurteilbar. Daher wurde Larotrectinib bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Zur Behandlung von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion gibt es neben Entrectinib und Larotrectinib bislang keine weiteren zugelassenen Arzneimittel oder andere diesbezüglich spezifische Behandlungsoptionen. Vor dem Hintergrund, dass es sich um einen neuen Biomarker in der

Krebstherapie handelt, liegen keine Hinweise darauf, dass Patienten, die eine NTRK-Genfusion aufweisen, derzeit grundsätzlich anders behandelt werden als Patienten ohne bzw. mit unbekannter NTRK-Genfusion.

Laut zugelassenem Anwendungsgebiet von Entrectinib kommt eine Therapie mit Entrectinib nur für Patienten in Betracht, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. In der Fachinformation zu Entrectinib (Rozlytrek; Stand Oktober 2020) wird unter Abschnitt 4.4 näher ausgeführt, dass Entrectinib nur dann anzuwenden ist, wenn es keine zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeiten gibt (z. B. wenn kein klinischer Nutzen gezeigt werden konnte oder wenn diese Behandlungsmöglichkeiten erschöpft sind).

Darüber hinaus spezifiziert das zugelassene Anwendungsgebiet von Entrectinib, dass Entrectinib bei einer Erkrankung angewendet werden kann, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt. Hierbei kann es sich nach den Aussagen von medizinischen Experten im Stellungnahmeverfahren insbesondere um eine chirurgische Resektion handeln, die wahrscheinlich zur einer Funktionseinschränkung oder einem entstellenden Resektionsergebnis führt, oder die eine Amputation von Extremitäten umfasst.

Liegt diese Therapiesituation bei einem Patienten vor, in der eine chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, den Therapiestandard für das jeweilige patientenindividuelle Erkrankungs- und Behandlungsstadium darstellt, dann ist davon auszugehen, dass patientenindividuell ein klinischer Nutzen durch die chirurgische Resektion zu erwarten ist. Daher stellt jene chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für bestimmte, patientenindividuelle Therapiesituationen im vorliegenden Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Vergleich mit Entrectinib dar.

Daher wird insgesamt für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Best-Supportive-Care und chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist, vom G-BA als eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

V. Vergleichende Daten

Vergleich gegenüber den Daten des Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Mit Publikation der NTRKf+-Patientendaten des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) steht eine potentielle Vergleichskohorte zur Verfügung (5). Diese Kohorte beinhaltet jedoch auch Patienten, die mit kurativer Intention in einem frühen Krankheitsstadium behandelt wurden. Aus den verfügbaren Daten kann nicht mit Sicherheit nachvollzogen werden, welche Therapielinien in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit palliativer Intention gegeben wurden. Des Weiteren wurde ein großer Teil der systemisch behandelten Patienten mit einem NTRK-Inhibitor behandelt. Beides sind Gründe, die eine Vergleichbarkeit zur Behandlung mit Entrectinib im Anwendungsgebiet nicht möglich machen.

Vergleich gegenüber Flatiron Health-Datenbank

Flatiron Health-Datenbank

Die Flatiron Health-Datenbank umfasst die Behandlungsdaten aus etwa 280 Krebszentren und von mehr als 2,8 Millionen Krebspatienten in den USA. Aufgrund der Seltenheit von Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren ist es nicht realistisch, in einem angemessenen Zeitraum in prospektiven randomisierten Studien direkte Vergleichsnachweise zu erbringen. Um einen Vergleich von Entrectinib mit patientenindividuellen Therapien zu ermöglichen, wurde eine retrospektive Kohorte NTRKf+ Patienten mit soliden Tumoren aus elektronischen Patientenakten (EHR) der Flatiron Health (FH)-Datenbank gebildet, die mit einer next generation sequencing (NGS)-basierten genetischen Analyse von Foundation Medicine Inc (FMI) untersucht wurden (Flatiron Health- Clinico-genomic database; FH-CGDB).

Studiendesign des Vergleichs gegenüber Flatiron Health-Datenbank

Die für den Vergleich für die Behandlung mit Entrectinib berücksichtigte gepoolte Patientenpopulation umfasste alle Patienten, die bis zum 30. April 2018 (ECOD) in einer der zwei Phase 1 Studien ALKA-372-001 und STARTRK-1 oder in die Phase 2 Studie STARTRK-2 eingeschlossen wurden (CCOD 31. Oktober 2018). Alle Patienten hatten eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte solide Tumorerkrankung mit Nachweis einer NTRK1/2/3 Fusion, waren älter als 18 Jahre und haben Entrectinib mit einer Dosierung $\geq 600\text{mg}$ täglich erhalten. Diese werden mit NTRKf+ Patienten mit soliden Tumoren verglichen, für die Roche patientenindividuelle Daten vorliegen und deren Therapie in der Flatiron Health-Datenbank

Vergleichsdaten

Bei der Zulassungsstudie STARTRK-2 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Somit umfasst diese Studie keine Vergleichsgruppe, mit der die Ergebnisse der Behandlung mit Entrectinib verglichen werden könnten.

Für den indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für zwei Tumorentitäten historische Daten für eine BSC-behandelte Patientenpopulation aus einer Literaturrecherche deskriptiv dar.

Zudem reicht der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme für die Nutzenbewertung einen indirekten Vergleich von Entrectinib-behandelten erwachsenen Patienten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt Gesamtüberleben ein.

Die für den Vergleich für die Behandlung mit Entrectinib eingereichte gepoolte Patientenpopulation umfasst alle Patienten, die bis zum 30. April 2018 (ECOD) in einer der Studien ALKA-372-001 und STARTRK-1 oder in die Studie STARTRK-2 eingeschlossen wurden (Clinical cut-off date 31. Oktober 2018).

Alle Patienten hatten einen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumor mit Nachweis einer NTRK-Genfusion und haben Entrectinib mit einer Dosierung $\geq 600\text{mg}$ täglich erhalten.

dokumentiert wurde (11). Mit diesem Vergleich wird das Gesamtüberleben von Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren unter Entrectinib vs. einer patientenindividuellen Therapie analysiert. Der Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) wurde gewählt, da dieser als robust gegenüber Verzerrung gilt und verlässlich in Registern erhoben werden kann.

In der primären Analyse wurden zwei Arme von NTRKf+ solide Tumore-Patienten verglichen:

- Entrectinib-Kohorte (Entrectinib NTRKf+): Patienten, die im Rahmen der klinischen Studien Entrectinib ≥ 600 mg einmal täglich erhalten haben.
- Patientenindividuelle Therapie-Kohorte (FH-CGDB NTRKf+): Patienten aus der FH-CGDB, die mit einer patientenindividuellen Therapie, ausgenommen einem NTRK-Inhibitor, behandelt wurden.

Berücksichtigt wurden in diesem Vergleich nur Tumortypen, die in beiden Armen vorkamen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Darstellung der Häufigkeiten der sich überschneidenden Tumortypen in FH-CGDB NTRKf+ und Entrectinib NTRKf+

	Entrectinib NTRKf+ N=57 ¹	FH-CGDB NTRKf+ N=24
Cholangiokarzinom, n (%)	1 (1.8)	1 (4.2)
Brustkrebs, n (%)	6 (10.5)	1 (4.2)
Kolorektalkarzinom, n (%)	7 (12.3)	8 (33.3)
Endometriumkarzinom, n (%)	1 (1.8)	1 (4.2)
NSCLC, n (%)	13 (22.8)	5 (20.8)
Speicheldrüsenkarzinom, n (%)	13 (22.8)	2 (8.3)

Für den indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer Daten von erwachsenen Patienten mit einer NTRK Genfusion die mit einer patientenindividuellen Therapie, ausgenommen einem NTRK-Inhibitor, behandelt wurden aus der US-amerikanischen Krebsdatenbank Flatiron Health Datenbank heran. Die Flatiron-Health-Datenbank enthält Daten aus elektronischen Patientenakten von Krebspatienten aus onkologischen Kliniken in den USA. Für den Vergleich führt der pharmazeutische Unternehmer 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. Zudem wurden für die Analyse auch Patienten eingeschlossen, die eine nicht zulassungskonforme Dosierung > 600 mg erhalten haben. Angaben zur Behandlung der Patienten in der Flatiron-Health-Datenbank liegen nicht vor.

Berücksichtigt wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für diesen Vergleich nur Tumorentitäten, die in beiden Patientenpopulationen vorkamen:

Sarkom, n (%)	16 (28.1)	6 (25.0)	Cholangiokarzinom, Brustkrebs, Kolorektalkarzinom, Endometriumkarzinom, NSCLC, Speicheldrüsenkarzinom und Sarkom.
¹ gepoolte Patientenpopulation, die bis zum 30. April 2018 (ECOD) in einer der zwei Phase I-Studien ALKA-372-001 und STARTRK-1 oder in die Phase II Studie STARTRK-2 eingeschlossen wurden (CCOD 31. Oktober 2018)			Als Sensitivitätsanalyse stellt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Ergebnisse eines indirekten Vergleichs ohne Adjustierung dar.
<p>Das Index Datum (Start der Analyse) ist für den Entrectinib NTRKf+-Arm der Beginn der Entrectinib Therapie. Für den FH-CGDB NTRKf+ Arm ist das Index Datum das Vorliegen des NTRK-Fusions positiven Testergebnisses. Patienten der Entrectinib-Kohorte wurden bis zum Behandlungsende oder dem Todesdatum beobachtet. Patienten der patientenindividuellen Therapie-Kohorte wurden bis zum Behandlungsende, dem Todesdatum oder der letzten bekannten Aktivität beobachtet. Wurden Patienten am Ende der Beobachtungsdauer immer noch mit Entrectinib oder patientenindividueller Therapie behandelt oder waren Lost to follow-up, so wurden diese zum Datum der letzten bekannten Aktivität oder zur letzten dokumentierten Visite zensiert.</p> <p>Die Zuteilung der Patienten in den Vergleichen zur entsprechenden Behandlung bzw. Kohorte erfolgte nicht über Randomisierung. Daher muss geprüft werden, ob relevante Patientencharakteristika, die einen Einfluss auf den Endpunkt OS haben könnten, zwischen den Kohorten gleich verteilt sind. Imbalancen können potenziell zu einer Verzerrung im Behandlungseffekt führen, so dass Adjustierungen für die relevanten Faktoren notwendig sein können. Ein anerkanntes Modell bei vorliegenden patientenindividuellen Daten sind Propensity Score Analysen. Der Propensity-Score gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Patient der Therapie Entrectinib zugeteilt wird, unter Einbeziehen der identifizierten, relevanten Faktoren (Tumortyp, Alter, Zeit von initialer Diagnose bis Index Datum, Stadium bei initialer Diagnose, Anzahl der vorausgegangenen Therapielinien ab fortgeschrittener Erkrankung). Dieser Propensity-Score wird für jeden Patienten mittels logistischer Regression und unter Anwendung der Maximum Likelihood-Schätz-Methode berechnet.</p> <p>Für jeden Patienten aus dem Entrectinib Arm wird ein Patient aus dem FH-CGDB Arm gematcht unter Berücksichtigung des Propensity Scores mit der Bedingung, dass der Faktor Tumortyp exakt sein muss. Dabei wird erlaubt, dass Patienten aus dem FH-CGDB Arm mehrfach gematcht werden können. Somit wird erreicht, dass für jeden Patienten aus dem Entrectinib Arm der FH-CGDB Patient für das Matching ausgewählt wird, der bzgl. den relevanten Faktoren am ähnlichsten ist. Für die Analysen des Endpunktes Gesamtüberleben wird jeder FH-CGDB Patient entsprechend der Anzahl der Entrectinib Match-Partner gewichtet und mit den Entrectinib NTRKf+ Patienten verglichen</p>			<p><u>Bewertung:</u></p> <p>Bei dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren handelt es sich um die zweite Bewertung einer neuen onkologischen Arzneimitteltherapie, deren zugelassenes Anwendungsgebiet nicht auf (eine) bestimmte Tumorerkrankung(en), sondern primär auf den Nachweis einer bestimmten Genmutation, hier die NTRK-Genfusion, unabhängig von der jeweils vorliegenden Tumorentität abstellt. Hierbei handelt es sich um ein sog. „Histologie-unabhängiges“ oder „Tumor-agnostisches“ Anwendungsgebiet.</p> <p>Eine NTRK-Genfusion kann nach dem bisherigen Kenntnisstand bei zahlreichen Tumorentitäten vorliegen. Dabei ist der Anteil solider Tumore mit NTRK-Genfusion durchschnittlich sehr gering, wobei für einige seltene solide Tumorerkrankungen eine hohe Prävalenz einer NTRK-Genfusion bekannt ist, zu denen beispielsweise das papilläre Schilddrüsenkarzinom, das sekretorische</p>

Insgesamt konnten 19 Patienten aus der FH-CGDB NTRKf+ Kohorte und 56 aus der Entrectinib NTRKf+ Kohorte mit vollständigen Angaben für die zuvor definierten relevanten Faktoren (Tumortyp, Alter, Zeit von initialer Diagnose bis Index Datum, Stadium bei initialer Diagnose, Anzahl der vorausgegangenen Therapielinien ab fortgeschrittener Erkrankung) für das Propensity Score Matching berücksichtigt werden.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit der ZVT patientenindividuelle Therapie in Flatiron Health-Datenbank und dem zu bewertenden Arzneimittel Entrectinib

Variable	Level	FH-CGDB NTRKf+ N=19	FH-CGDB NTRKf+ gewichtet N=12*	Entrectinib NTRKf+ N=56 ¹
Alter ≥ 65 Jahre, n (%)	nein	13 (68.4)	8.1 (67.9)	37 (66.1)
	ja	6 (31.6)	3.9 (32.1)	19 (33.9)
Zeit von initialer Diagnose bis Index Datum ≥ 6 Monate, n (%)	nein	8 (42.1)	1.3 (10.7)	6 (10.7)
	ja	11 (57.9)	10.7 (89.3)	50 (89.3)
Stadium bei initialer Diagnose (≥ III/IV), n (%)	nein	3 (15.8)	4.3 (35.7)	19 (33.9)
	ja	12 (63.2)	4.7 (39.3)	32 (57.1)
	unbekannt	4 (21.1)	3 (25)	5 (8.9)

Mammakarzinom und das sekretorische Speicheldrüsenkarzinom zählen. Somit umfasst das Anwendungsgebiet von Entrectinib verschiedene Tumorentitäten und damit einhergehend Tumorerkrankungen mit unterschiedlichen Verläufen und Prognosen.

Für die Nutzenwertung liegen aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 Daten zur Behandlung mit Entrectinib bei insgesamt 21 Tumorentitäten vor. Die Anzahl der Patienten pro Tumorentität ist sehr unterschiedlich, mit 1 bis maximal 16 Patienten zum neuesten Datenschnitt. Dabei liegen nur für drei Tumorentitäten Daten von ≥ 10 Patienten vor:

Hinsichtlich der unabhängig von der Tumorentität zusammengefassten Daten (NTRK EE, NTRK SE) stellt sich in der Bewertung die wesentliche Frage, inwieweit die hieraus resultierenden mittleren Werte für das Ergebnis der Behandlung mit Entrectinib sowohl für die einzelne Tumorentität, als auch für das gesamte Spektrum der soliden Tumore mit NTRK-Genfusion im Anwendungsgebiet von Entrectinib, repräsentativ sein können. Daher hält der G-BA eine getrennte Betrachtung der Ergebnisse pro Tumorentität für sinnvoll und erforderlich. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde jedoch weder im Dossier noch in seiner schriftlichen Stellungnahme eine vollständige getrennte Darstellung der Ergebnisse pro Tumorentität vorgenommen.

Anzahl der vorausgegangenen Therapielinien ≥ 2 , n (%)	nein	11 (57.9)	7.1 (58.9)	34 (60.7)	<p>Denen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen mangelt es jedoch hauptsächlich an einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Für den indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer für zwei Tumorentitäten historische Daten für eine BSC-behandelte Patientenpopulation deskriptiv dar, jedoch fehlt eine Beschreibung zum Vorgehen für die Suche und Auswahl der Studien. Somit ist weder die Vollständigkeit der vorgelegten Ergebnisse für Studien mit BSC zu beurteilen noch eine selektive Berichterstattung auszuschließen. Zudem fehlt die Darstellung der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen. In der schriftlichen Stellungnahme wurden für die vorliegende Bewertung vom pharmazeutischen Unternehmer nur Vergleichsdaten für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt, jedoch auch hier nicht getrennt nach Tumorentität.</p> <p>Die Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Entrectinib und einer gemäß Angabe des pharmazeutischen Unternehmers patientenindividuellen Therapie. Im indirekten Vergleich ohne Adjustierung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Entrectinib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie. Unbenommen</p>
	ja	8 (42.1)	4.9 (41.1)	22 (39.3)	
<p>* Durch die Gewichtung der Patienten verändert sich die hier angegebene gewichtete Patientenzahl; ¹gepoolte Patientenpopulation, die bis zum 30. April 2018 (ECOD) in einer der zwei Phase I-Studien ALKA-372-001 und STARTRK-1 oder in die Phase II Studie STARTRK-2 eingeschlossen wurden (CCOD 31. Oktober 2018).</p>					

Ergebnisse aus dem Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Datenbank

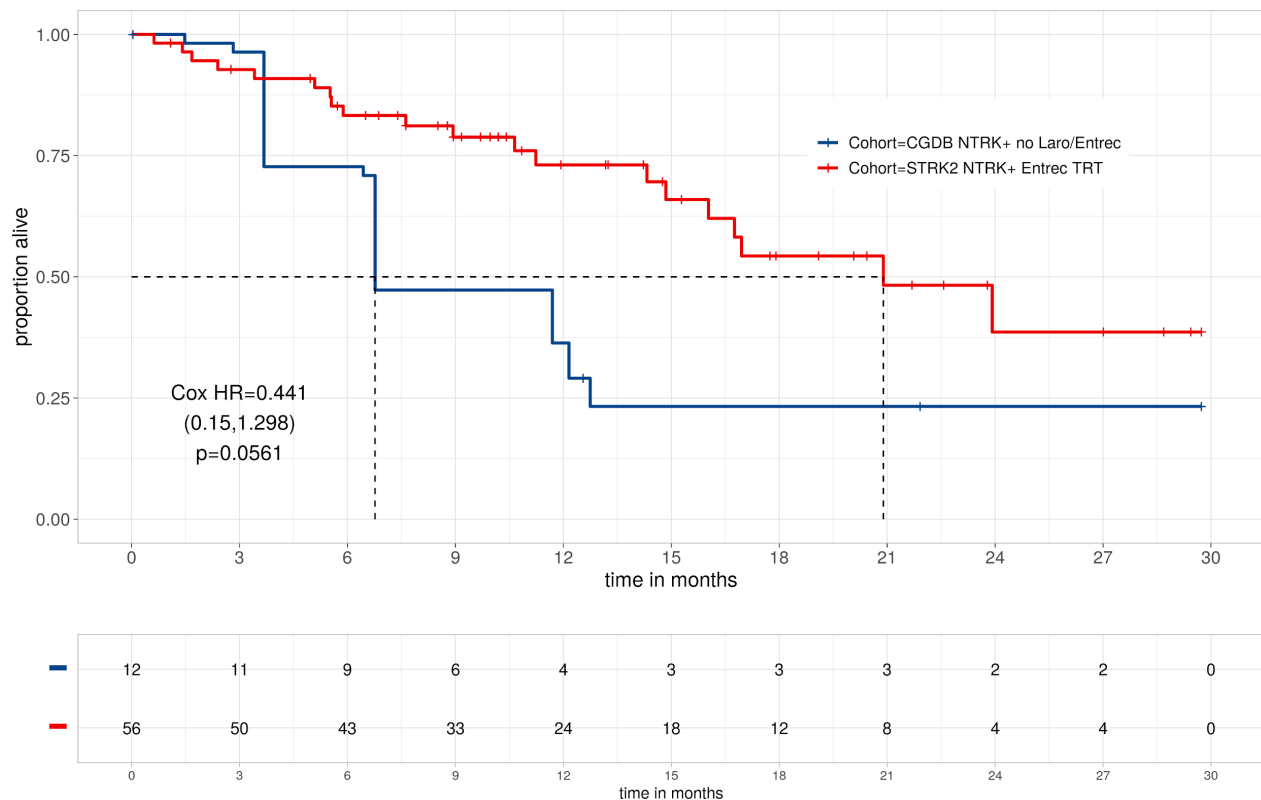


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit NTRKf+ solide Tumore, die mit Entrectinib behandelt wurden (Entrectinib NTRKf+) im Vergleich gegenüber der FH- CGDB NTRKf+ Patienten unter patientenindividueller Therapie (ausgenommen einem NTRK-Inhibitor) (gewichtete Analyse).

der Frage, inwieweit dieser indirekte Vergleich ohne Adjustierung für die vorliegende Bewertung geeignet sein kann, sind die beobachteten Effekte zudem nicht groß genug, als dass sie bei diesem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu pädiatrischen Patienten im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet.

Somit ist die Bewertungen eines Zusatznutzens von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Fazit:

Für die Nutzenwertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit NTRK-Genfusion sowie Daten zu pädiatrischen Patienten aus der Studie STARTRK-NG zur Behandlung mit Entrectinib vor. Das Anwendungsgebiet von Entrectinib umfasst verschiedene Tumorentitäten und damit einhergehend

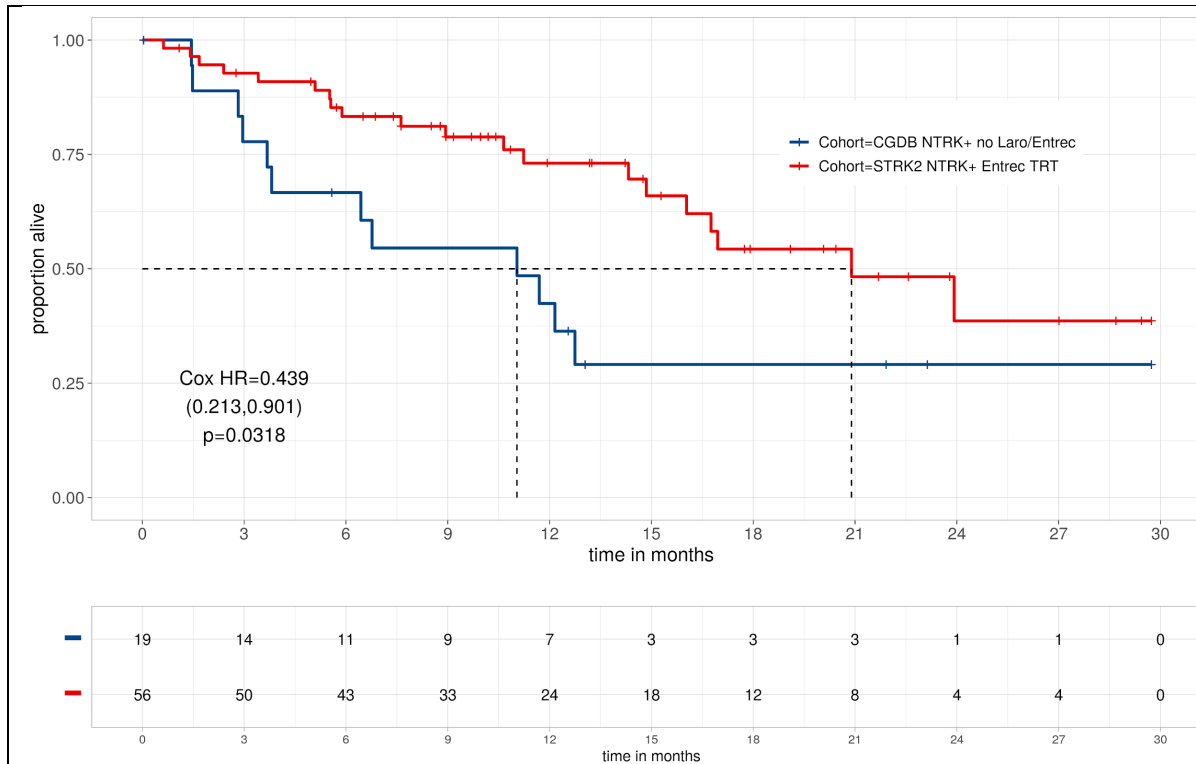


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit NTRKf+ solide Tumore, die mit Entrectinib behandelt wurden (Entrectinib NTRKf+) im Vergleich gegenüber der FH-CGDB NTRKf+ Patienten unter patientenindividueller Therapie (ausgenommen einem NTRK-Inhibitor) (Sensitivitätsanalyse).

Tabelle 4: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit NTRKf+ solide Tumore, die mit Entrectinib behandelt wurden (Entrectinib NTRKf+) im Vergleich gegenüber der FH-CGDB NTRKf+ Patienten unter patientenindividueller Therapie (ausgenommen einem NTRK- NTRK-Inhibitor)

Entrectinib NTRKf+ vs FH-CGDB NTRKf+

Tumorerkrankungen mit unterschiedlichen Verläufen und Prognosen. Daher hält der G-BA eine getrennte Betrachtung von Ergebnissen pro Tumorentität für sinnvoll und erforderlich.

Aus der Studie STARTRK-2 liegen Daten zum neuesten Datenschnitt für insgesamt 21 Tumorentitäten zur Behandlung mit Entrectinib vor. Die Anzahl der Patienten pro Tumorentität ist sehr unterschiedlich, ausgehend von 1 bis maximal 16 Patienten. Dabei liegen nur für drei Tumorentitäten Daten von ≥ 10 Patienten vor: Weichteilsarkom (N=11 NTRK EE; N=13 NTRK SE), nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (N=12 NTRK EE; N=14 NTRK SE) und sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (N=12 NTRK EE; N=16 NTRK SE).

Bei der Zulassungsstudie handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Insgesamt mangelt es denen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen an einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwar Vergleichsdaten für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt, jedoch auch hier nicht getrennt nach Tumorentität.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu pädiatrischen Patienten sind für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet.

	Entrectinib			patientenindividuelle Therapie			
	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n (%)	medianes Überleben Monate [95 %-KI]	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n (%)	medianes Überleben Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI]
naiv	56 ¹	20 (36)	20,9 [16,03; n.e.]	19	12 (63)	11,0 [3,81; n.e.]	0,44 [0,21; 0,90]
Gewichtung nach IPTW ²	56	20 (36)	20,9 [16,03; n.e.]	12	9 (75)	6,77 [3,68; n.e.]	0,44 [0,15; 1,30]
<p>KI: Konfidenzintervall; IPTW: inverse probability of treatment weighting; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht</p> <p>¹gepoolte Patientenpopulation, die bis zum 30. April 2018 (ECOD) in einer der zwei Phase I-Studien ALKA-372-001 und STARTRK-1 oder in die Phase II Studie STARTRK-2 eingeschlossen wurden (CCOD 31. Oktober 2018); patientenindividuelle Therapie basierend auf (11); ²durch die Gewichtung der Patienten ist die Patientenzahl verringert;</p> <p>Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson</p> <p>Die Effektschätzung für den Endpunkt Gesamtüberleben zu dem Vergleich mittels des Propensity Score Matchings erfolgte über ein Cox-Regressionsmodell. Dabei enthielt das Modell durch das Gewichten der FH-CGDB Patienten alle prognostischen Faktoren, die für die Balancierung benutzt wurden. Der Punktschätzer der HR liegt in der gewichteten Analyse bei 0,44; das entsprechende 95% -KI beträgt [0,15; 1,30] (Abbildung 4). Das mediane Überleben in der Studienkohorte der Patienten unter Behandlung mit Entrectinib liegt bei 20,9 Monaten (95 % KI [16,03; n.e.]) während das mediane Überleben in der Flatiron Health-Kohorte der Patienten unter Patientenindividuelle Therapie-Behandlung 6,77 Monate (95 % KI [3,68; n.e.]) beträgt (Tabelle 4).</p>							

Somit ermöglichen die vorgelegten Nachweise keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (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 für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, nicht belegt ist.

Um den Einfluss des Propensity-Score-Verfahrens auf den Behandlungseffekt zu untersuchen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der auf das Gewichten der FH-CGDB NTRKf+ Patienten verzichtet wurde. Es wurde die identische TTE (time to event)-Methode zum Endpunkt OS verwendet und durch das Cox-Regressionsmodell ausgewertet, auf dem auch der Vergleich mittels der Propensity Score-Analyse basiert. Hier zeigte sich, dass der Punktschätzer des HR mit 0,44 (95 % KI [0,21; 0,90]) (Abbildung 5) sehr ähnlich wie in der gewichteten Analyse ist. Im Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Kohorte zeigt sich sowohl nach Gewichten unter Berücksichtigung der beschriebenen prognostischen Faktoren als auch ohne jegliche Adjustierung (Sensitivitätsanalyse) somit ein konsistentes Ergebnis der HR und ein deutlicher positiver Effekt der Entrectinib Behandlung im Vergleich zu patientenindividueller Therapie bei NTRK Fusions positiven soliden Tumoren auf das Gesamtüberleben.

Zusammenfassung

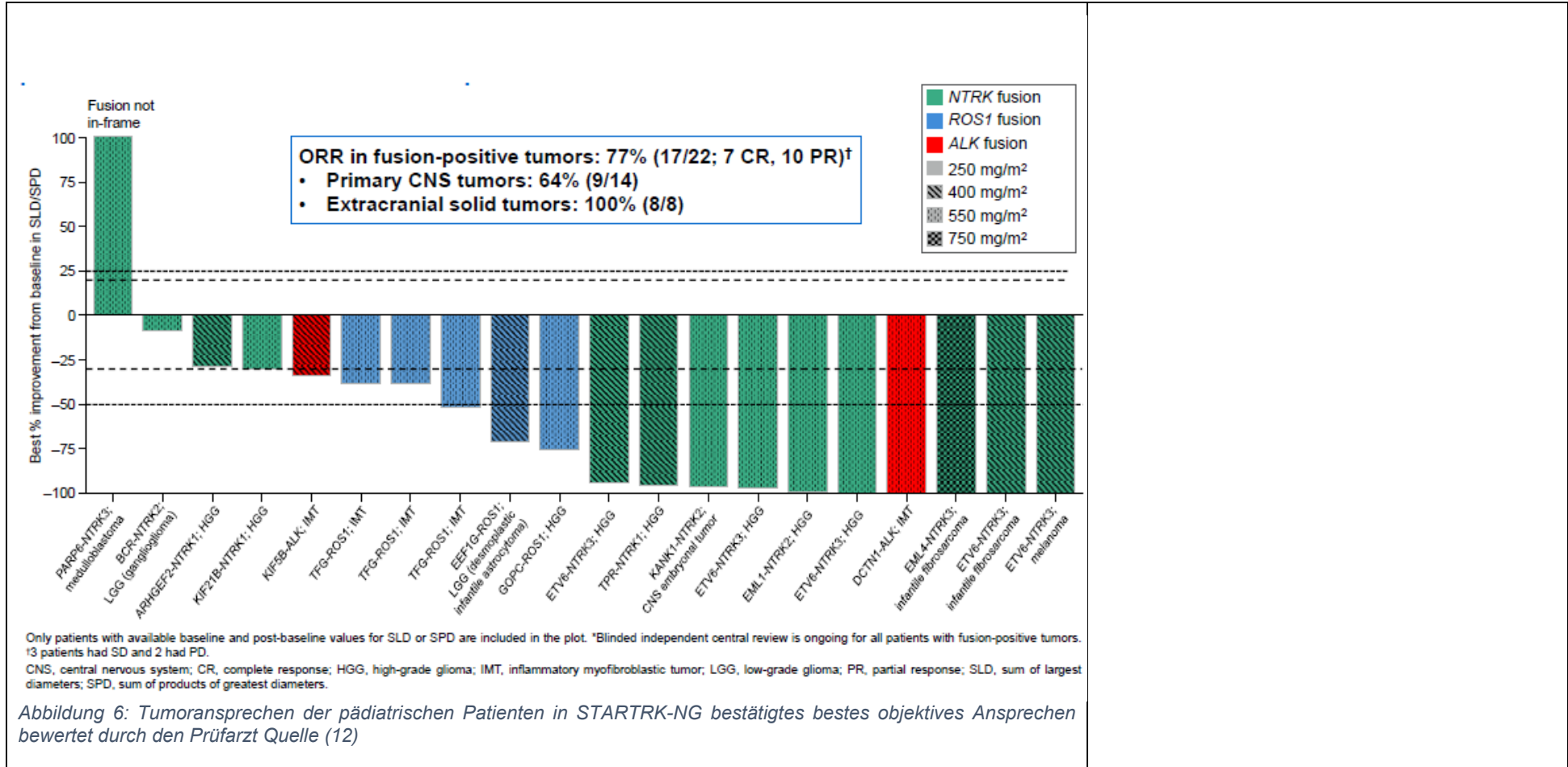
Mit Entrectinib kann bei Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren ein gegenüber einer patientenindividuellen Therapie deutlicher Trend des Therapie-relevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung der Überlebensdauer zugunsten von Entrectinib erreicht werden.

Für den Endpunkt OS wird ein Anhaltspunkt auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

VI. Darstellung pädiatrischer Patienten

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Entrectinib bei pädiatrischen Patienten wurde in der Phase I/Ib-Studie STARTRK-NG untersucht. Die Daten dieser Studie sind im Rahmen des Studienberichtes in Modul 5 eingereicht worden. Dieser konnte leider vom IQWiG nicht in die Bewertung einbezogen werden.

Die Zulassung für pädiatrische Patienten ab 12 Jahren durch die EMA erfolgte mittels eines Evidenztransfers: "The activity of entrectinib in adolescent is considered established based on extrapolation of data obtained in adult patients with NTRK fusion positive solid tumours"(6). Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen keine Daten von Patienten im Anwendungsgebiet vor, welche die zulassungskonforme Dosis erhalten haben. Aus diesem Grund wurde - mit Ausnahme eines Fallberichts - auf die Darstellung von pädiatrischen Daten im Modul 4 verzichtet.



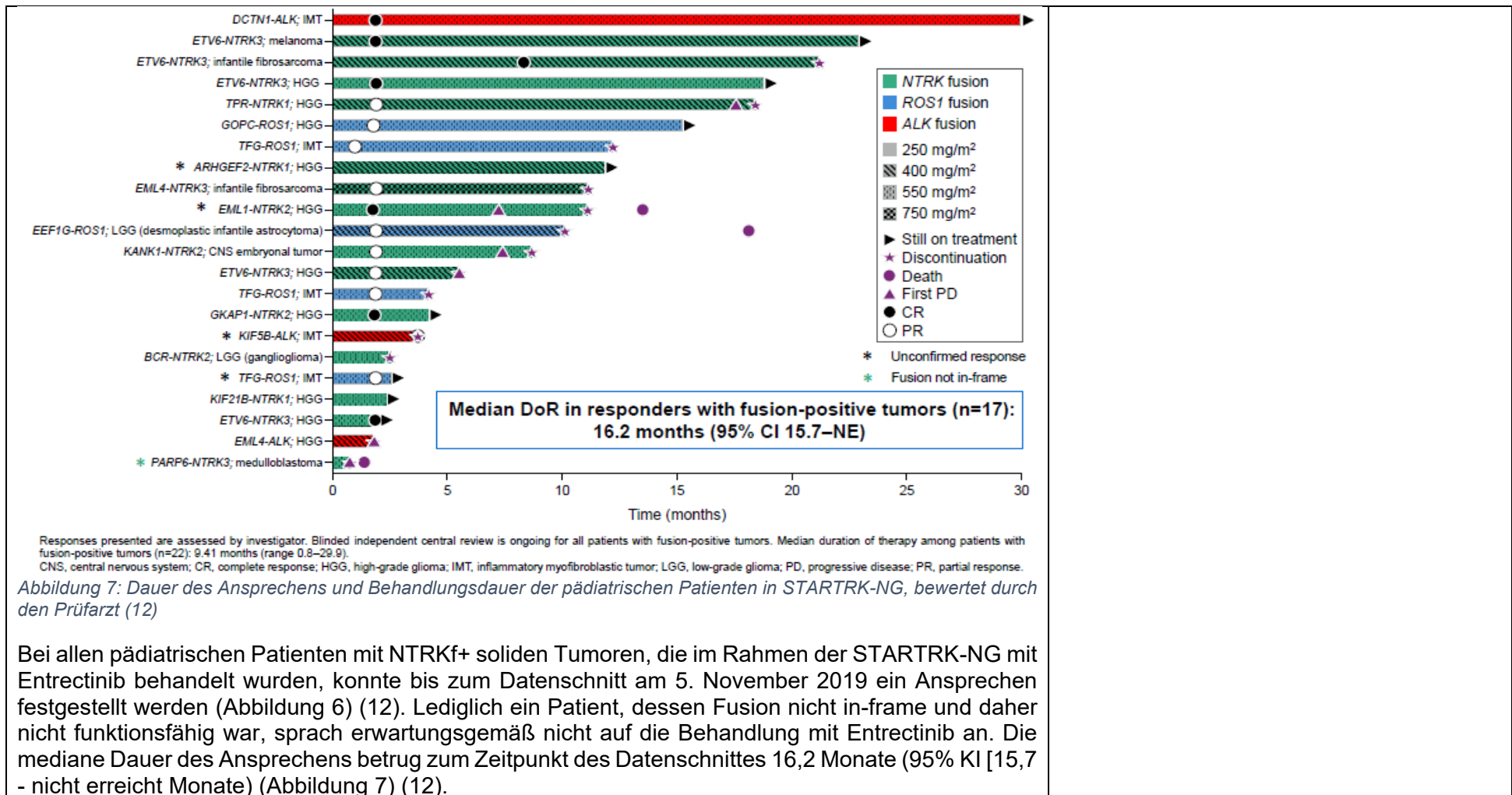
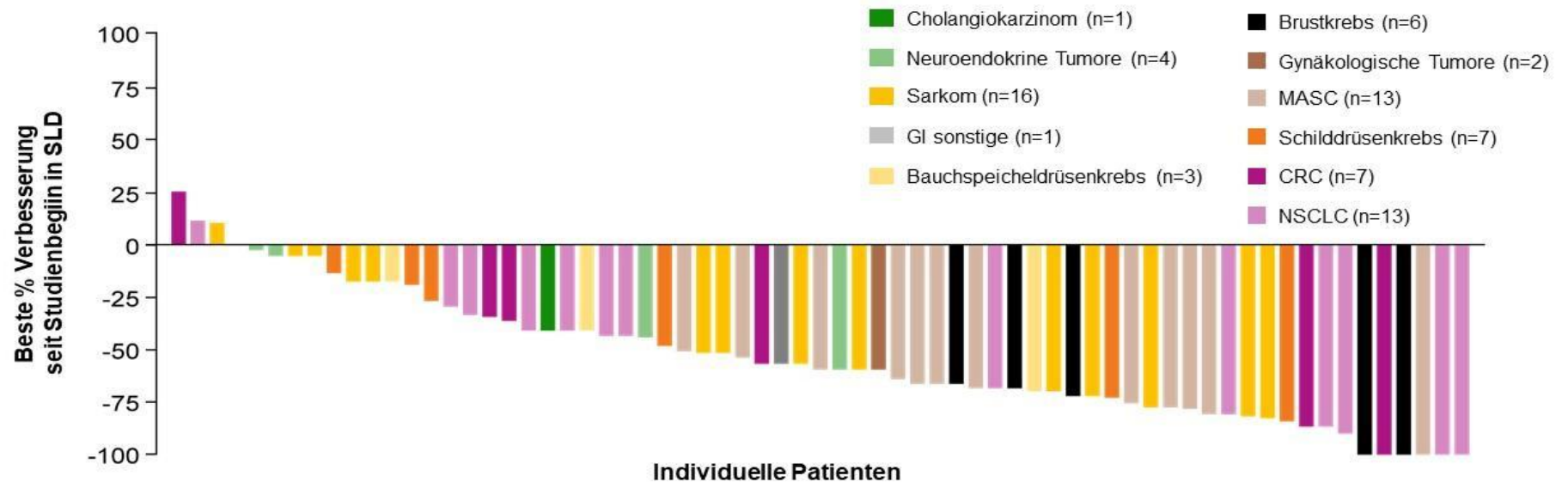


Abbildung 7: Dauer des Ansprechens und Behandlungsdauer der pädiatrischen Patienten in STARTRK-NG, bewertet durch den Prüfarzt (12)

Bei allen pädiatrischen Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren, die im Rahmen der STARTRK-NG mit Entrectinib behandelt wurden, konnte bis zum Datenschnitt am 5. November 2019 ein Ansprechen festgestellt werden (Abbildung 6) (12). Lediglich ein Patient, dessen Fusion nicht in-frame und daher nicht funktionsfähig war, sprach erwartungsgemäß nicht auf die Behandlung mit Entrectinib an. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug zum Zeitpunkt des Datenschnittes 16,2 Monate (95% KI [15,7 - nicht erreicht Monate) (Abbildung 7) (12).

Zur besseren Lesbarkeit wurden alle Abbildungen hier noch einmal vergrößert dargestellt.

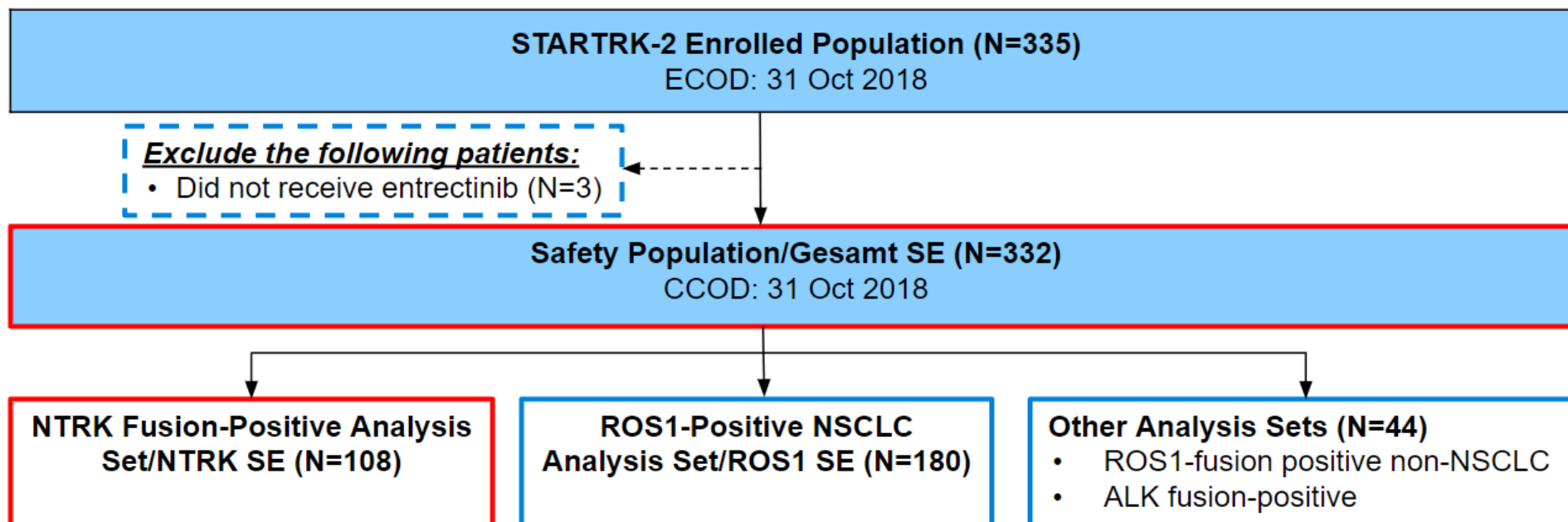
Bestes individuelles Ansprechen nach BICR, nach Entität



Patienten mit fehlender prozentualer SLD-Veränderung werden von der Darstellung ausgeschlossen. SLD, SLD, Summe der längsten Durchmesser; GI, Gastrointestinal; CRC, Kolorektalkarzinom; MASC, Speicheldrüsenkarzinom (mammary analogue secretory carcinoma); NSCLC, Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

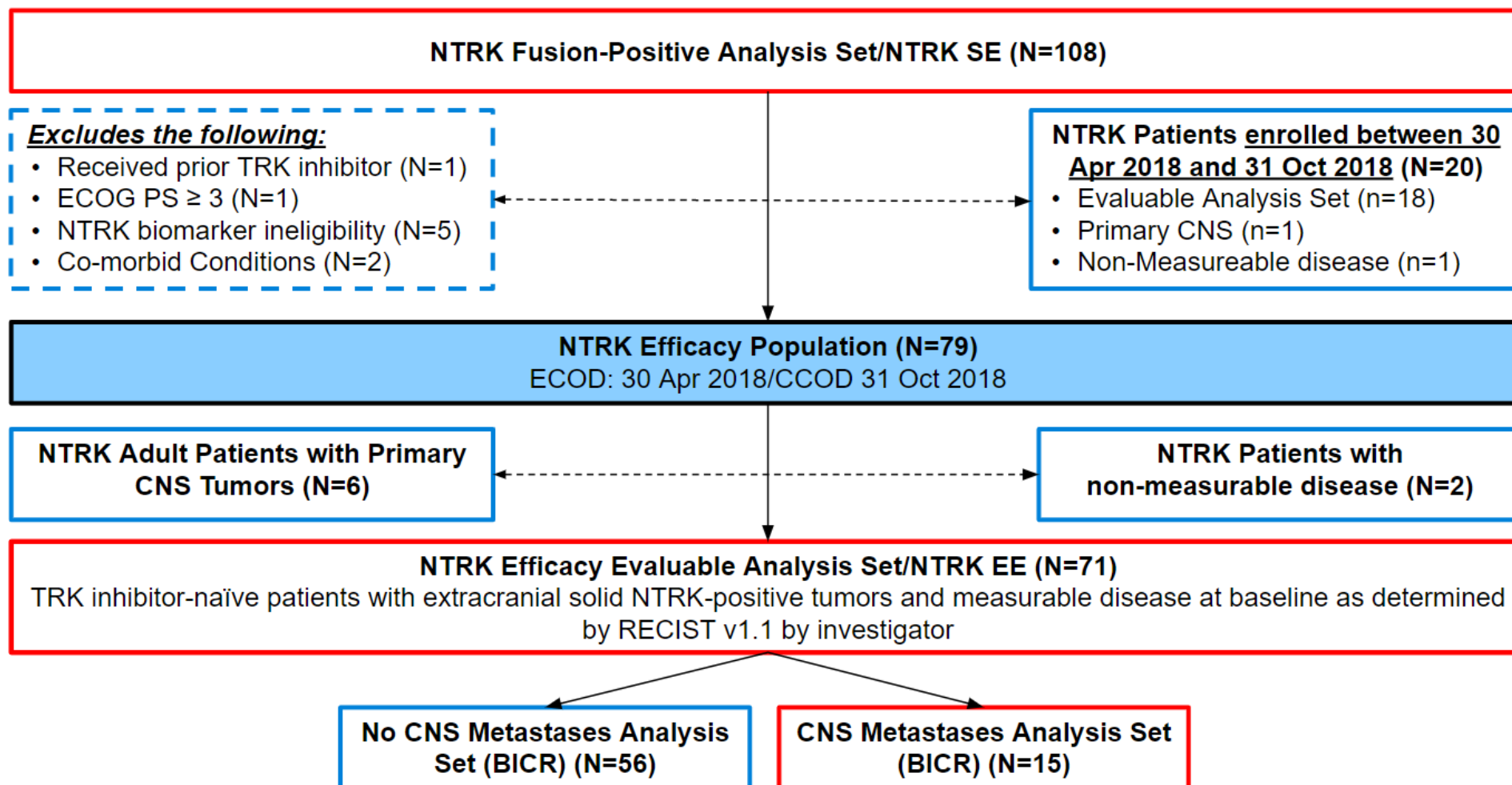
Mod. Rolfo CD et al. ASCO 2020, Poster Session – Developmental Therapeutics – Molecularly Targeted Agents and Tumor Biology, Abstract No. 3605

Abbildung 1: Bestes individuelles Tumorsprechen der Patienten aus der gepoolten Entrectinib-Kohorte NTRKf+ solide Tumore behandelt mit \geq 600mg Entrectinib in den Phase I-Studien (ALKA-372-001 und STARTRK-1) und in der Phase II-Studie (STARTRK-2) nach Entität. Quelle: (4).



ECOD: enrollment cut-off date; CCOD: clinical cut-off date; SE: safety evaluable (received at least 1 dose of entrectinib)

Abbildung 2 Patientenflow der Analysepopulation zur Verträglichkeit in STARTRK-2 Gesamt SE: enthält alle eingeschlossenen Patienten, die eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ungeachtet welchem Biomarker-Basket sie zugeordnet waren. NTRK SE: enthält alle Patienten der Gesamt SE, bei denen eine NTRK-Fusion nachgewiesen wurde.



ECOD: enrollment cut-off date; CCOD: clinical cut-off date; SE: safety evaluable (received at least 1 dose of entrectinib) EE: efficacy evaluable

Abbildung 3: Patientenflow der Analysepopulation zur Wirksamkeit in STARTRK-2 NTRK EE: enthält alle Patienten, die bis zum 30. April 2018 in die Studie eingeschlossen waren und für die Wirksamkeitsanalyse geeignet waren. Die Analyse wurde 6 Monate nach ECOD am CCOD 31. Oktober 2018 durchgeführt.

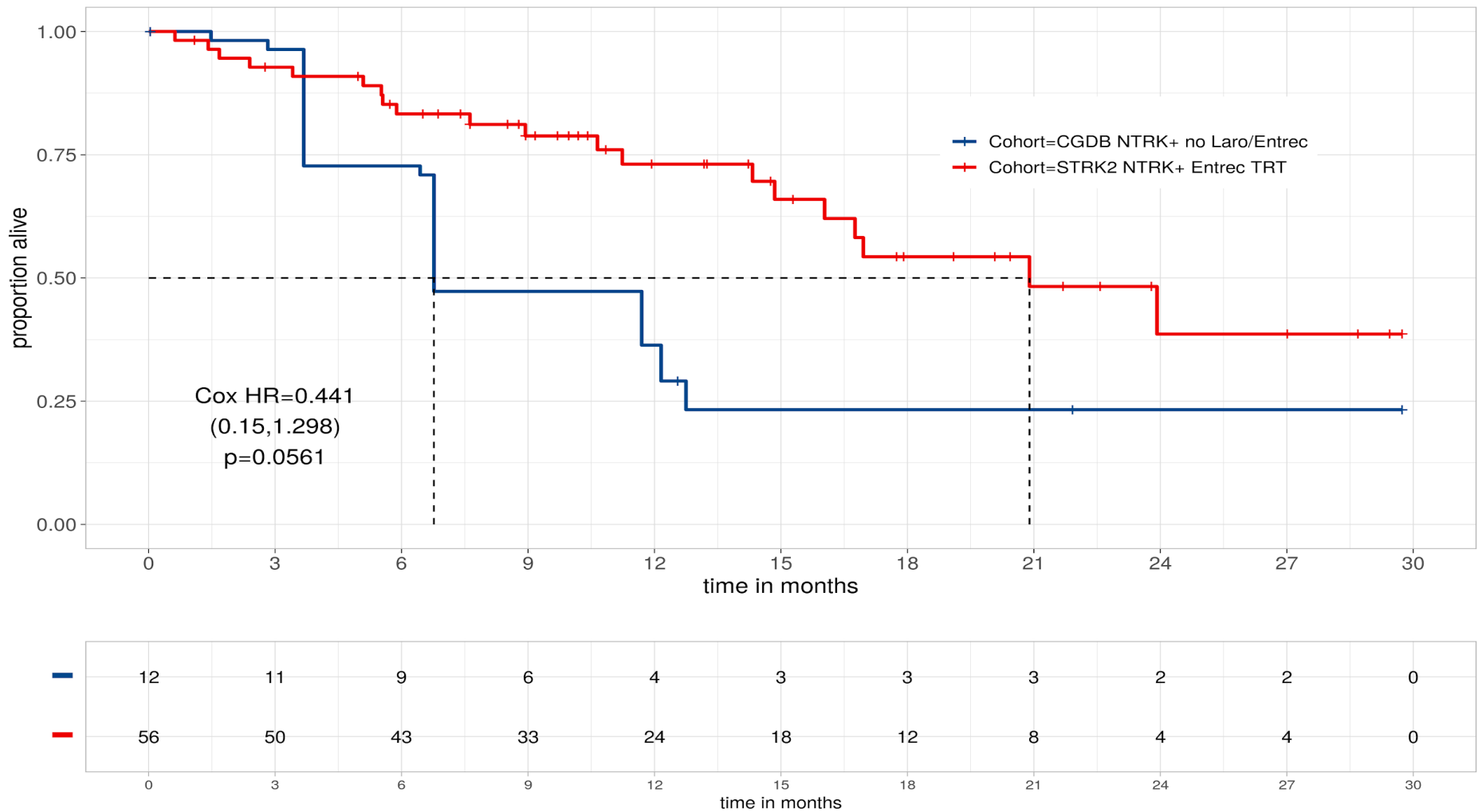


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit NTRKf+ solide Tumore, die mit Entrectinib behandelt wurden (Entrectinib NTRKf+) im Vergleich gegenüber der FH- CGDB NTRKf+ Patienten unter patientenindividueller Therapie (ausgenommen einem NTRK-Inhibitor) (gewichtete Analyse).

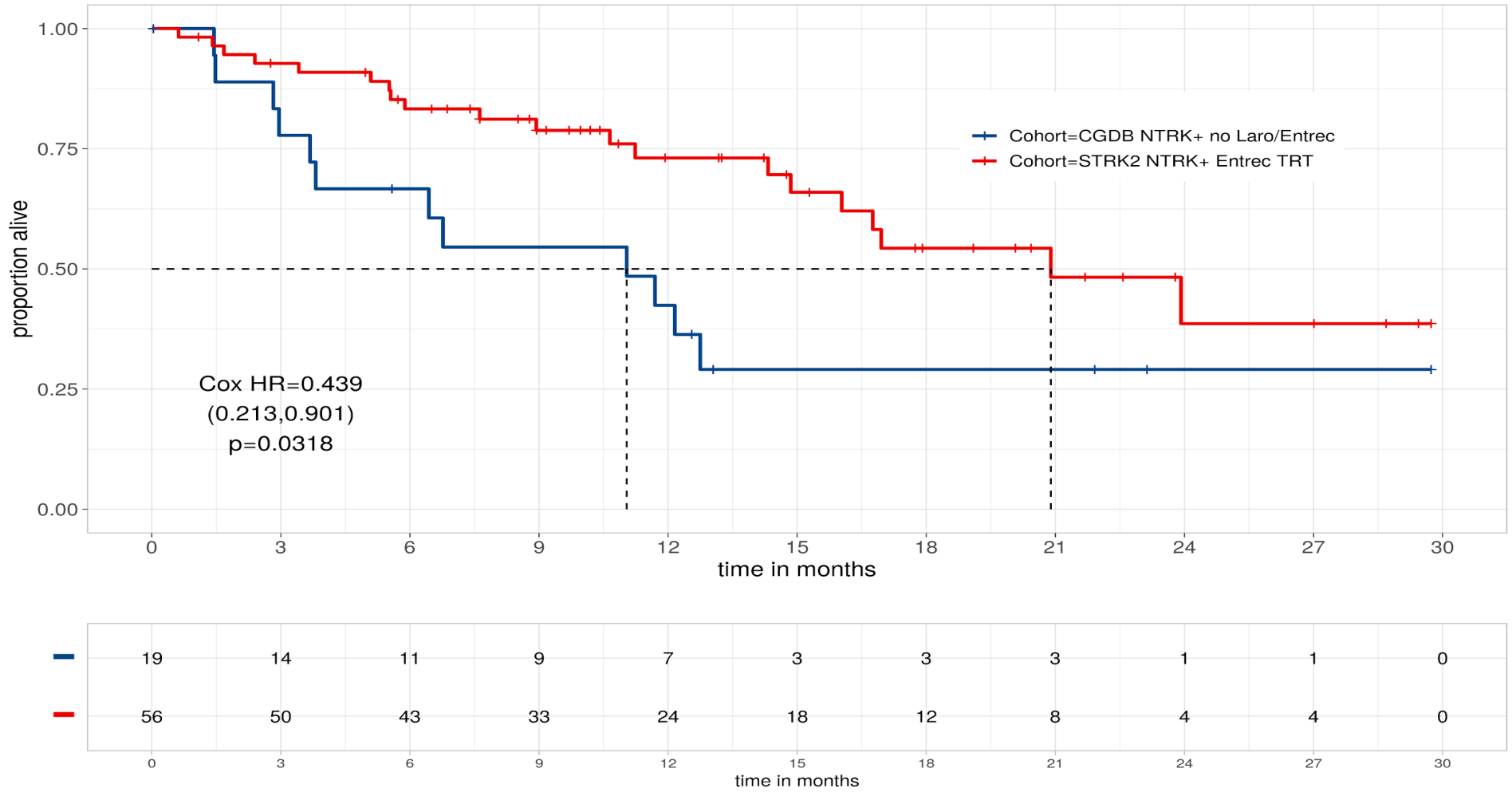
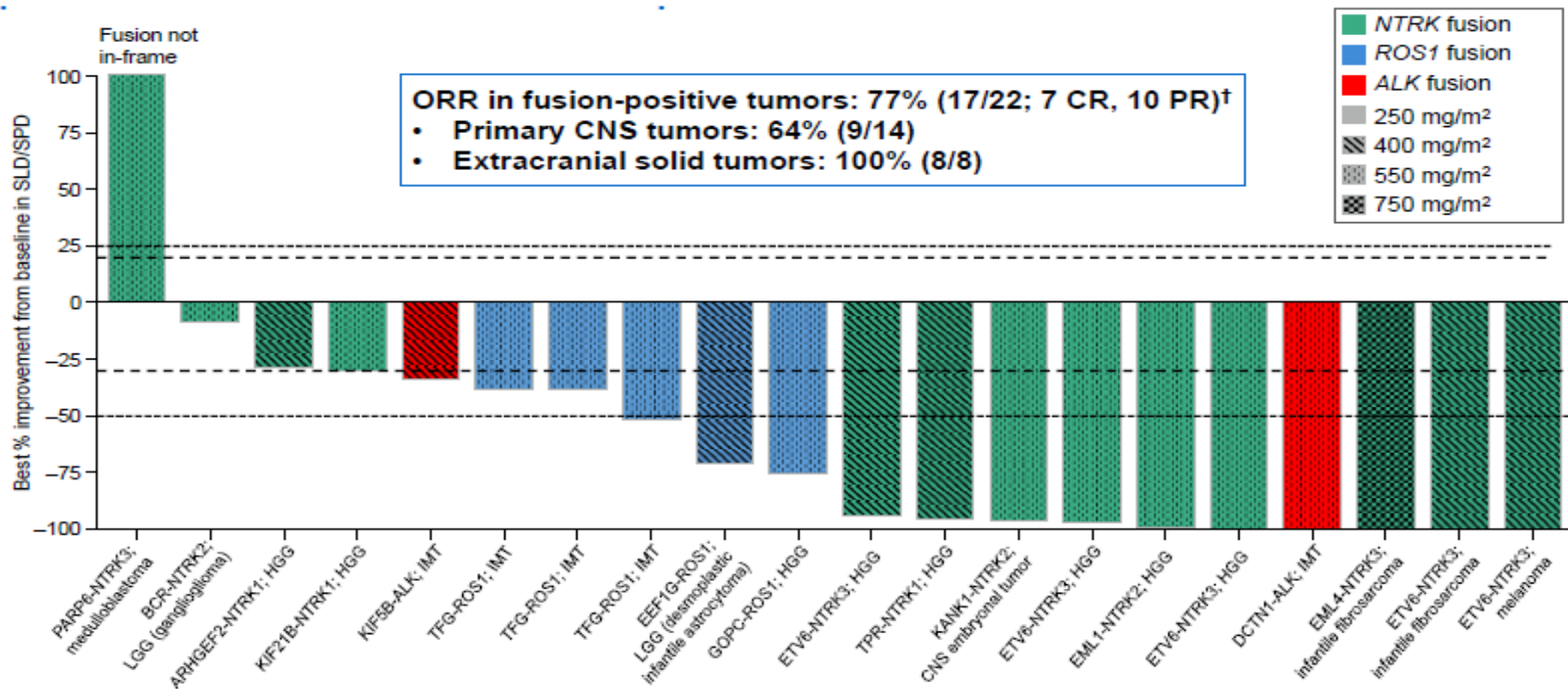
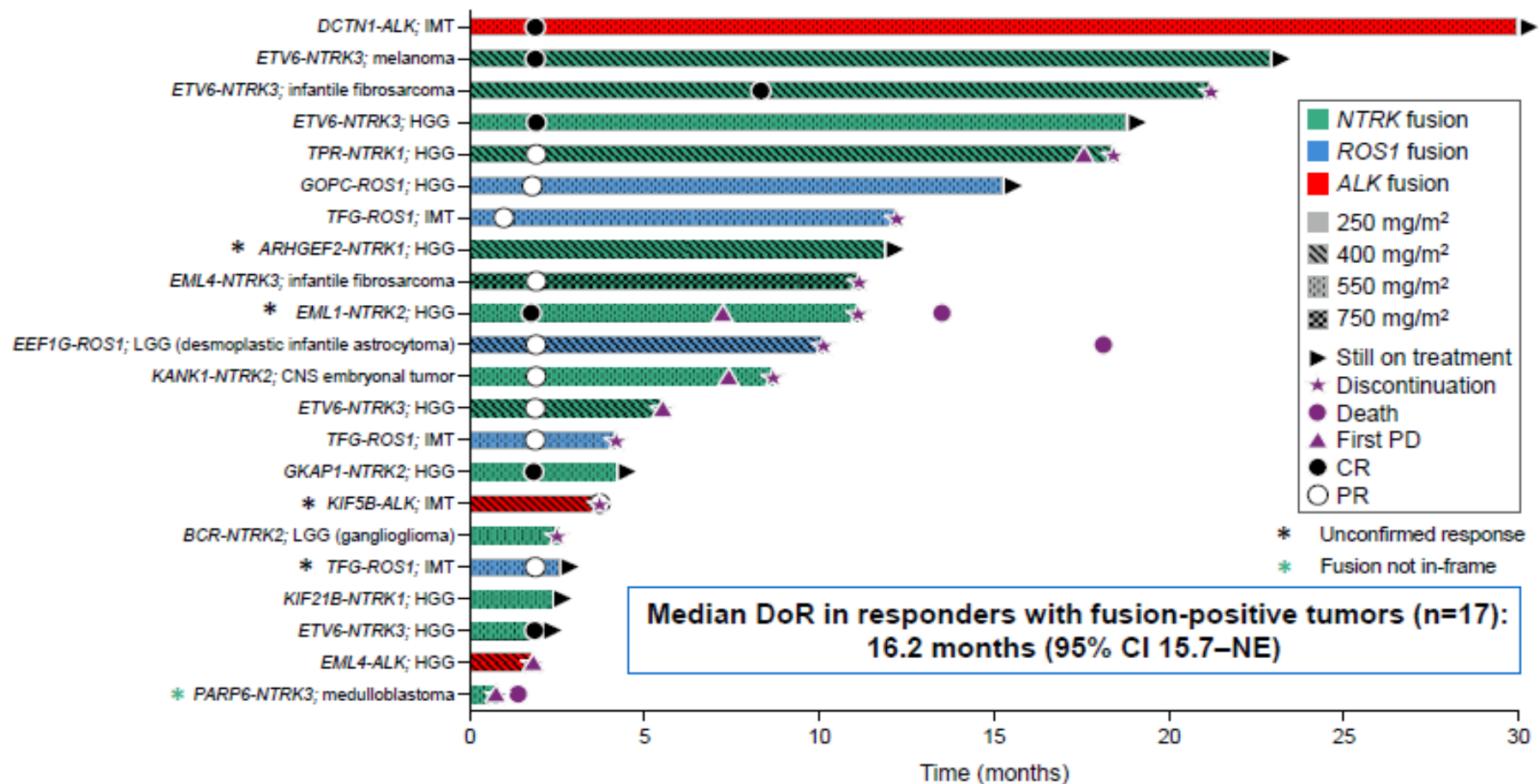


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit NTRKf+ solide Tumore, die mit Entrectinib behandelt wurden (Entrectinib NTRKf+) im Vergleich gegenüber der FH-CGDB NTRKf+ Patienten unter patientenindividueller Therapie (ausgenommen einem NTRK-Inhibitor) (Sensitivitätsanalyse).



Only patients with available baseline and post-baseline values for SLD or SPD are included in the plot. [†]Blinded independent central review is ongoing for all patients with fusion-positive tumors. 13 patients had SD and 2 had PD. CNS, central nervous system; CR, complete response; HGG, high-grade glioma; IMT, inflammatory myofibroblastic tumor; LGG, low-grade glioma; PR, partial response; SLD, sum of largest diameters; SPD, sum of products of greatest diameters.

Abbildung 6: Tumoransprechen der pädiatrischen Patienten in STARTRK-NG bestätigtes bestes objektives Ansprechen bewertet durch den Prüfarzt. Quelle (12)



Responses presented are assessed by investigator. Blinded independent central review is ongoing for all patients with fusion-positive tumors. Median duration of therapy among patients with fusion-positive tumors (n=22): 9.41 months (range 0.8–29.9). CNS, central nervous system; CR, complete response; HGG, high-grade glioma; IMT, inflammatory myofibroblastic tumor; LGG, low-grade glioma; PD, progressive disease; PR, partial response.

Abbildung 7: Dauer des Ansprechens und Behandlungsdauer der pädiatrischen Patienten in STARTRK-NG, bewertet durch den Prüfarzt Quelle: (12)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Hierro C, Matos I, Martin-Liberal J, Ochoa de Olza M, Garralda E. Agnostic-Histology Approval of New Drugs in Oncology: Are We Already There? *Clin Cancer Res*; 25(11):3210–9, 2019. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3694.
2. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*; 15(12):731–47, 2018. doi: 10.1038/s41571-018-0113-0.
3. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature*; 464(7287):431–5, 2010. doi: 10.1038/nature08833.
4. Rolfo CD, Braud FG de, Doebele RC, Drilon AE, Siena S, Patel M et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients (pts) with NTRK -fusion positive (NTRK -fp) solid tumors: An updated integrated analysis. *Journal of Clinical Oncology*; 38(15_suppl):3605, 2020. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3605.
5. Rosen EY, Goldman DA, Hechtman JF, Benayed R, Schram AM, Cocco E et al. TRK Fusions Are Enriched in Cancers with Uncommon Histologies and the Absence of Canonical Driver Mutations. *Clinical Cancer Research*; 26(7):1624–32, 2020. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3165.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden - Version 6.0*, 2020.
7. European Medicines Agency. *Assessment report ROZLYTREK*; 2020.
8. Roche Registration GmbH. *Fachinformation: Entrectinib: Stand Oktober 2020*.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. *Positionspapier NTRK-Inhibitoren als sog. tumoragnostische Arzneimittel: Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie*; 2020.
10. U.S. Food and Drug Administration. *Multi-Discipline Review - ROZLYTREK (entrectinib)*, 2019.
11. F. Hoffmann-La Roche Ltd. *A comparative analysis of the treatment of entrectinib in NTRK fusion-positive solid tumors between trial patients (pooled dataset) and patients from the Flatiron/FMI clinico-genomic database as external control*; 2020.
12. Desai AV, Robinson GW, Basu EM, Foster J, Gauvain K, Sabnis A et al. Updated entrectinib data in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including primary CNS tumors. *Journal of Clinical Oncology*; 38(15_suppl):107, 2020. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.107.

5.2 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	21.12.2020
Stellungnahme zu	Entrectinib (solide Tumore mit einer neurotrophen TyrosinRezeptor-Kinase [NTRK]- Genfusion)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6 Zeile 3 von unten bis Zeile 4 von unten	<p>Anmerkung:</p> <p>Aus Sicht des IQWiG sind die Ergebnisse für die Leitentitäten Weichteilsarkom, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) und sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (MASC) unzureichend: „Für eine vollständige Bewertung der Indikation sind Ergebnisse auch für die weiteren Tumorentitäten darzustellen.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von MSD ist die Auswahl der dargestellten Leitentitäten nachvollziehbar und sinnvoll. Diese Leitentitäten-spezifischen Ergebnissen zur Wirksamkeit von Entrectinb sollten im Verfahren Berücksichtigung finden.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

5.3 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Entrectinib/Rozlytrek® (Solide Tumore, Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, histologieunabhängig)
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fehlende Vergleichsdaten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) fordert in seiner Bewertung Vergleichsdaten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT). Die vom pU vorgelegten Daten seien dabei „in der mit dem Dossier präsentierten Aufbereitung unzureichend und für die Nutzenbewertung von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.“ Der pU schließe „zum einen Studien aus, die eine einzelne Tumorentität betrachten, zum anderen Studien ohne Charakterisierung des NTRK-Status.“</p> <p>Das IQWiG erachtet „eine Ergebnisbetrachtung getrennt nach Tumorentität und nicht unabhängig von der Tumorphistologie [als] sinnvoll und notwendig“.</p> <p>Da die NTRK-Genfusion nicht nur ein begleitender „Biomarker“, sondern die krebsauslösende Ursache ist, ist es nach Auffassung von BAYER angemessen, nur Patienten bzw. Studienergebnisse mit Charakterisierung des NTRK-Status zu berücksichtigen bzw. solche, ohne diese Charakterisierung, auszuschließen.</p> <p>Als Vergleichsdaten werden bislang randomisiert kontrollierte Studien regelhaft berücksichtigt. Aus Sicht von BAYER sind jedoch für präzisionsonkologische Arzneimittel mit „tumoragnostischer“ Zulassung, die sehr seltene Erkrankungen betreffen, (randomisiert)</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kontrollierte Studien aus methodischer und ethischer Sicht nicht durchführbar.</p> <p>Selbst wenn der geforderte Vergleich tumorentitätsbezogen durchgeführt werden sollte, wären nur Ergebnisse bei gleichem NTRK-Status und gleicher Vortherapie vergleichbar. Somit müssten unter Umständen sogar für eine Tumorart mehrere Vergleichstherapien untersucht werden.</p> <p>Vor allem aber erschwert die sehr geringe Anzahl an Patienten im Anwendungsgebiet Studien mit ausreichender Fallzahl, was durch weitere Aufteilung auf Tumorentitäten noch verschärft würde.</p> <p>Aufgrund der extremen Seltenheit der Genmutation sind vergleichende Studien daher nicht in einem angemessenen Zeitraum realisierbar (1).</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Präzisionsonkologika mit tumoragnostischer Indikation sollte aus Sicht von BAYER aus diesen Gründen weiterentwickelt werden, um den tatsächlichen Nutzen dieser Arzneimittel für die betroffenen Patienten adäquat abzubilden.</p> <p>Da die Durchführung vergleichender Studien vor allem durch die Seltenheit der Erkrankung limitiert ist, wäre nach Auffassung von BAYER ein Vorgehen konsistent mit der Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs) zu erwägen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. **Lozano-Ortega, Greta, et al.** Tumour-Specific randomized controlled trials in rare oncogene-driven cancers: asking for the impossible? *Value in Health*. 2019.

5.4 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	22. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Entrectinib (solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion), Nr. 1007, A20-74, Version 1.0, Stand: 27.11.2020
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG Dossier- bewertung S. 9, Tab. 4	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Entrectinib</p> <table border="1" data-bbox="331 699 1205 1273"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 699 907 767">Indikation</th> <th data-bbox="907 699 1205 767">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 767 907 1125"> 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 Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und • die bisher keinen <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben und • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen </td> <td data-bbox="907 767 1205 1125"> 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 </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="331 1125 1205 1273"> 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; <i>NTRK</i>: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase </td> </tr> </tbody> </table> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) betrachtet abweichend von den Vorgaben des G-BA „eine patientenindividuelle Therapie unter</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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 Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und • die bisher keinen <i>NTRK</i>-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; <i>NTRK</i> : neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase		<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a							
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 Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und • die bisher keinen <i>NTRK</i>-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; <i>NTRK</i> : neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auswahl von BSC und antineoplastischer Standardtherapie“ als ZVT.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>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.</p> <p>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).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 10–20</p>	<p><u>Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte</u></p> <p>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 <i>NTRK</i>-Genfusion ein. Eingeschlossen wurden Patienten mit <i>NTRK1/2/3</i>, <i>ROS1</i>- oder <i>ALK</i>-Rearrangement. Das Studienprotokoll sieht eine getrennte Auswertung nach Fusionstyp (<i>TRK</i>, <i>ROS1</i> oder <i>ALK</i>) sowie nach Tumortyp vor ((3); siehe Studienprotokoll S. 265, Figure 2).</p> <p>Einschlusskriterien der STARTRK-2-Studie</p>	<p><u>Datenbasis:</u></p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Entrectinib herangezogen. Hierbei handelt es sich um die Studie STARTRK-2, in die erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren eingeschlossen wurden.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt Gesamtüberleben ein.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten \geq 18 Jahre • lokal fortgeschrittener oder metastasierter solider Tumor • <i>NTRK1/2/3</i>-, <i>ROS1</i>- oder <i>ALK</i>-Genumlagerung (zentrales Labor) • messbare Tumorkläsion (RECIST) • zuvor keine TRK-, <i>ROS1</i>- bzw. <i>ALK</i>-Inhibitoren (Vorbehandlung mit Crizotinib bei Patienten mit NSCLC + <i>ROS1</i>-/<i>ALK</i>-Genumlagerung und ausschließlicher ZNS-Progression erlaubt) • ECOG PS \leq 2 und Lebenserwartung \geq 4 Wochen • ZNS-Beteiligung erlaubt • andere Antitumortherapie 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 <i>KRAS</i> oder <i>EGFR</i>). <p>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).</p>	<p>Zudem stellt der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme Ergebnisse der Studie STARTRK-NG dar, in welche pädiatrische Patienten mit soliden Tumoren mit <i>NTRK</i>-Genfusion eingeschlossen sind.</p> <p><i>STARTRK-2</i></p> <p>Die Studie STARTRK-2 ist eine seit November 2015 laufende, nicht kontrollierte, multizentrische Basket-Studie der Phase II. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren und Nachweis einer <i>NTRK1/2/3</i>, <i>C-ros Oncogene 1 (ROS1)</i>- oder anaplastische Lymphomkinase (<i>ALK</i>)-Genumlagerung eingeschlossen. Die Patienten mit entsprechender Genumlagerung durften, mit Ausnahme von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), zuvor jeweils nicht mit Tyrosin-Rezeptor-Kinase (TRK-), <i>ROS1</i>- bzw. <i>ALK</i>-Inhibitoren behandelt worden sein. Zur Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet zieht der pharmazeutische Unternehmer die Teilpopulation der Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion heran.</p> <p>Zum Datenschnitt vom 31.08.18 wurden 108 Patienten mit soliden Tumoren mit <i>NTRK</i>-Genfusion in die Studie STARTRK-2 eingeschlossen und mit Entrectinib behandelt.</p> <p>Gemäß der Einschlusskriterien der Studie STARTRK-2 ist nicht sichergestellt, dass nur Patienten eingeschlossen sind, für die „keine zufriedenstellenden Therapieoptionen“ zur Verfügung stehen.</p> <p><i>STARTRK-NG</i></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch in der STARTRK-1 Studie (Dosisfindungsstudie) werden Patienten mit <i>NTRK</i>-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.</p> <p>Design</p> <ul style="list-style-type: none"> • offene, noch laufende prospektive klinische Studie mit Basket-Design (ohne Kontrollarm) <p>Studiendauer</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Dosierung</p> <p>Gemäß Fachinformation: 600 mg 1 x/d oral in Zyklen von 28 Tagen; Dosisreduktion bei Toxizität möglich (1).</p> <p>Bewertung der vorgelegten Evidenz durch die AkdÄ</p> <p>Die Einschlusskriterien lassen nicht erkennen, dass für die Patienten „keine zufriedenstellende Therapieoption“ mehr bestand. Eine</p>	<p>Die Studie STARTRK-NG ist eine seit Mai 2016 laufende, nicht kontrollierte Dosisescalations-studie der Phase I/Ib mit anschließender Dosisverlängerung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten bis 22 Jahren mit rezidierten oder refraktären soliden extrakraniellen Tumoren oder primären Tumoren des zentralen Nervensystems mit oder ohne <i>NTRK</i>-, <i>C-ros</i> Oncogene 1- oder anaplastische Lymphomkinase-Fusionen. Nach einer Dosisescalation erhielten die Patienten Entrectinib in Dosierungen zwischen 250 bis 750 mg / m² Körperoberfläche.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer macht weder im Dossier noch in der schriftlichen Stellungnahme Angaben für wie viele pädiatrische Patienten mit einem Alter ≥ 12 Jahren und einer <i>NTRK</i>-Genfusion Daten in der Studie STARTRK-NG vorliegen. Gemäß European Public Assesment Report (EPAR) waren bis zum 31.10.2018 29 Patienten eingeschlossen, von denen 7 Patienten eine <i>NTRK</i>-Genfusion aufwiesen. Diese 7 Patienten waren gemäß EPAR zwischen 4 Monaten und 9 Jahren alt. Somit enthält die Studie STARTRK-NG bis zum 31.10.2018 keine Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet. Zudem wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich Analysen zum Endpunkt Tumoransprechen vorgelegt.</p> <p><i>Auswertungspopulationen NTRK EE und NTRK SE der STARTRK-2</i></p> <p>Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer primär die beiden Auswertungspopulationen <i>NTRK EE</i> (<i>NTRK</i> Wirksamkeitsset; <i>NTRK Efficacy evaluable</i>) und <i>NTRK SE</i> (<i>NTRK</i> Verträglichkeitsset; <i>NTRK Safety evaluable</i>) für die Nutzenbewertung heran. Bei der Analysepopulation <i>NTRK EE</i> handelt es sich um Patienten, die bis zum 30.04.2018</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4B S. 85 ff.</p> <p>Dossier pU Modul 4B S. 87, Tab. 4-35</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 <i>NTRK</i>-Genfusion auf. Letztere sind somit für diese Bewertung nicht relevant.</p> <p>Der pU wertet nur die Patienten der Studie STARTRK-2 mit einer <i>NTRK</i>-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 „<i>NTRK</i>-Wirksamkeitsset“ (<i>NTRK</i>-EE)) (Dossier pU Modul 4B, Tab. 4-35). Der Bewertung der Effektivität liegen Daten für 19 Tumorentitäten zugrunde.</p>	<p>(Enrollment cut-off date (ECOD)), 6 Monate vor dem Datenschnitt 31.10.2018, in die Studie eingeschlossen wurden. Patienten, die erst nach dem ECOD eingeschlossen wurden, wurden bei der Bildung der Analysepopulation <i>NTRK</i> EE ausgeschlossen. Die Auswertungspopulation <i>NTRK</i> EE verwendet der pharmazeutische Unternehmer für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 31.10.2018: N = 71). Die Auswertungspopulation <i>NTRK</i> SE verwendet der pharmazeutische Unternehmer für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 31.10.2018: N = 108).</p> <p>Die Auswertungspopulationen umfassen insgesamt 19 (<i>NTRK</i> EE) bzw. 21 (<i>NTRK</i> SE) verschiedene Tumorentitäten: sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Weichteilsarkom, primärer Hirntumor/Gliom, Brustkrebs (nicht-sekretorisch), sekretorischer Brustkrebs, Kolorektalkarzinom, Cholangiokarzinom, Karzinom des gastroösophagealen Überganges, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Gastrointestinalkarzinom, Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom, papilläres Schilddrüsenkarzinom, Schilddrüsenkrebs (andere), Neuroblastom, neuroendokriner Tumor, gastrointestinaler Stromatumor, zervikales Adenosarkom, entdifferenziertes Chondrosarkom und Sarkom der follikulären dendritischen Zellen.</p> <p>Die Anzahl der Patienten pro Tumorentität und Auswertungspopulation, ausgehend von 1 bis maximal 12 Patienten (<i>NTRK</i> EE) bzw. 1 bis 16 Patienten (<i>NTRK</i> SE), ist sehr unterschiedlich. Für drei Tumorentitäten liegen Daten von ≥ 10 Patienten für die</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 <i>NTRK</i>-Genfusion, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben (auch ohne Mindestbeobachtung von sechs Monaten).</p> <p>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.</p> <p>Zudem ist eine Bewertung der Verträglichkeit an einem anderen Kollektiv als dem für die Wirksamkeit nicht adäquat.</p> <p>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.</p>	<p>Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor: Weichteilsarkom (N=11 NTRK EE; N=13 NTRK SE), nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (N=12 NTRK EE; N=14 NTRK SE) und sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (N=12 NTRK EE; N=16 NTRK SE).</p> <p><i>Gepoolte Analyse STARTRK-2, STARTRK-1 und ALKA372-001</i></p> <p>Zudem wird vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ergänzend eine gepoolte Analyse der Auswertungspopulation NTRK EE der Studie STARTRK-2 (N = 71) und 3 weiteren erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion der Phase I-Studien STARTRK-1 und ALKA372-001, die eine Dosierung ≥ 600 mg Entrectinib erhalten haben, vorgelegt (Datenschnitt vom 31.10.2018). Zu dieser Analyse liegen im Dossier jedoch keine Ergebnisse zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sowie keine Ergebnisse getrennt nach Tumorentität vor. Zudem werden in der Analyse auch Patienten eingeschlossen, die eine nicht zulassungskonforme Dosierung > 600 mg erhalten haben.</p> <p><u>Vergleichsdaten</u></p> <p>Bei der Zulassungsstudie STARTRK-2 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Somit umfasst diese Studie keine Vergleichsgruppe, mit der die Ergebnisse der Behandlung mit Entrectinib verglichen werden könnten.</p> <p>Für den indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für zwei Tumorentitäten historische Daten für eine BSC-behandelte Patientenpopulation aus einer Literaturrecherche deskriptiv dar.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zudem reicht der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme für die Nutzenbewertung einen indirekten Vergleich von Entrectinib-behandelten erwachsenen Patienten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt Gesamtüberleben ein.</p> <p>Die für den Vergleich für die Behandlung mit Entrectinib eingereichte gepoolte Patientenpopulation umfasst alle Patienten, die bis zum 30. April 2018 (ECOD) in einer der Studien ALKA-372-001 und STARTRK-1 oder in die Studie STARTRK-2 eingeschlossen wurden (Clinical cut-off date 31. Oktober 2018).</p> <p>Alle Patienten hatten einen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumor mit Nachweis einer NTRK-Genfusion und haben Entrectinib mit einer Dosierung $\geq 600\text{mg}$ täglich erhalten.</p> <p>Für den indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer Daten von erwachsenen Patienten mit einer NTRK Genfusion die mit einer patientenindividuellen Therapie, ausgenommen einem NTRK-Inhibitor, behandelt wurden aus der US-amerikanischen Krebsdatenbank Flatiron Health Datenbank heran. Die Flatiron-Health-Datenbank enthält Daten aus elektronischen Patientenakten von Krebspatienten aus onkologischen Kliniken in den USA. Für den Vergleich führt der pharmazeutische Unternehmer 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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>durch. Zudem wurden für die Analyse auch Patienten eingeschlossen, die eine nicht zulassungskonforme Dosierung > 600 mg erhalten haben. Angaben zur Behandlung der Patienten in der Flatiron-Health-Datenbank liegen nicht vor.</p> <p>Berücksichtigt wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für diesen Vergleich nur Tumorentitäten, die in beiden Patientenpopulationen vorkamen: Cholangiokarzinom, Brustkrebs, Kolorektalkarzinom, Endometriumkarzinom, NSCLC, Speicheldrüsenkarzinom und Sarkom.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse stellt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Ergebnisse eines indirekten Vergleichs ohne Adjustierung dar.</p>
<p>Dossier pU Modul 4B S. 144</p> <p>Dossier pU Modul 4B S. 98, Tab. 4-42</p>	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Datengrundlage war die gesamte, von den Tumorentitäten unabhängige Teilpopulation (NTRK-EMA-Kollektiv (n = 71)).</p> <p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle: 24 (33,8 %) <p>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.</p> <p>Morbidität</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtansprechrates (ORR) und Dauer des Gesamtansprechens (DOR)</u></p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p><u>Weitere Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.) <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><u>EORTC QLQ-C30, mediane Zeit bis Verschlechterung um 10 Punkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 % 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>NTRK-EE für die drei Entitäten MASC (12 Patienten), NSCLC (12 Patienten) und Weichteilsarkom (11 Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MASC (8 von 12 (66,7 %) zuvor ohne systemische antineoplastische Therapie): <ul style="list-style-type: none"> ○ 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): <ul style="list-style-type: none"> ○ 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): <ul style="list-style-type: none"> ○ Todesfälle: 45,5 % ○ ORR: 54,5 % ○ intrakranielle ORR: 50 % (1 von 2) ○ Progress: 72,7 % ○ EQ-5D VAS-Verschlechterung: 36,4 % <p>Die Daten sind nicht durchgehend kongruent (bei NSCLC: Todesfälle 41,7 % und ORR 66,7 %).</p> <p>Bewertung der AkdÄ: Nutzen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.	
	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>Die Ergebnisse für die Verträglichkeit beziehen sich auf ein Kollektiv von 108 Patienten zu dem Datenschnitt vom 31.10.2018.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 % 	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Therapieabbruch aufgrund von UE: 12,0 % (95 % CI 7,2–19,5) • Todesfälle UE Grad 5: 7,4 % (95 % CI 3,8–13,9) <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <p>Zur Verträglichkeit legt der pU für Patienten mit diesen drei Tumorentitäten keine Ergebnisse vor.</p> <p>Bewertung der AkdÄ: Schaden</p> <p>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.</p> <p>Die vorliegenden Daten für eine Bewertung des Schadens reichen nicht aus, da adäquate Vergleichsdaten fehlen.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung S. 21	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>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.</p>	Für die Nutzenwertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit NTRK-Genfusion sowie Daten zu pädiatrischen Patienten aus der Studie STARTRK-NG zur Behandlung mit Entrectinib vor. Das

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>Tabelle 2: Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib</p> <table border="1" data-bbox="331 448 1205 1066"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 448 698 544">Indikation</th> <th data-bbox="698 448 907 544">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> <th data-bbox="907 448 1093 544">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th data-bbox="1093 448 1205 544">IQWiG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 544 698 1066"> <p>erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i>-Genfusion,</p> <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 <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben und • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen </td> <td data-bbox="698 544 907 1066"> <p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <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 </td> <td data-bbox="907 544 1093 1066"> <p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Nutzen</p> </td> <td data-bbox="1093 544 1205 1066"> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 1074 1205 1214"> 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; <i>NTRK</i>: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase </p> <p data-bbox="331 1230 1205 1396"> Für Entrectinib könnte ein therapeutisches Potenzial bei Tumorentitäten mit <i>NTRK</i>-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 </p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG	<p>erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i>-Genfusion,</p> <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 <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben und • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	<p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <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 	<p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Nutzen</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>	<p>Anwendungsgebiet von Entrectinib umfasst verschiedene Tumorentitäten und damit einhergehend Tumorerkrankungen mit unterschiedlichen Verläufen und Prognosen. Daher hält der G-BA eine getrennte Betrachtung von Ergebnissen pro Tumorentität für sinnvoll und erforderlich.</p> <p>Aus der Studie STARTRK-2 liegen Daten zum neuesten Datenschnitt für insgesamt 21 Tumorentitäten zur Behandlung mit Entrectinib vor. Die Anzahl der Patienten pro Tumorentität ist sehr unterschiedlich, ausgehend von 1 bis maximal 16 Patienten. Dabei liegen nur für drei Tumorentitäten Daten von ≥ 10 Patienten vor: Weichteilsarkom (N=11 <i>NTRK</i> EE; N=13 <i>NTRK</i> SE), nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (N=12 <i>NTRK</i> EE; N=14 <i>NTRK</i> SE) und sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (N=12 <i>NTRK</i> EE; N=16 <i>NTRK</i> SE).</p> <p>Bei der Zulassungsstudie handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Insgesamt mangelt es denen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen an einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwar Vergleichsdaten für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt, jedoch auch hier nicht getrennt nach Tumorentität.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu pädiatrischen Patienten sind für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet.</p> <p>Somit ermöglichen die vorgelegten Nachweise keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib als Monotherapie zur Behandlung von</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG							
<p>erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i>-Genfusion,</p> <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 <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben und • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	<p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <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 	<p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Nutzen</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dokumentierten und inhomogenen Patientenkollektiv ohne Vergleichskohorte gewonnenen Daten erlauben aber keine aussagekräftige Nutzenbewertung.	erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (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 für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, nicht belegt ist.
	<p><u>Zusammenfassende Bewertung</u></p> <p>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.</p> <p>Begründung</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Monaten nach der ersten Dosis von Entrectinib aufweisen. Patienten mit kürzerer Nachbeobachtung (z. B. zuvor Verstorbene) werden in der Auswertung nicht berücksichtigt.</p> <p>5. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit werden an verschiedenen Kollektiven erhoben.</p> <p>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.</p> <p>7. Generell ist vom pU zu fordern, dass die Nutzenbewertung auch bei Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion separat nach Tumorentitäten in ausreichender Fallzahl erfolgt. Die Einbeziehung eines Vergleichskollektivs ist dabei nicht verzichtbar.</p> <p>8. Für pädiatrische Patienten ab 12 Jahren, die ebenfalls vom Anwendungsgebiet von Entrectinib umfasst sind, liegen keine Daten vor.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Entrectinib zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i>-Genfusion gegenüber BSC aufgrund der derzeit unzureichenden Datenlage nicht belegt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

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.

5.5 Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Datum	22. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Entrectinib (Rozlytrek)
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Entrectinib (Rozlytrek®) ist das zweite Verfahren in einer Indikation, die primär durch eine molekulare Alteration in den Tumorzellen bestimmt wird. Entrectinib wird als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und von pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren und Nachweis einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (<i>NTRK</i>)-Genfusion eingesetzt. Es ist zugelassen bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen und wenn bisher kein <i>NTRK</i>-Inhibitor eingesetzt wurde. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit							<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als ZVT sehen wir „bestverfügbare Therapie“ und nicht „Best Supportive Care“. Die Entscheidung über die bestverfügbare Behandlung orientiert sich an den individuellen Therapiezielen des Patienten und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist STARKTRK-2 NTRK EE, eine offene, internationale, multizentrische Phase-2-Basket-Studie. Das Patientenkollektiv ist sehr heterogen in Bezug auf Alter, Tumorlokalisation, Histologie, Vortherapie u. a. • Entrectinib führt bei 60% der Patienten zu einer Remission. Remissionsraten sind in den verschiedenen Tumorlokalisationen unterschiedlich. Sie sind durchgehend sehr hoch bei Malignomen mit hoher Prävalenz an <i>NTRK</i>-Genfusionen, aber auch bei anderen Erkrankungen wie NSCLC oder Weichgewebstumoren (Sarkomen). • Die Remissionen sind nachhaltig, der Median der Gesamtüberlebenszeit liegt bei 24 Monaten. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Entrectinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). 						

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entrectinib ist eine neue, wirksame Therapieoption für Tumorpatienten mit nachgewiesenen <i>NTRK</i>-Genfusionen in den Tumorzellen. Die Ansprechraten sind hoch, die Wirkung tritt schnell ein. Allerdings ist die Datenlage noch lückenhaft, bedingt durch die Seltenheit dieser Aberrationen, ihre Heterogenität mit Auftreten in unterschiedlichen Tumorentitäten mit unterschiedlich aggressiver Biologie und durch die kurze Nachbeobachtungszeit der Zulassungsstudien. Die vergleichende Bewertung erfolgt auf der Basis von Daten, die im Kontext von Organbezug und Histologie erhoben wurden.</p> <p>Ein Vergleich mit Larotrectinib ist beim Fehlen direkt vergleichender Daten schwierig. Die Wirksamkeit erscheint ähnlich, das Nebenwirkungsspektrum ist unterschiedlich.</p> <p>Wir bedanken uns für die hohe Datentransparenz mit einem Dossier im Gesamtumfang >30.000 Seiten.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Voraussetzung für den Einsatz eines <i>NTRK</i>-Inhibitors ist der Nachweis einer <i>NTRK</i>-Genfusion. Anders als in der FDA-Zulassung müssen in der EU-Zulassung keine bekannten, erworbenen Resistenzmutationen ausgeschlossen werden. Die Durchführung der molekularbiologischen Analysen muss in die weiteren Schritte der Diagnostik integriert sein. Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben Anfang 2019 in einem Positionspapier die verschiedenen Schritte eines integrativen Ansatzes molekularer Diagnostik beschrieben und Anfang 2020 auf das Vorgehen in Bezug auf <i>NTRK</i>-Genfusionen angepasst [1, 2]. Aus diagnostischer, aber auch aus</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pathophysiologischer und klinischer Sicht können zwei Krankheitsgruppen unterschieden werden:</p> <ul style="list-style-type: none">- Malignome mit Nachweis von <i>ETV6-NTRK3</i> (hohe Prävalenz von NTRK-Fusionen); hierzu gehören<ul style="list-style-type: none">• infantiles Fibrosarkom [3]• kongenitales mesoblastisches Nephrom, insbesondere vom zellulären Subtyp [3]• sekretorisches Mammakarzinom [4, 5]• sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (ehemals Mammary Analogue Secretory Carcinoma, MASC) [6, 7]A.- Malignome mit Nachweis anderer NTRK-Genfusionen (niedrige Prävalenz von NTRK-Fusionen); die erste Genfusion <i>TPM3-NTRK1</i> wurde bereits 1982 beim kolorektalen Karzinom publiziert [9]. Bei vielen anderen Malignomen wurden Fusionen der drei Kinasen (NTRK1, NTRK2 und NTRK3) mit unterschiedlichen Partnergenen gefunden, bisher wurden über 25 Fusionspartner identifiziert [10 - 12]. <p>Während das genomische Profil sehr heterogen ist, ist der dadurch induzierte biochemische Prozess homogener. Die Genfusionen führen zur konstitutiven Aktivierung oder Phosphorylierung der Kinasedomäne von <i>NTRK</i> und damit zur Stimulation von Signalübertragungswegen der Zellproliferation und des Überlebens [9].</p>	
3. Stand des Wissens	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																				
<p>Entrectinib ist der zweite zugelassene Inhibitor von NTRK. Die Zulassung von Entrectinib für Patienten mit NTRK-Genfusionen erfolgte auf der Basis der Auswertung von Wirksamkeit und Sicherheit von 74 Patienten aus einer fortlaufenden Phase-II-Basket-Studie. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Ansprechraten und Ansprechdauer bei Einsatz von Entrectinib [Dossier]</p> <table border="1" data-bbox="161 778 1102 1383"> <thead> <tr> <th>Tumortyp</th> <th>N¹</th> <th>ORR²</th> <th>DOR³</th> <th>PFÜ⁴</th> <th>ÜLZ⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Speicheldrüsenkarzinom (sekretorisch, MASC)</td> <td>12</td> <td>91,7</td> <td>n.e.⁶</td> <td>n.e.</td> <td>n.e.</td> </tr> <tr> <td>NSCLC</td> <td>12</td> <td>66,7</td> <td>n.e.</td> <td>14,85</td> <td>14,85</td> </tr> <tr> <td>Weichteilsarkom⁷</td> <td>11</td> <td>54,5</td> <td>9,30</td> <td>10,64</td> <td>16,95</td> </tr> <tr> <td>Kolorektales Karzinom</td> <td>6</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mammakarzinom (sekretorisch)</td> <td>4</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schilddrüsenkarzinom (papillär)</td> <td>4</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Neuroendokriner Tumor</td> <td>4</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pankreaskarzinom</td> <td>3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schilddrüsenkarzinom (andere)</td> <td>3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mammakarzinom (nichtsekretorisch)</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gastrointestinaler Stromatumor</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cholangiokarzinom</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gastrointestinalkarzinom (andere)</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Tumortyp	N ¹	ORR ²	DOR ³	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵	Speicheldrüsenkarzinom (sekretorisch, MASC)	12	91,7	n.e. ⁶	n.e.	n.e.	NSCLC	12	66,7	n.e.	14,85	14,85	Weichteilsarkom ⁷	11	54,5	9,30	10,64	16,95	Kolorektales Karzinom	6					Mammakarzinom (sekretorisch)	4					Schilddrüsenkarzinom (papillär)	4					Neuroendokriner Tumor	4					Pankreaskarzinom	3					Schilddrüsenkarzinom (andere)	3					Mammakarzinom (nichtsekretorisch)	2					Gastrointestinaler Stromatumor	2					Cholangiokarzinom	1					Gastrointestinalkarzinom (andere)	1					
Tumortyp	N ¹	ORR ²	DOR ³	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵																																																																																
Speicheldrüsenkarzinom (sekretorisch, MASC)	12	91,7	n.e. ⁶	n.e.	n.e.																																																																																
NSCLC	12	66,7	n.e.	14,85	14,85																																																																																
Weichteilsarkom ⁷	11	54,5	9,30	10,64	16,95																																																																																
Kolorektales Karzinom	6																																																																																				
Mammakarzinom (sekretorisch)	4																																																																																				
Schilddrüsenkarzinom (papillär)	4																																																																																				
Neuroendokriner Tumor	4																																																																																				
Pankreaskarzinom	3																																																																																				
Schilddrüsenkarzinom (andere)	3																																																																																				
Mammakarzinom (nichtsekretorisch)	2																																																																																				
Gastrointestinaler Stromatumor	2																																																																																				
Cholangiokarzinom	1																																																																																				
Gastrointestinalkarzinom (andere)	1																																																																																				

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
Endometriumkarzinom	1										
Ovariakarzinom	1										
Neuroblastom	1										
Zervikales Adenosarkom	1										
Chondrosarkom (entdifferenziert)	1										
Sarkom der follikulären dendritischen Zellen	1										
Alle	71	60,6	12,91	11,24	23,92						
<p>¹ N – Anzahl der Patienten;</p> <p>² ORR – Ansprechrate (Overall Response Rate) in %;</p> <p>³ DOR – Remissionsdauer (Duration Of Response), in Monaten;</p> <p>⁴ PFÜ – progressionsfreie Überlebensrate, in Monaten;</p> <p>⁵ ÜLZ – mediane Überlebenszeit, in Monaten;</p> <p>⁶ n. e. – nicht erreicht;</p> <p>Entrectinib ist ein ATP-kompetitiver Tyrosinkinase-Inhibitor. Entrectinib wurde von der FDA im August 2019 und für die EU im September 2020 zugelassen.</p>											

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Entrectinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat Best Supportive Care oder eine wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führende chirurgische Resektion festgelegt. Als übergeordnetes Konzept ist „bestverfügbare Behandlung“ eine angemessene Vergleichstherapie. Dabei orientiert sich die Entscheidung über die bestverfügbare Behandlung an den individuellen Therapiezielen des Patienten und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen. Die vergleichende Bewertung erfolgt auf der Basis von Daten, die im Kontext von Organbezug und Histologie erhoben wurden.</p> <p>Wir halten die „bestverfügbare Therapie“ für eine angemessene ZVT. Dabei kann der Einsatz von Entrectinib auch eine Alternative zu einer systemischen Therapie mit hoher Nebenwirkungsrate sein.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Neben Entrectinib ist der Wirkstoff Larotrectinib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Für Larotrectinib liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor (Beschluss vom 2. April 2020). Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Larotrectinib vorgelegt, jedoch ohne einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen. Somit ermöglichen die vorgelegten Nachweise keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Larotrectinib nicht belegt ist. Der klinische Stellenwert von Larotrectinib ist derzeit nicht beurteilbar. Daher wurde Larotrectinib bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.</p> <p>Zur Behandlung von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion gibt es neben Entrectinib und Larotrectinib bislang keine weiteren zugelassenen Arzneimittel oder andere diesbezüglich spezifische Behandlungsoptionen.</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vor dem Hintergrund, dass es sich um einen neuen Biomarker in der Krebstherapie handelt, liegen keine Hinweise darauf, dass Patienten, die eine NTRK-Genfusion aufweisen, derzeit grundsätzlich anders behandelt werden als Patienten ohne bzw. mit unbekannter NTRK-Genfusion.</p> <p>Laut zugelassenem Anwendungsgebiet von Entrectinib kommt eine Therapie mit Entrectinib nur für Patienten in Betracht, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. In der Fachinformation zu Entrectinib (Rozlytrek; Stand Oktober 2020) wird unter Abschnitt 4.4 näher ausgeführt, dass Entrectinib nur dann anzuwenden ist, wenn es keine zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeiten gibt (z. B. wenn kein klinischer Nutzen gezeigt werden konnte oder wenn diese Behandlungsmöglichkeiten erschöpft sind).</p> <p>Darüber hinaus spezifiziert das zugelassene Anwendungsgebiet von Entrectinib, dass Entrectinib bei einer Erkrankung angewendet werden kann, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt. Hierbei kann es sich nach den Aussagen von medizinischen Experten im Stellungnahmeverfahren insbesondere um eine chirurgische Resektion handeln, die wahrscheinlich zur einer Funktionseinschränkung oder einem entstellenden Resektionsergebnis führt, oder die eine Amputation von Extremitäten umfasst.</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Liegt diese Therapiesituation bei einem Patienten vor, in der eine chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, den Therapiestandard für das jeweilige patientenindividuelle Erkrankungs- und Behandlungsstadium darstellt, dann ist davon auszugehen, dass patientenindividuell ein klinischer Nutzen durch die chirurgische Resektion zu erwarten ist. Daher stellt jene chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für bestimmte, patientenindividuelle Therapiesituationen im vorliegenden Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Vergleich mit Entrectinib dar.</p> <p>Daher wird insgesamt für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Best-Supportive-Care und chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist, vom G-BA als eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist STARKTRK-2 NTRK EE, eine offene, internationale, multizentrische Phase-2-Basket-Studie. Das Patientenkollektiv ist sehr heterogen. 97,2% der Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung, 21,1% hatten ZNS Metastasen. 54,9% hatten ≥ 2 vorherige systemische Therapien erhalten.</p> <p>Letzter Datenschnitt für die Gesamtüberlebenszeit war der 31. Oktober 2018.</p> <p>Daten aus der Basket-Studie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [13, 14].</p>	<p><u>Datenbasis:</u></p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Entrectinib herangezogen. Hierbei handelt es sich um die Studie STARTRK-2, in die erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren eingeschlossen wurden.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt Gesamtüberleben ein.</p> <p>Zudem stellt der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme Ergebnisse der Studie STARTRK-NG dar, in welche pädiatrische Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion eingeschlossen sind.</p> <p><u>Vergleichsdaten</u></p> <p>Bei der Zulassungsstudie STARTRK-2 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Somit umfasst diese Studie keine Vergleichsgruppe, mit der die Ergebnisse der Behandlung mit Entrectinib verglichen werden könnten.</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für zwei Tumorentitäten historische Daten für eine BSC-behandelte Patientenpopulation aus einer Literaturrecherche deskriptiv dar.</p> <p>Zudem reicht der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme für die Nutzenbewertung einen indirekten Vergleich von Entrectinib-behandelten erwachsenen Patienten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Endpunkt Gesamtüberleben ein.</p> <p>Die für den Vergleich für die Behandlung mit Entrectinib eingereichte gepoolte Patientenpopulation umfasst alle Patienten, die bis zum 30. April 2018 (ECOD) in einer der Studien ALKA-372-001 und STARTRK-1 oder in die Studie STARTRK-2 eingeschlossen wurden (Clinical cut-off date 31. Oktober 2018).</p> <p>Alle Patienten hatten einen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumor mit Nachweis einer NTRK-Genfusion und haben Entrectinib mit einer Dosierung $\geq 600\text{mg}$ täglich erhalten.</p> <p>Für den indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer Daten von erwachsenen Patienten mit einer NTRK Genfusion die mit einer</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>patientenindividuellen Therapie, ausgenommen einem NTRK-Inhibitor, behandelt wurden aus der US-amerikanischen Krebsdatenbank Flatiron Health Datenbank heran. Die Flatiron-Health-Datenbank enthält Daten aus elektronischen Patientenakten von Krebspatienten aus onkologischen Kliniken in den USA. Für den Vergleich führt der pharmazeutische Unternehmer 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. Zudem wurden für die Analyse auch Patienten eingeschlossen, die eine nicht zulassungskonforme Dosierung > 600 mg erhalten haben. Angaben zur Behandlung der Patienten in der Flatiron-Health-Datenbank liegen nicht vor.</p> <p>Berücksichtigt wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für diesen Vergleich nur Tumorentitäten, die in beiden Patientenpopulationen vorkamen: Cholangiokarzinom, Brustkrebs, Kolorektalkarzinom, Endometriumkarzinom, NSCLC, Speicheldrüsenkarzinom und Sarkom.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse stellt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Ergebnisse eines indirekten Vergleichs ohne Adjustierung dar.</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Sie war sekundärer Endpunkt in den Studien in STARKTRK-2 NTRK EE. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei der Auswertung vom Oktober 2018 bei etwa 24 Monaten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsrate war primärer Endpunkt von STARKTRK-2 NTRK EE. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Remissionsrate lag im Gesamtkollektiv bei 60,6%. Die Ansprechrate war besonders hoch beim sekretorischen Schilddrüsenkarzinom mit etwa 92%. In den beiden, ebenfalls separat ausgewerteten Entitäten der Weichteilsarkome und des NSCLC lagen sie ebenfalls >50%.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die Remissionen sind nachhaltig. Der Median der Remissionsdauer war beim sekretorischen Schilddrüsenkarzinom nicht erreicht, ebenso beim NSCLC. Bei den Weichteilsarkomen lag die Remissionsdauer bei 9,3 Monaten.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS erfasst.</p> <p>Das Bild ist insgesamt sehr heterogen. Im Vergleich zum Basiswert zeigen sich in Wochen nach Therapiebeginn im Mittelwert deutliche Verbesserungen patientenrelevanter Parameter. Nach längerer Verlaufsbeobachtung und vor allem vor Therapieende verschlechtern sich die Werte.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 traten bei 68,5% der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue, Dysgeusie, Ödeme mit Gewichtszunahme, Verwirrtheit, Diarrhoe, Übelkeit, Dysästhesie, Dyspnoe, Anämie, Kreatininanstieg und kognitive Störungen. Bei 12% der Patienten wurde die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist sehr kurz, im Unterschied zum vorherigen Bericht zu Larotrectinib. Eine differenzierte Analyse der Daten und Ansätze zu einer wissenschaftlich fundierten Bewertung fehlen in dem Bericht fast vollständig.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Entrectinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [15, 16]. ESMO-MCBS v1.1 Entrectinib 3	
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Mit Entrectinib wurde der zweite gezielte NTRK-Inhibitor zugelassen, und damit auch das zweite Arzneimittel mit einer Tumorentität-übergreifenden Indikation. Die Daten zur Zulassung von Entrectinib wurden in einer Phase-II-Basket-Studie generiert. Als erstes, primär durch eine molekulare Alteration indiziertes Arzneimittel war Larotrectinib (Vitrakvi®) im September 2019 in der EU zugelassen worden. Es führt zu intensiven Diskussionen, beginnend mit der geeigneten Diagnostik [1] bis zu qualitätssichernden Maßnahmen in der Versorgung [17].</p> <p>Diese Diskussionen wiederholen wir hier nicht, sondern fokussieren uns auf die Besonderheiten von Entrectinib. Die erste Besonderheit ist die gleichzeitige Zulassung in einer anderen Indikation, hier beim ROS1-</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Rozlytrek mit dem Wirkstoff Entrectinib.</p> <p>Dieses Arzneimittel wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.</p> <p>Rozlytrek ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion,</p> <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 – für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>positiven NSCLC, siehe begleitende Stellungnahme. Die zweite Besonderheit ist die Begrenzung auf Kinder auf >12 Jahre.</p> <p>In der Wirksamkeit ähneln die Daten von Entrectinib den vorliegenden Daten von Larotrectinib. Die Ansprechraten sind hoch, insbesondere beim sekretorischen Speicheldrüsenkarzinom. Hier werden mit beiden NTRK-Inhibitoren Remissionsraten von 90% erreicht, die Wirkung ist nachhaltig. Auch bei anderen, intensiv vorbehandelten Tumorentitäten sind die Remissionsraten hoch und liegen im gesamten Patientenkollektiv der Zulassungsstudie bei etwa 60%. Entrectinib zeigt eine gute ZNS-Gängigkeit mit klinischer Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen und primären Hirntumoren [18 - 20].</p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum von Entrectinib unterscheidet sich teilweise von Larotrectinib. Hierzu gehören Ödeme mit Gewichtszunahme und neurologische Nebenwirkungen mit Dysgeusie und Dysäthesie sowie Knochenfrakturen in 5% von erwachsenen und 23% on pädiatrischen Patienten [21].</p> <p>In der Wirksamkeit ähneln die Daten von Entrectinib den vorliegenden Daten von Larotrectinib. Die Ansprechraten sind hoch, insbesondere beim sekretorischen Schilddrüsenkarzinom. Hier werden mit beiden NTRK-Inhibitoren Remissionsraten von 90% erreicht, die Wirkung ist nachhaltig.</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Best-Supportive-Care, und – chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist. <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt sich um die zweite Bewertung einer onkologischen Arzneimitteltherapie, deren Anwendungsgebiet auf den Nachweis einer bestimmten Genmutation abstellt, hier die NTRK-Genfusion, und nicht auf eine bestimmte Tumorerkrankung. Hierbei handelt es sich um ein sog. „Histologie-unabhängiges“ oder „Tumoragnostisches“ Anwendungsgebiet.</p> <p>Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zur Behandlung mit Entrectinib vorgelegt. Es handelt sich hierbei um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise ermöglichen keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch bei anderen, intensiv vorbehandelten Tumorentitäten sind die Remissionsraten hoch und liegen im gesamten Patientenkollektiv der Zulassungsstudie bei etwa 60%.</p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum von Entrectinib unterscheidet sich teilweise von Larotrectinib. Hierzu gehören Ödeme mit Gewichtszunahme und neurologische Nebenwirkungen mit Dysgeusie und Dysäthesie.</p> <p>In beiden Verfahren führen wir dieselbe Diskussion über die Bewertung des Zusatznutzens. Unsere Position hat sich nicht seit dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Larotrectinib nicht geändert:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Die Entscheidung über die bestverfügbare Behandlung orientiert sich an den individuellen Therapiezielen des Patienten und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen. Die vergleichende Bewertung erfolgt in der Regel nicht tumoragnostisch, sondern auf der Basis von Daten, die im Kontext von Organbezug und Histologie erhoben wurden. Daraus ergibt sich für die Nutzenbewertung die Problematik des Fehlens direkt vergleichender Studien. Bei der Seltenheit von <i>NTRK</i>-	

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Genfusionen wird es diese vergleichenden Studien in absehbarer Zeit nicht geben. Es ist auch fraglich, ob eine Randomisierung ethisch vertretbar ist bei Entitäten mit Remissionsraten von 90%.</p> <ul style="list-style-type: none">○ NTRK-Inhibitoren sind eine neue, wirksame Therapieoption für Tumorpatienten mit nachgewiesenen <i>NTRK</i>-Genfusionen in den Tumorzellen. Die Ansprechraten sind hoch, die Wirkung tritt schnell ein. Allerdings ist die Datenlage noch lückenhaft, bedingt durch die Seltenheit dieser Aberrationen, ihre Heterogenität mit Auftreten in unterschiedlichen Tumorentitäten mit unterschiedlich aggressiver Biologie und durch die kurze Nachbeobachtungszeit der Zulassungsstudien.○ Wir empfehlen die Einleitung einer NTRK-Diagnostik bei den geeigneten Patienten spätestens während der letzten leitliniengerechten Therapielinie. Zusätzlich sollten Patienten in einer palliativen Therapiesituation über die Möglichkeit des Vorhandenseins einer NTRK-Fusion informiert werden und die Testung ggf. im	

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung bereits in einer früheren Therapielinie erfolgen. Die Einleitung einer Therapie mit NTRK-Inhibitoren erfolgt entitätenspezifisch unter Berücksichtigung verfügbarer Therapieoptionen und patientenindividueller Faktoren.</p> <ul style="list-style-type: none">○ Alle Behandlungen sollten im Rahmen klinischer Studien durchgeführt oder in qualitätsgesicherten, prospektiv angelegten Registern dokumentiert werden. Register sollen international vernetzt sein und einen Vergleich mit Daten aus krankheitsbezogenen, klinischen Registern ermöglichen. Sie sollen auch Erkenntnisse über primäre und sekundäre Resistenzmechanismen liefern.	

Literaturverzeichnis

1. Qualitätsgesicherte Molekular Diagnostik in der Onkologie: zielgerichtet – qualitätsgesichert – integriert, Januar 2019. Positionspapier von DGHO, DEGRO (Radioonkologie), DGGG (Gynäkologie), DGP (Pathologie), DGP (Pneumologie), DGS (Senologie), DGU (Urologie), DGVS (Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen), und DKG (Krebsgesellschaft). <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/molekulare-diagnostik/molekulare-diagnostik-positionspapier-2019-1.pdf>
2. NTRK-Inhibitoren als sog. tumoragnostische Arzneimittel. Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie. Positionspapier von DGHO, DGP (Pathologie), GPOH, OeGHO und SGMO, 2020.
3. Church AJ, Calicchio ML, Nardi V et al.: Recurrent EML4-NTRK3 fusions in infantile fibrosarcoma and congenital mesoblastic nephroma suggest a revised testing strategy. *Modern Pathology* 31:463-473, 2018. DOI: [10.1038/modpathol.2017.127](https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.127)
4. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS: Histological types of breast cancer: How special are they? *Mol Oncol* Volume 3, Issue 3, 2010. DOI: [10.1016/j.molonc.2010.04.004](https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.04.004)
5. Hoda RS, Brogi E, Pareja F et al.: Secretory carcinoma of the breast: clinicopathologic profile of 14 cases emphasising distant metastatic potential. *Histopathology* Volume 75, Issue 2, 2019. <https://doi.org/10.1111/his.13879>
6. Luo V, Lindley SW, Lindley PH et al.: Mammary analog secretory carcinoma of salivary gland with high-grade histology arising in hard palate, report of a case and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 7:9008-9022, 2014. PMID: [PMCID: PMC4313953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24313953/)
7. Ross JS, Gay LM, Wang K et al.: Comprehensive genomic profiles of metastatic and relapsed salivary gland carcinomas are associated with tumor type and reveal new routes to targeted therapies. *Ann Oncol* 28:2539-2546, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx399](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx399)
8. Agaram NP, Zhang L, Sung YS et al.: Recurrent NTRK1 Gene Fusions Define a Novel Subset of Locally Aggressive Lipofibromatosis-like Neural Tumors. *Am J Surg Pathol* 40:1407-1416, 2016. DOI: [10.1097/PAS.0000000000000675](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000675)
9. Pulciani S, Santos E, Lauver AV et al.: Oncogenes in solid human tumours. *Nature* 300:539-542, 1982. DOI: [10.1038/300539a0](https://doi.org/10.1038/300539a0)
10. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC: TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov* 5:25–34, 2015. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-14-0765](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0765)
11. Zehir A, Benayed R, Shah RH et al.: Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 23:703–713, 2017. DOI: [10.1038/nm.4333](https://doi.org/10.1038/nm.4333)
12. Marchio C, Scaltriti M, Ladanyi M et al.: ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 30:1417-1427, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz204](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz204)
13. Drilon A, Siena S, Ou SHI et al.: Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 7:400-409, 2017. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-16-1237](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1237)
14. 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* 21:271-282, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)

15. Chery NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
16. Chery NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
17. NTRK Inhibitor, Status Oktober 2020. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/ntrk-inhibitoren/ntrk-statuspapier-20201007.pdf/view>
18. Robinson GW, Gajjar AJ, Gauthier KM et al.: Phase 1/1B trial to assess the activity of entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including central nervous system (CNS) tumors. ASCO Annual Meeting, Abstract 10009, 2019. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.10009
19. 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. ASCO Annual Meeting, Abstract 107, 2020. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.107
20. Fischer H, Ullah M, de la Cruz C et al.: Entrectinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein. *Neuro Oncol* 22:819–829, 2020. DOI: [10.1093/neuonc/noaa052](https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa052)
21. <https://www.rozlytrek.com/hcp.html>

-

5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Entrectinib (Rozlytrek®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Entrectinib (Rozlytrek®) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Entrectinib ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit 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 bzw. für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Entrectinib ist somit nach Larotrectinib das zweite in der EU zugelassene Arzneimittel mit einer tumorunabhängigen (Tumor-agnostischen) Indikation. Das Medikament wurde unter Auflagen ("conditional approval") u. a. auf der Grundlage einer Phase-II-Studie mit einem sog. Basket-Design ohne Kontrolle zugelassen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie fest unter Auswahl von Best-Supportive-Care und chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegten Ergebnisse aus der Zulassungsstudie stuft das IQWiG als nicht verwertbar ein. Der Hersteller beansprucht im Dossier hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	
<p>Anforderungen der Nutzenbewertung sollten die Besonderheiten der personalisierten Medizin berücksichtigen</p> <p>Es handelt sich um die zweite Nutzenbewertung eines Arzneimittels, welches mit einem neuen klinischen Bewertungskonzept (Basket-Studie) zugelassen wurde. Das Konzept wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden konzipiert, um die Besonderheiten der personalisierten Medizin bei der Entwicklung von Arzneimitteln besser berücksichtigen zu können und den betroffenen Patienten einen schnellen Zugang zu einer wirksamen Therapie zu ermöglichen.</p> <p>Mit dem nicht belegten Zusatznutzen zeigt sich, dass die bestehenden Anforderungen der Nutzenbewertung beim IQWiG dem neuen klinischen Bewertungskonzept nicht gerecht werden. Zielgerecht wäre es, dass der G-BA einen konstruktiven Umgang mit dem neuen Konzept anstrebt, um die Therapievorteile des neuen Arzneimittels in dieser speziellen Situation auch in der Nutzenbewertung anzuerkennen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literatur:

1. vfa-Stellungnahme zum Entwurf der IQWiG „Allgemeinen Methoden“ Version 6.0 (31. Januar 2020) S. 5 ff.
2. vfa-Papier „Änderung des IQWiG-Methodenpapiers: Patientensicht im AMNOG in Gefahr“ (05. November 2020)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Entrectinib D-559

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Januar 2021
von 14:00 Uhr bis 14:57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Daniels-Trautner

Herr Fecker

Frau Dr. Hoffmann

Frau Dr. Janke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Jülich

Herr Dr. Strauss

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Dr. Kaskel

Frau Dr. Steck

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft:**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V. (GPOH):**

Herr Dr. van Tilburg

Herr Dr. Westphalen

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist eine Minute vor der Zeit. Seien Sie trotzdem herzlich willkommen zum zweiten Teil Entrectinib, jetzt zur Behandlung von Patienten mit Tumoren mit NTRK-Genfusion. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. November des vergangenen Jahres, zu der zum einen Roche Pharma AG als pharmazeutischer Unternehmer, zum anderen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, außerdem die DGHO und die GPOH in einer gemeinsamen Stellungnahme, dann Bayer Vital, MSD Sharp & Dohme und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellungnahmen abgegeben hatten.

Für diejenigen, die in den letzten beiden Tagen noch nicht hier waren, auch noch mal alles Gute zum neuen Jahr, das eigentlich ja nur besser werden kann und hoffentlich ein bisschen mehr Normalität bringt.

An den Verfahren hat sich nichts geändert. Ich muss jetzt wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen. Ich bitte Sie nachher, wenn Sie Wortmeldungen haben, jeweils im Chat ein X oder ein W zu schicken, damit wir nicht auf Winken angewiesen sind. Ich stelle jetzt die Anwesenheit fest. Für Roche Pharma müssten Herr Dr. Daniels-Trautner da sein, Frau Dr. Janke, Frau Dr. Hoffmann und für die Statistiker Herr Fecker – sie sind alle noch da –, dann für die AkdÄ Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Spehn – beide anwesend –, für die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Herr Dr. van Tilburg und Herr Dr. Westphalen – beide anwesend – sowie Herr Professor Wörmann für die DGHO – er ist auch da –, und ferner sind für MSD Herr Dr. Kaskel und Frau Dr. Steck anwesend. Für Bayer Vital sind Herr Jülich und Herr Dr. Strauss anwesend und für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. – Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich – ich nehme an, dass das wieder Herr Daniels-Trautner macht – Ihnen als pharmazeutischem Unternehmer die Gelegenheit zu einer kurzen Einführung in die für Sie relevanten Punkte geben. Anschließend würden wir in die eben bereits erprobte muntere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Roche hat das Wort. Herr Daniels-Trautner, bitte schön.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Erneut danke dafür, dass wir eingangs ein paar Worte an Sie richten dürfen. Jetzt sind einige dabei, die in der Anhörung eben nicht da waren. Daher, Herr Professor Hecken, wenn Sie gestatten, würde ich gerne meinen Kolleginnen und Kollegen noch mal die Möglichkeit geben, sich direkt vorzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann machen wir das doch.

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Guten Tag! Mein Name ist Linda Hoffmann, ich bin Senior Managerin HTA und in dieser Rolle für die Zusammenstellung der Nutzendossiers verantwortlich.

Frau Dr. Janke (Roche): Guten Tag! Mein Name ist Dr. Hannah Janke, ich bin Medical Lead Benefit Assessment und für die medizinischen Aspekte des Entrectinib-Dossiers zuständig.

Herr Fecker (Roche): Hallo, mein Name ist Julian Fecker, ich bin Statistiker und für den methodischen Part zuständig.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche): Mein Name ist Jan Daniels-Trautner. Ich bin Teamleiter in unserer Abteilung frühe Nutzenbewertung.

In der Anhörung eben haben wir über Entrectinib im Anwendungsgebiet ROS1-positives NSCLC gesprochen. Die Zulassung für Entrectinib wurde ebenfalls zur Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren erteilt, die eine Genfusion einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase, abgekürzt NTRK, aufweisen.

NTRK-Genfusionen werden als onkogene Treibermutationen angesehen. Das bedeutet, dass diese genomische Alteration entscheidend für das Fortschreiten der Tumorerkrankung ist. Die Studienergebnisse zu Entrectinib haben ein Ansprechen in verschiedensten Tumorentitäten gezeigt. Die Wirkung von Entrectinib wird daher als tumorentitätsübergreifend bezeichnet, und die Zulassung umfasst alle NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren. Die Indikation ist also primär durch das Vorliegen des Biomarkers gekennzeichnet.

Die Patienten im Anwendungsgebiet leiden unter einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Krebserkrankung und haben keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung, oder diese wurden im Verlauf der Vortherapien bereits erschöpft. In dieser Situation ist die Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf üblicherweise sehr schlecht. Für viele Patienten ist die Lage aussichtslos. NTRK-Inhibitoren wie Entrectinib bieten ihnen nun eine spezifisch auf die Treibermutation ihrer Erkrankung ausgerichtete und daher hochrelevante Therapieoption.

Der Anteil der Patienten mit soliden Tumoren, bei denen eine NTRK-Genfusion vorliegt, beträgt lediglich etwa 0,3 Prozent. Aufgrund dieser extrem niedrigen Prävalenz und der Tatsache, dass auf diese Biomarker bis vor Kurzem nur wenig getestet wurde, ist die Identifizierung dieser Patienten für klinische Studien eine große Herausforderung. Im Dossier haben wir die Ergebnisse der einarmigen Phase-II-Studie, die auch Basket-Studie ist, STARTRK-2, zu 71 Patienten mit NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren präsentiert.

Das Kollektiv enthielt Patienten mit Tumoren aus verschiedensten Entitäten. 60 Prozent dieser zum Teil stark vorbehandelten Patienten sprachen auf die Behandlung mit Entrectinib an. Im Median währte das Ansprechen über ein Jahr lang. Die Patienten erreichten ein medianes Gesamtüberleben von annähernd zwei Jahren. Hinsichtlich der Lebensqualität berichteten die Patienten im Mittel einen über lange Zeit stabilen Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustands. Wie schon beim ROS1-positiven NSCLC diskutiert, gilt das Sicherheitsprofil von Entrectinib als gut und wie für einen Rezeptor-Tyrosin-Kinase-Inhibitor dieser Klasse erwartbar.

Bei der Dossiererstellung haben wir verschiedene Ansätze geprüft, vergleichende Evidenz zu generieren. Die besondere Seltenheit der NTRK-Genfusion erwies sich als eine bedeutende Limitation. Bislang gibt es nur sehr wenige Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf dieser Patienten. Das bedeutet natürlich besondere Herausforderungen in der Nutzenbewertung. Seit Einreichung des Dossiers war es uns nun möglich, in einem historischen Vergleich den Ergebnissen der mit Entrectinib behandelten Patienten aus der Studie Daten von NTRK-Fusions-positiven Patienten aus der Versorgung gegenüberzustellen. Diese ganz neue Analyse haben wir mit der Stellungnahme eingereicht. Wir konnten dazu auf patientenindividuelle Ergebnisse aus der Flatiron-Health-Datenbank zurückgreifen.

In diesem Vergleich wird ein vorteilhafter Trend der Therapie mit Entrectinib gegenüber der Versorgung mit patientenindividueller Therapie im Gesamtüberleben deutlich. Das mediane Gesamtüberleben der Entrectinib-Patienten in diesem Vergleich war mit knapp 21 Monaten deutlich länger als das der Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank mit knapp sieben Monaten. Die in der Stellungnahme eingereichte Analyse liefert nun Informationen zum natürlichen Verlauf und stellt aktuell die beste verfügbare Evidenz von Entrectinib für die Nutzenbewertung dar.

Roche verfolgt die Vision einer patientenzentrierten personalisierten Gesundheitsversorgung. Dazu gehört die Entwicklung innovativer und zielgerichteter Arzneimittel für Patienten mit seltenen Merkmalen. Entrectinib ermöglicht Patienten mit NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren ein langes und klinisch bedeutsames Ansprechen bei insgesamt guter Verträglichkeit. Es gibt nicht viele Patienten im Anwendungsgebiet; für sie sind NTRK-Inhibitoren aber eine dringend benötigte Therapieoption. Damit sehen wir einen Zusatznutzen für Entrectinib in der Therapie von Patienten mit NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Daniels-Trautner, für diese Einführung. – Ich würde gern die erste Frage an DGHO und GPOH richten: Sie haben in Ihrer gemeinsamen Stellungnahme vorgetragen, dass Sie als angemessene zVT eine bestverfügbare Therapie und nicht BSC ansehen würden. Vor diesem Hintergrund sagen Sie in der Stellungnahme auch, dass eine systemische Therapie als mögliche zVT in Betracht käme. Da ist uns nicht ganz klar geworden, in welchen Therapiesituationen das eben Platz greifen könnte, was hier Fallgestaltungen sein könnten, in denen das angewendet werden könnte. Vielleicht könnten Sie uns zwei, drei Takte zu dieser Fragestellung und zu der Kritik an der zVT sagen, bevor wir in die normale Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Ich weiß nicht, wer das macht. Das müsste also jemand von der DGHO oder von der GPOH sein. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte vielleicht anfangen. – Wir haben das bewusst mit den Pädiatern zusammen gemacht, und im Grunde wiederholt sich ein bisschen das, was wir bei Larotrectinib am Anfang des Jahres diskutiert hatten. Unsere Frage ist, wo in einem klinischen Therapiealgorithmus diese Präparate ihren Platz haben.

Außerdem hatten wir auch im Frühjahr schon diskutiert, dass es Indikationen zum Beispiel in der Pädiatrie gibt, bei denen es zum Beispiel eine mutilierende Operation oder ein neurochirurgischer Eingriff mit erheblicher Beeinträchtigung der Lebensqualität sein könnte. Die Botschaft, die wir dahinter hatten, war: Es heißt nicht in jedem Falle, dass ein NTRK-Inhibitor eine Last-line-Therapie sein muss, wenn wir wissen, dass es eine Option für diese Therapie gibt. Wenn wir das aber akzeptieren – ich glaube, in der Pädiatrie gab es sehr gute Beispiele dafür, das so zu fordern –, dann macht es keinen Sinn, Best Supportive Care zu nehmen, wenn zum Beispiel eine Operation oder ein anderer Eingriff eine Alternative sein könnte.

Ich glaube, unser Hintergrund dessen ist Folgendes: Das ist ein ganz inhomogenes Patientenkollektiv. Das macht es uns sehr schwer, überhaupt in dieser Basket-Situation zu diskutieren. Wir würden aber als Fachgesellschaft großen Wert darauf legen, dass natürlich nicht alle Entitäten jetzt über einen Kamm geschert werden, sondern dass wir ja deutlich sehen können, bei welchen bestimmten Erkrankungen, zum Beispiel im Bereich der Sarkome oder

der Speicheldrüsenkarzinome, diese Aberrationen häufiger auftreten und damit auch eine häufigere Testung stattfinden wird. Und dann kann man nicht Best Supportive Care nehmen, weil das bedeutete: Wir nehmen alle gleich, alle müssen bis zum Ende behandelt werden, wenn nichts anderes mehr geht, und dann denken wir auch noch einmal daran, diese Therapie einzusetzen. Vielmehr muss differenziert früher in dem jeweiligen Algorithmus der Erkrankung gesehen werden, welche Therapieoptionen es gibt, und das ist durch bestverfügbare Therapie besser abgebildet. – Beantwortet das die Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ja, das ist ja die Diskussion, gerade bezogen auf die Sarkome. Bei den Kindern hatten wir diese Diskussion – ich will jetzt den Konkurrenzunternehmer nicht nennen – ja auch geführt. – Wollen die Pädiater dazu noch etwas sagen, Herr van Tilburg oder Herr Westphalen?

Herr Dr. van Tilburg (GPOH): Ja, ich kann kurz etwas dazu sagen. – Ich kann nur das unterstützen, was Herr Wörmann gesagt hat, dass sehr individuell zu betrachten ist, was Best Supportive Care ist und wie diese Best Supportive Care zu werten ist, ob bei einer nicht lebensbedrohlichen Erkrankung eine Amputation oder eine Behandlung mit dem vorliegenden Medikament zu bevorzugen ist. Das ist eine schwierige Diskussion, denke ich, vor allem, wenn man weiß, dass natürlich gerade bei Kindern die Lebenserwartung ganz anders aussieht als bei einem End Stage adulten Patienten. Auch bei hochgradigen Glioma – dieses Beispiel wurde auch von Herrn Wörmann kurz angelegt – ist bei diesen vor allem sehr jungen Patienten, unter einem Jahr, bei denen diese Alterationen dann häufiger vorkommen, eigentlich nichts vorhanden. Da kann man wirklich nicht von Best Supportive Care reden, weil es sie eigentlich nicht wirklich gibt und damit die Vergleiche extrem schwierig sind.“

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. van Tilburg. – Jetzt hat sich Herr Professor Ludwig, AkdÄ, gemeldet. – Herr Professor Ludwig, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. – Kurze Rückfrage an Herrn Wörmann, aber auch an den IQWiG-Vertreter: Das ist nach meiner Meinung mehr eine terminologische Frage?

Wenn ich unsere Stellungnahme und das ansehe, was in den Unterlagen war, dann kann man unter „Best Supportive Care“ durchaus auch eine Chemotherapie oder andere Therapien wie Kinase-Inhibitoren verstehen, sofern es für diese verfügbaren Therapien irgendwelche Evidenz gibt, dass sie das Krankheitsbild positiv beeinflussen. Deshalb würde ich unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ durchaus auch medikamentöse Therapieoptionen verstehen. Vielleicht kann das vom IQWiG auch noch mal ganz kurz präzisiert werden. Deswegen finde ich die Terminologie „Best Supportive Care“ oder „bestverfügbare Therapie“ eigentlich eher sekundär. Außerdem sind pädiatrische Patienten in den jetzigen Unterlagen gar nicht eingeschlossen, ganz anders als bei Larotrectinib, wo es einige doch beeindruckende Verläufe gab. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Jetzt Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Ich glaube, Herr Ludwig, Sie haben das genauso verstanden, wie wir das sagen wollten. Nur, „Best Supportive Care“ hat immer noch das Flair der Palliativmedizin und der rein unterstützenden Therapie und nicht so sehr der

kausalen Therapie. Deswegen glauben wir, dass wir das breiter fassen müssen. Wir hatten es in der damaligen Stellungnahme im Frühjahr auch mit den anderen Fachgesellschaften so abgesprochen, dass „bestverfügbar“ ein breiteres Label ist. „Best Supportive Care“ geht eben in Richtung wirklich rein unterstützender Maßnahmen. Da wären gezielte Therapien möglicherweise nicht drin, und deswegen ist es uns vom Wording her schon wichtig, hier zu differenzieren, genau wie Sie es gerade erklärt haben, dass „bestverfügbare Therapie“ da mit eingeschlossen ist. Das würden wir aber schon deutlich differenzieren, weil es durchaus auch eine inhaltliche Positionierung ist, dass solche Therapien, wenn sie besser verträglich sind als aggressivere Therapien, frühzeitiger angedacht werden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Dr. Westphalen, bitte.

Herr Dr. Westphalen (DPOH): Genau das, was Herr Wörmann gerade sagte, will ich auch noch unterstützen, dass wir hier auch einen Patientenfokus gesehen haben, dass die Entscheidung, was in der jeweiligen Erkrankungssituation die bestverfügbare Therapieoption ist, von Behandler und Patient gemeinsam getroffen wird. Ich glaube, es ist ganz wichtig, dass man diese Komponente sich hier auch noch überlegt; denn für einige Patienten mag eine verstümmelnde Operation, die die Tumorfreiheit bedingt, die beste Therapieoption sein, während jemand anders das nicht akzeptiert. Ich glaube, das ist wichtig, warum wir hier eben „bestverfügbar“ gewählt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Westphalen. – Jetzt Fragen, bitte. Wer möchte? – Herr Ludwig hatte eben noch eine Fragestellung ans IQWiG adressiert. Möchte das IQWiG vielleicht beginnen?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, ich kann gerne etwas dazu sagen. – Die Frage war ja tatsächlich, wie BSC in dem Falle gemeint ist; so habe ich zumindest Ihre Frage verstanden, Herr Ludwig. Das ist ja immer gemeinhin durch den G-BA so definiert, dass es um die Linderung von Symptomen und die Verbesserung der Lebensqualität geht. Ich würde also tatsächlich erst einmal keine zielgerichtete Therapie darunter verstehen. Aber man kann das gegebenenfalls, wie Herr Wörmann sagte, auch weiter fassen.

Ich habe eine andere Frage an den Hersteller, die gleich einen ganzen Schritt zurückgeht, nämlich was die Patienten in der Studie angeht, und zwar im Vergleich zu Larotrectinib. Bei Larotrectinib und bei Entrectinib ist ja die Zulassung auf Patienten eingeschränkt, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen mehr zur Verfügung stehen. Das gilt für beide Wirkstoffe. Anders als bei Larotrectinib ist das allerdings in der STARTRK-2-Studie nicht umgesetzt. Also, es gibt kein einziges Kriterium, das irgendwie tatsächlich benennt, dass die Patienten genau an diesem Stadium sein sollen, ganz anders, als das für die drei Studien zu Larotrectinib der Fall ist. Da steht ganz klar in jeder der Studien in den Einschlusskriterien: Patienten, für die keine Standard- oder kurativen Therapien mehr existieren, für die andere Therapien ungeeignet sind etc. Das ist in der STARTRK-2-Studie nicht der Fall. Darin sind tatsächlich auch in einem größeren Umfang sogar Erstlinienpatienten im metastasierten Stadium. Vielleicht könnte der Hersteller dazu noch was sagen, das noch einmal ausführen, bitte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Janke, bitte.

Frau Dr. Janke (Roche): Wir verstehen, dass dieses Kriterium nicht in den Einschlusskriterien enthalten war, sehen es aber so an, dass eine Therapieoption im Rahmen einer Phase-II-Studie mit einem experimentellen Medikament durchaus diese Abwägung widerspiegelt, denn es ist in der Regel eine komplexe Abwägung zwischen Therapien, die auch die Patientenhistorie, die Begleiterkrankung und das Nutzen-Risiko-Profil der verfügbaren Therapien repräsentiert, und dass ein Studieneinschluss in eine Phase-II-Studie auch eine individuelle Arzt-Patienten-Entscheidung ist, die diese Dinge mit berücksichtigt und nicht davon auszugehen ist, dass Ärzte bei verfügbaren Standardtherapien Patienten in experimentelle Phase-II-Studien in diesem Maße einschließen, wenn es andere sinnvolle Operationen oder Medikamente gibt, die dem entsprechen.

Des Weiteren kann ich noch ergänzen, dass die Angabe zu den Vorbehandlungen so ist, dass das ab metastasierter Erkrankung berechnet ist. So ist es auch im EPAR dargestellt. Das heißt, das ist die Anzahl der vorherigen systemischen Tumortherapien ab metastasierter Erkrankung. Es ist darauf hinzuweisen, dass die meisten Patienten die erste systemische Therapie bereits vor dem metastasierten Stadium hatten und auch da schon mit Standardsubstanzen behandelt wurden. Zudem gibt es in einigen Entitäten gar keine systemischen Standardtherapien wie beim Speicheldrüsenkarzinom, sodass es hierdurch unserer Meinung nach nachvollziehbar ist, dass Patienten im metastasierten Stadium nicht systematisch vorbehandelt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Janke. – Herr Vervölgyi, Nachfrage dazu, oder nehmen Sie das so hin?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, ich würde die Frage gerne an die hier anwesenden Kliniker weitergeben, ob sie noch etwas dazu sagen könnten und es auch so sehen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Westphalen, dann Herr Spehn.

Herr Dr. Westphalen (DPOH): Das Erste. Ich glaube, aus klinischer Sicht waren, als die Studie gelaufen ist, erste Daten dem Kliniker schon verfügbar, beispielsweise erste Abstracts, und man kannte zumindest Daten zur Effektivität. Das könnte durchaus den Einfluss in der metastasierten Situation begünstigt haben, sodass man gesagt hat, gerade bei einem Speicheldrüsenkarzinom, einer hochtoxischen Zwei- oder Dreimedikamentenkombination: Wir geben den Patienten die Chance, ein neuartiges Medikament zu bekommen, und haben dann immer noch die Möglichkeit, eben auf die systemische Chemotherapie zurückzugreifen.

Das Zweite. Vielleicht kurz zu meinem Hintergrund: Ich leite das Präzisionsonkologieprogramm am Standort. Wir wissen auch aus anderen Erkrankungen, dass zielgerichtete Substanzen, gerade die neueren, ihre größte Wirkung in der ersten oder zweiten Therapielinie entfalten. Auch das könnte, wenn ich jetzt mutmaßen darf, die Entscheidung der einschließenden Kolleginnen und Kollegen beeinflusst haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Westphalen. – Herr Dr. Spehn. – Herr Spehn, Sie müssen das Mikro einschalten.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir sind darüber auch gestolpert, dass beim Speicheldrüsenkarzinom offenbar keine systemische Therapieoption besteht, allerdings durchaus eine strahlentherapeutische Option. Bei den anderen Tumoren, bei den häufigen in dieser Studie aufgetretenen Tumoren, also bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und beim Weichteilsarkom, gibt es eben eine Reihe von etablierten, wirksamen und

lebensverlängernden Standardtherapien. Da kommt hier nicht heraus, wie weit sie damit vorbehandelt sind.

Wir haben verstanden, dass insgesamt wohl 38 Prozent der Patienten gar keine Vortherapie gehabt hatten, also auf keinen Fall in die Zulassung hineinpassen. Wir haben auch gestutzt, dass als Eingangskriterium bei den vorbehandelten Patienten nicht erforderlich war, dass die Patienten unter oder nach der Therapie progredient sind, sondern nach dem Protokoll konnten sie unter laufender Therapie oder bei einer Remission nach vorangegangener Therapie eingeschlossen werden.

Dann ist auch aufgefallen, dass ein Ansatz in dem Protokoll ist, dass eine antikörperbasierte Tumorthherapie bis vier Wochen vor der Entrectinib-Therapie zulässig war; vier Wochen mussten dazwischen sein. Nun wirken zum Beispiel Checkpoint-Inhibitoren ja doch oft noch relativ lange nach. Das heißt, dass bei diesen Patienten dann eine letztlich duale Therapie besteht. Auch da war im Protokoll nicht gefordert worden, dass die Patienten unter Nivolumab oder Pembrolizumab oder was auch immer da gegeben wurde progredient waren. Von daher ist dann auch fraglich, ob sie zu diesem Zeitpunkt wirklich schon eine Therapieindikation hatten. Wegen dieser Faktoren sehen wir die berichteten Remissionsraten und auch die PFS-Raten, die ja doch recht lang sind, jetzt noch mit Aufmerksamkeit. Das gilt nicht für das sekretorische Speicheldrüsenkarzinom, wo die Wirkung von Entrectinib sehr, sehr hoch ist und die systemischen Optionen gering sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Sonst noch jemand von den Klinikern oder vom pU? – Frau Janke.

Frau Dr. Janke (Roche): Ich würde gern noch einmal darauf hinweisen, dass die Angabe der 38 Patienten, die nicht vorbehandelt sind

(Dr. Spehn [AkdÄ]: Prozent!)

– ja, präzise –, auf die systemische Vorbehandlung ab metastasierter Erkrankung bezogen ist. Das heißt nicht, dass die Patienten überhaupt nicht vorbehandelt sind. Die Patienten sind alle vorbehandelt – Operation, Bestrahlung, Chemotherapien –; aber das ist der Anteil der Patienten, der ab metastasierter Erkrankung eine systemische Therapie erhalten hat. Hier muss man also ein bisschen differenzieren. Alle Patienten sind für ihre Krebserkrankung vorbehandelt. Der Abstand zur Antikörpertherapie ist in Protokollen so definiert, dass ein gewisser Abstand vorhanden sein muss. Die anderen – –

(Unterbrechung der Tonübertragung)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt sind wir wieder da. – Wir hatten jetzt gerade ein Problem, Frau Janke. Wir haben Sie verstanden bis zu der Aussage, dass alle natürlich vorbehandelt waren, dass es aber dann ab einem bestimmten Punkt um die Frage geht: Wer hat dann noch eine systemische Therapie erhalten oder nicht? – Also, wir hatten so etwa zwei Minuten von Ihrem Vortrag gehört. Wenn Sie da noch mal aufsetzen könnten, denn dann sind wir alle aus dem Internet herausgeflogen. – Jetzt sind Sie wieder da. Okay, Frau Janke, bitte noch mal.

Frau Dr. Janke (Roche): Ich wiederhole meine Aussage, dass die Angabe der nicht vorbehandelten Patienten sich auf die Anzahl der nicht systemisch vorbehandelten Patienten ab Diagnose der Metastasierung bezieht. Alle Patienten sind für ihre Krebserkrankung mit

Bestrahlung, Operation oder systemischer Therapie in einer adjuvanten Therapiesituation. Dabei spielen natürlich auch viele patientenindividuelle Faktoren hinein. Ebenso wird ja der Abstand zu Arzneimitteln, die vorangegangen sind, üblicherweise in Protokollen so festgelegt. Es ist also nicht davon auszugehen, dass ein Patient, der von einer Therapie profitiert, daraufhin in eine solche Studie eingeschlossen wird. Diesen Rückschluss, denke ich, kann man nicht pauschal ziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann würde ich jetzt in der normalen Frageliste weitermachen. Herr Vervölgyi wird ja nachher sicherlich noch mal das Wort bekommen. Ich habe jetzt Herrn Jantschak und dann Frau Teupen. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe doch noch eine Frage zu diesem Komplex. Wir haben jetzt gehört, dass ein relevanter Teil der Patienten eben in dieser Behandlungssituation, also der metastasierten Situation, noch nicht insbesondere medikamentös vorbehandelt war und dass es – das hat auch Herr Vervölgyi gesagt – mögliche Diskussionen gibt, inwieweit das Patientenkollektiv eben auf das Anwendungsgebiet passt. Da habe ich, bezogen auf das zugelassene Anwendungsgebiet, die Rückfrage, wie vor diesem gesamten Hintergrund die drei bullet points im zugelassenen Anwendungsgebiet auszulegen sind.

Wir haben sozusagen einen separaten bullet point für Patienten, die bisher noch keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben. Da ist meine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer, ob das Vorhandensein einer NTRK-Genfusion für sich hier laut zugelassenem Anwendungsgebiet die Behandlung impliziert oder ob alle drei bullet points als ein Komplex anzusehen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Wer möchte dazu? – Der pU. – Herr Daniels-Trautner.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche): Mit der Zulassung von Entrectinib war ja praktisch bereits ein NTRK-Inhibitor verfügbar. Es wäre wichtig gewesen, in der Fachinformation darauf hinzuweisen, dass für Patienten, die bereits mit einem NTRK-Inhibitor vorbehandelt sind, keine Zulassung besteht. Das gilt auf jeden Fall.

Herr Dr. Jantschak: Jetzt sind Sie aber nicht ganz konkret auf meine Frage eingegangen. Es stellt ja niemand infrage, dass eine Vorbehandlung mit dem Konkurrenzprodukt möglicherweise kritisch ist. Aber wir haben das zumindest bei der Diskussion um die zVT immer als eine Art Gesamtkomplex angesehen. Nun sehe ich hier diese drei bullet points, die sich ja auch beim IQWiG wiederfinden. Das heißt, ich hätte gern die Auskunft von Ihnen, ob dieser eine mittlere bullet point, also Patienten mit NTRK-Genfusion, die bisher noch keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben, für sich allein die Therapie mit Entrectinib indiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Herr Daniels-Trautner.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche): Entschuldigung, dann habe ich die Frage nicht ganz vollständig verstanden. – Das ist als Komplex zu betrachten, ja. Ich dachte, die Frage bezieht sich primär auf die Vorbehandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also kumulativ, die drei bullet points müssen gegeben sein. Okay. – Herr Jantschak, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Dr. Jantschak: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hatte sich zu diesem Komplex noch Herr Spehn gemeldet, bevor dann Frau Teupen das Wort bekommt. – Herr Dr. Spehn bitte noch mal für die AkdÄ. – Herr Spehn, Sie müssen wieder das Mikrofon anmachen.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Es ist darauf hinzuweisen, dass im Protokoll eben keine Vorbehandlung gefordert ist, bei keinem der Patienten. Und bei den drei häufigeren Entitäten – ich habe es jetzt nicht vor mir liegen – war auch ein Anteil als „nicht vorbehandelt“ klassifiziert. Also, in dieser Studie müssen schon nicht vorbehandelte Patienten gewesen sein und auf jeden Fall ein erheblicher Anteil noch weiterer Patienten, für die eine zufriedenstellende andere Therapie möglich ist. Wie gesagt, ein Progress unter einer Vortherapie war für die Studienteilnahme nicht gefordert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. Das hatten Sie ja eben schon mal gesagt, das haben Sie jetzt noch einmal ausdrücklich in den Raum gestellt. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten noch mal eine Frage. Von der Zulassung sind ja Kinder und Jugendliche ab zwölf umfasst. Jetzt haben wir ja keine Datenlage zur Nutzenbewertung. Kann man denn aus der Praxis schon irgendwelche Hinweise geben?

Vielleicht speziell an die Pädiater: Gibt es dazu schon irgendetwas zu sagen, weil sie ja eventuell besonders davon profitieren? Ich denke nur an die Osteosarkome. Vielleicht gibt es da irgendwelche Hinweise.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Ich schaue mal in Richtung Herrn van Tilburgs oder Herrn Westphalens. – Können Sie etwas dazu sagen? – Herr van Tilburg, bitte.

Herr Dr. van Tilburg (GPOH): Zu Entrectinib bei Kindern: Ich denke, das fokussiert sich auf zwei kleinere Gruppen, die infantilen Gliome und die infantilen Fibrosarkome. Beides sind sehr seltene Erkrankungen. Die hochgradigen Gliome haben momentan nicht viel mehr als Standard-of-Care-Behandlung. Man kann sie in diesem jungen Alter kaum bestrahlen. Eine medizinische Therapie wird natürlich versucht. Aber letztendlich liegt das Überleben bei etwa null Prozent. Deswegen ist ein NTRK-Inhibitor für diese Patienten schon eine mögliche Option, weil bei irgendwie zwischen 30 und 40 Prozent dieser Patienten NTRK oder ROS1 Fusionen vorliegen. Dabei wurden dann auch sehr gute Erfolge für diese Patienten gesehen, die praktisch null Optionen haben.

Für die infantilen Fibrosarkome – das ist die andere Gruppe von Patienten – ist die Situation deutlich komplizierter, weil es, wie bereits gesagt, natürlich die Option gibt zu amputieren, wenn das Sarkom an einer Extremität gelegen ist oder sonst eine Lokalisation aufweist, wo man operieren kann. Es gibt eine medizinische Behandlung in Form einer Chemotherapie. Es wird recht schwierig, wenn sie darauf nicht ansprechen oder refraktär werden. Dann ist natürlich die Abwägung: Amputiere ich einen Körperteil bei einem Kind, das noch 80 Jahre Lebenserwartung hat, oder versuche ich es erst mit Entrectinib, was sicherlich ein gutes Ansprechen zeigen wird, oder reserviere ich das für später, wenn die anderen Optionen gescheitert sind?

Also: Ja, das Medikament hat sicherlich gute Erfolge bei Kindern in den zwei größeren Entitäten gezeigt, die an und für sich sehr, sehr selten sind. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr van Tilburg. – Herr Westphalen oder Herr Wörmann, gibt es aus Ihrer Sicht noch Ergänzungen?

Herr Dr. Westphalen (DPOH): Meinerseits nicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Meinerseits auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Dann noch mal Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe die Frage an die Kliniker, wie sich das Nebenwirkungsprofil von Entrectinib darstellt, und zwar insbesondere im Vergleich zu Larotrectinib. Sie hatten ja hier in der Stellungnahme auf die 23 Prozent Knochenfrakturen bei den pädiatrischen Patienten hingewiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte?

Herr Dr. Westphalen (DPOH): Die Frage betrifft den pädiatrischen Bereich; ich bin für die Erwachsenenonkologie unterwegs. Da müsste ich an Herrn van Tilburg weitergeben. Ich glaube, es ist bei den kleinen Patientinnen- und Patientenkohorten, die wir hier haben, extrem schwierig, aus klinischer Sicht verbindlich zu sagen, wie sich das Nebenwirkungsprofil zwischen den beiden Konkurrenzprodukten darstellt. Allein schon der Versuch, einmal hochzurechnen, wie viele Patientinnen und Patienten es pro Jahr in Deutschland überhaupt gibt, die eine solche Fusion tragen, zeigt ja, wie schwierig das ist. Ich kann aus meiner klinischen Erfahrung keine Vergleichsdaten zitieren, die über Anekdotendaten hinausgehen. Das Einzige, was uns eben aufgefallen ist – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ja bitte, machen Sie fertig.

Herr Dr. Westphalen (DPOH): Nein, das war es im Prinzip schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Ich dachte, Sie hätten noch einen Satz anfügen wollen, weil Sie angehoben hatten: „Das Einzige, was uns aufgefallen ist ...“. – Herr van Tilburg zur Ergänzung, dann Herr Spehn und Herr Wörmann. – Herr van Tilburg, bitte.

Herr Dr. van Tilburg (DPOH): Entrectinib hat natürlich als bekanntes Nebenwirkungsprofil diese Knochenfrakturen auch bei Kindern. Das scheint bei Larotrectinib wirklich weniger zu sein. Wirklich konkrete Daten liegen mir dazu nicht vor. Es ist wirklich die Frage, ob das eine für die Patienten so wichtige Nebenwirkung ist, wenn man sich vor Augen führt, in welcher Situation diese Patienten – in diesem Fall Kinder – sind, weil auch das Wirkungsprofil der beiden kompetierenden Produkte vielleicht anders sein kann als jetzt hier diskutiert. Zum Beispiel wird Hirngängigkeit dahin gehend diskutiert, inwieweit es Unterschiede zwischen den beiden Produkten gibt. Zu sagen, dass das Nebenwirkungsprofil von Entrectinib mit den

bekanntesten Knochenfrakturen schlechter ist als Larotrectinib, geht mir in dem Kontext, in dem die Behandlung stattfindet, ein bisschen zu weit. Aber es ist so: Es gibt Unterschiede, und diese Unterschiede sieht man schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr van Tilburg. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Spehn, Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Ludwig. – Herr Spehn, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir haben uns die Toxizität bei Erwachsenen angesehen. Häufig sind kognitive und neurologische Beschwerden oder unerwünschte Wirkungen überwiegend Grad 2, Fatigue immerhin 5 Prozent Grad 3 bis 4.

Auffällig war die therapiebedingte Mortalität; sie betrug 7,4 Prozent – es waren acht Patienten von 108 ausgewerteten –, und auffällig war darin, dass vier Todesfälle vermutlich kardiovaskulär sind: ein Herzstillstand, zweimal Herz- und Atemstillstand – was von den beiden das erste war, ist schwer zu sagen, eher das Herz – und ein plötzlicher Tod, was eben auch für einen plötzlichen kardialen Tod spricht. Im Weiteren waren es eine Pneumonie, eine Sepsis und zwei akute respiratorische Insuffizienzen. Auch bei denen ist es möglich, dass etwas Kardiales vorausgeht. Das heißt, da besteht ein Signal auf ein kardiales, möglicherweise auch rhythmogenes Risiko. Es ist auch notiert, dass es bei 3 Prozent zu einer kongestiven Herzinsuffizienz und bei 2 Prozent zu einer QT-Verlängerung kommt. Die QT-Verlängerung wiederum prädestiniert für akute Rhythmusereignisse eben bis hin zum plötzlichen Herztod.

Zusammenfassend besteht ein Signal auch für gravierende kardiale oder kardiovaskuläre Nebenwirkungen, was es zu beachten gilt. Die QT-Eingangskontrollen – die Quotienten dürfen nicht über 450 ms liegen – reichen möglicherweise nicht. Es sollten dann vielleicht bei einigen Patienten auch mehr Kontrollen unter der Therapie laufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Spehn. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde kurz auf das zurückkommen, was Herr Westphalen sagt. Ich glaube, es ist bei der jetzigen sehr dünnen Datenlage schwierig, einen Vergleich der beiden Präparate vorzunehmen.

Wir hatten ja zwischenzeitlich nach dem Verfahren zu Larotrectinib im Frühherbst eine Umfrage gemacht, wie die Versorgung aussieht, und hatten in relativ kurzer Zeit 60 Patienten dokumentiert, die nach der Studie in der Versorgung schon Larotrectinib bekommen hatten. Unabhängig von den Daten zeigt es zum einen, dass es eben doch wohl einen Bedarf für dieses Präparat oder für diese Gruppe von Präparaten gibt; das finden wir erst mal als wichtige Bestätigung auch bezüglich der Versorgung.

Wir haben vorhin diskutiert, dass es ganz offensichtlich eine gute neurogene Wirksamkeit, eine ZNS-Wirksamkeit von Entrectinib gibt. Das passt zu den kognitiven Defiziten, die wir vorhin bei dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom diskutiert haben. Ich würde es genauso sehen wie Herr Spehn: Ich glaube, das muss registriert werden, das muss auch weiter dokumentiert werden. – Ich glaube, der Punkt, den Sie zuletzt gemacht haben, Herr Spehn, ist vielleicht wichtig: Wir müssen hier auch mit Arzneimittelinteraktionen und nicht alleine nur mit singulären Effekten des Präparates rechnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist ganz wichtig. Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Ludwig, dann Frau Janke.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich kann mich kurz fassen. Ich wollte auch darauf hinweisen, dass es ja ein CYP3A4-Inhibitor ist, der natürlich sehr zu Interaktionen prädestiniert. Die klaren Hinweise in der Fachinformation bezüglich QT-Zeitverlängerung sind schon wichtig. Wir wissen, dass alle Dreier- bzw. Vierer-Inhibitoren eine Vielzahl von Interaktionen implizieren.

Ich habe aber trotzdem jetzt noch eine ganz kurze Frage an den Hersteller und vielleicht an den Pädiater, der sich dazu geäußert hat. Es gibt jetzt durchaus Daten auch bei High-Grad-Glioma im pädiatrischen Alter, die interessanterweise sogar synergistische Wirkungen zwischen Strahlentherapie, intrathekaler Therapie und Entrectinib oder anderen Kinase-Inhibitoren zeigen. Meine Frage ist, wie weit es inzwischen Kenntnisse dazu gibt, dass das möglicherweise synergistische Wirksamkeiten sind, auch vor dem Hintergrund, dass in diesem Kollektiv, das wir jetzt zu beurteilen hatten, Leute vorab bestrahlt wurden und der Zeitraum zwischen Beendigung der Bestrahlung und Gabe von Entrectinib nicht so ganz klar ersichtlich war. Das heißt: Wie lange war dieser Zeitraum? Ist auszuschließen, dass die Bestrahlung einen Effekt hat, oder ist es nur Entrectinib? – Das würde mich noch interessieren, ebenso Interaktionspotenziale, gar keine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Frau Janke hatte sich ohnehin gemeldet. Ich weiß nicht, ob sie das auch auf dem Schirm hat. – Frau Janke, bitte.

Frau Dr. Janke (Roche): Ich versuche, alle Fragen zu beantworten, die jetzt hier gestellt wurden. – Zur Verträglichkeit von Entrectinib wollte ich kurz darauf hinweisen, dass keine QTc-Zeit-Verlängerungen in der NTRK-Kohorte aufgetreten sind. Es sind in geringem Maße in der ROS1-Kohorte QTc-Zeit-Verlängerungen aufgetreten. Zudem weise ich darauf hin, dass die Herzinsuffizienzen, die aufgetreten sind, zu 100 Prozent reversibel waren und nur ein Patient die Therapie aufgrund dieses unerwünschten Ereignisses abgebrochen hat. Des Weiteren sind alle Todesfälle, die berichtet wurden, solche, die nicht primär durch das Fortschreiten der Erkrankung definiert waren, und sie wurden somit als nicht therapieassoziiert gewertet. Von den acht Todesfällen wurden zwei von den Investigatoren als möglicherweise therapieassoziiert gewertet, die anderen nicht. – Das waren die Punkte zur Verträglichkeit.

Außerdem war jetzt noch nach der Bestrahlung bei den ZNS-Metastasen gefragt worden. Hierbei ist es so, dass eine Bestrahlung von ZNS-Metastasen im Protokoll erlaubt war, die 7 oder 14 Tage vorher vorbei sein musste. Im EPAR der EMA sehen Sie die Daten für Patienten, die entweder innerhalb von zwei Monaten oder vor zwei Monaten oder aber gar nicht bestrahlt wurden. In den Ansprechraten bei ZNS-Metastasen sehen wir keinen Unterschied bei den messbaren Erkrankungen, auch wenn die Daten natürlich in der ohnehin schon kleinen Patientengruppe natürlich noch einmal sehr wenige sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Janke. – Herr Spehn, bitte. – Okay, hat sich erledigt, Herr Spehn. – Weitere Fragen? – Niemand mehr? – Herr Jantschak, dann Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die vorliegenden Daten stammen ja von einem Datenschnitt von Oktober 2018, sind also nun auch schon etwa zwei Jahre alt. Sind weitere Datenschnitte in der Studie geplant? Gegebenenfalls ist die Frage, wann das sein wird. Und ich habe es so verstanden, dass in die Studie noch weitere Patienten rekrutiert werden. Das heißt: Wie viele Patienten sind zurzeit in der Studie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Hoffmann.

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Herr Jantschak, das ist richtig. Die Studie rekrutiert weiter für NTRK, und es ist auch eine Auflage, die uns die EMA mit auf den Weg gegeben hat, hier weitere Patienten zu rekrutieren. Diese Auflage ist eingegrenzt auf 2027; spätestens dann müssen wir wieder Daten einreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hoffmann. – Herr Jantschak, okay?

Herr Dr. Jantschak: Also, 2027 ist erst der nächste Schnitt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): 2027, ja.

Herr Dr. Jantschak: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die 2027 hatten wir eben auch; beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom hatten wir auch die 2027. Deshalb kommt sie mir bekannt vor.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber das war eine randomisierte Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay, alles klar. – Zweimal 2027, eben 2027, jetzt 2027. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich hätte noch eine Frage ebenfalls an den pharmazeutischen Unternehmer zu den vorliegenden Daten und auch zum Vergleich, den Sie nachgeliefert haben. Sie haben es weder im Dossier noch jetzt mit der Stellungnahme umfassend entitätsspezifisch aufgearbeitet; Sie haben in beiden Fällen nur die Daten genommen, wo jeweils über zehn Patienten für eine Entität eingeschlossen wurden. Das mag natürlich auch in dem eher geringen Patientenkollektiv insgesamt für NTRK in dieser Studie begründet sein. Das sind ja jetzt 108; das ist ungefähr die Hälfte dessen, was wir bei Larotrectinib Anfang letzten Jahres gesehen haben.

Den Vergleich zur Flatiron-Health-Datenbank haben Sie auch nicht entitätsspezifisch aufbereitet, obwohl eigentlich, glaube ich, aus dem letzten Verfahren klar war, wie wichtig das ist. – Vielleicht könnten Sie da noch einmal etwas zu den Beweggründen sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer möchte? – Herr Fecker, bitte. – Herr Fecker, wir hören Sie nicht.

Herr Fecker (Roche): Entschuldigung, ich hatte gerade Probleme. – Zu Ihrer ersten Frage. Wir hatten im Dossier alle Entitäten mit mehr als zehn Patienten dargestellt. Wir haben uns, um eine gewisse Aussagesicherheit zu gewährleisten, für die zehn Patienten entschieden.

Zu Ihrem zweiten Punkt, zu unserem Vergleich gegenüber der Flatiron-Kohorte, muss ich sagen: Uns lagen die Daten nicht rechtzeitig vor, um sie ins Dossier zu packen. Wir sehen es auf jeden Fall wie Sie, dass es notwendig ist, Ihnen auch einen solchen Vergleich darzustellen. Es ist auch der erste Vergleich mit NTRK-positiven Patienten, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten haben. Deswegen haben wir den Vergleich in unsere Stellungnahme hineingepackt. Ich kann auch noch ganz kurz die Ergebnisse für Sie erläutern. Wir kamen zu einer Hazard Ratio von 0,44 und hatten im Entrectinibarm ein 14 Monate längeres Überleben, verglichen mit den Patienten, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht muss man der Vollständigkeit halber sagen, dass es bei diesem Vergleich zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Datensätzen gekommen ist. Ich glaube, diese Information fehlte jetzt hier noch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Das sehe ich nicht. – Doch, Herr Wörmann noch einmal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß nicht, ob das jetzt passt, aber ich finde es ein bisschen ärgerlich, wie das hier vonseiten des pU gehandhabt wird. Es wäre schon wichtig gewesen, solche Daten vorher zu haben, um auch mal vergleichen und selbst validieren zu können. Es ist ja schon schwierig insgesamt in dem ganzen Konstrukt hier, wenn wir individuelle Vergleiche machen. Aber wenn so relevante Daten aus Datenbanken hier präsentiert werden, fände ich es schon gut, wenn sie sehr transparent gemacht worden wären. – Entschuldigung für die Schimpferei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Okay, keine weiteren Fragen mehr. – Frau Janke noch einmal.

Frau Dr. Janke (Roche): Ich wollte kurz erwähnen, dass uns zur Einreichung des Dossiers diese Daten nicht vorlagen; sonst hätten wir sie selbstverständlich gerne schon im Dossier dargestellt. Die klinischen Verlaufsdaten dieser Patienten aus der Flatiron-Datenbank gehen bis Ende Juni 2020. Es war uns nicht möglich, diese Daten vorher einzureichen; wir halten es dennoch für wichtig und möchten hier betonen, dass wir diese Daten erarbeitet haben und eingereicht haben, um vergleichende Evidenz darzulegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Janke. – Dann sehe ich erneut keine Wortmeldung. – Ich nehme an, das macht auch wieder Herr Daniels-Trautner; dann würde ich Ihnen das Wort zur abschließenden Würdigung der letzten 55 Minuten geben. – Bitte schön, Herr Daniels-Trautner.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche): Vielen herzlichen Dank, auch noch mal für die intensive Diskussion. Wir haben einige Punkte besprochen; das war insbesondere die zVT und hierbei die Berücksichtigung der bestverfügbaren oder antineoplastischen Therapie, unabhängig davon, wie die zVT dann betitelt ist. Wir haben über die STARTRK-2-Studie gesprochen, auch über die Definition des Anwendungsgebietes, die Verträglichkeit von Entrectinib und zuletzt noch über den indirekten Vergleich, den wir auch aus unserer Sicht gerne schon im Dossier gezeigt hätten. Das konnten wir leider nicht machen und haben es deshalb in die Stellungnahme getan; denn wir wollten es auf jeden Fall ins Verfahren einbringen, als es uns dann vorlag.

Wir haben hier auf jeden Fall – das ist, glaube ich, aus der Diskussion klar geworden – eine für die Nutzenbewertung besondere Herausforderung, insbesondere angesichts der extremen Seltenheit der Erkrankung und natürlich auch aufgrund der Neuheit des Entitäten-übergreifenden Anwendungsgebietes. Ich kann sagen: Mit Blick auf die Zukunft freuen wir uns da sehr über die Weiterführung des schon in vielen Runden stattgehabten Dialogs, um hier Lösungskonzepte zu finden.

Die Patienten im Anwendungsgebiet, über die wir heute gesprochen haben, leiden an einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung, eben mit NTRK-Genfusion, und haben keine zufriedenstellende Therapieoption mehr zur Verfügung. Mit Entrectinib steht jetzt ein neues Arzneimittel zur Verfügung, das auf den onkogenen Treiber abzielt. In der STARTRK-2-Studie haben wir bei 60 Prozent der Patienten ein Ansprechen festgestellt, und das Ansprechen hielt im Median über ein Jahr lang an.

Wir haben gerade auch noch einmal über den indirekten Vergleich gesprochen. Hier hatten wir bei Patienten mit patientenindividueller Therapie ein Gesamtüberleben von knapp sieben Monaten gesehen, bei Entrectinib knapp 21 Monate, sodass wir gesamthaft schlussfolgern, dass wir hier einen Zusatznutzen für Entrectinib in der Therapie von Patienten mit NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren haben. – Vielen herzlichen Dank, alles Gute und allen eine gute Gesundheit, gerade auch in der jetzigen Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung und die guten Wünsche, die wir natürlich erwidern. Damit ist diese Anhörung geschlossen.

Wir werden selbstverständlich in die Entscheidungsfindung einbeziehen, was jetzt hier diskutiert worden ist. Ich bedanke mich insbesondere bei den Klinikern und bei den Vertretern des pU, die jetzt die Fragen beantwortet haben, und wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke, dass Sie bei uns waren.

Schluss der Anhörung: 14:57 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-148-z Entrectinib

Stand: Juli 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Entrectinib

zur Behandlung von soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.¹</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Recherche und Informationssynthese erscheint nicht sinnvoll.¹</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen: – Larotrectinib, Beschluss vom 2. April 2020 <i>Eine darüberhinausgehende Informationssynthese erscheint nicht sinnvoll.¹</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Recherche und Informationssynthese erscheint nicht sinnvoll.¹</i>

¹ Neben Larotrectinib (VITRAKVI) gibt es bislang keine spezifischen, für die Behandlung von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion zugelassenen Arzneimittel oder andere diesbezüglich spezifische Behandlungsoptionen. Angesichts der vorliegenden Besonderheit eines Tumor-agnostischen Anwendungsgebietes könnten weitere, bzw. theoretisch sämtliche, zur Behandlung von lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren zugelassene Arzneimittel oder nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen für die Recherche und Informationssynthese berücksichtigt werden. Ein solches Vorgehen erscheint nicht sinnvoll, weshalb keine weitergehende Recherche und Informationssynthese vorgenommen worden ist.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Entrectinib L01XE56 Rozlytrek	<p><u>zu prüfendes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet,</p> <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 - für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen
Larotrectinib L01XE53 VITRAKVI	<p>VITRAKVI als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion angewendet,</p> <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 - für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen