

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)

Vom 18. Februar 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Entrectinib (Rozlytrek) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
	2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	9
	2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	10
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
	2.4 Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die nicht mit ROS1-Inhibitoren vorbehandelt wurden

- Crizotinib

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

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. Da das ROS1-positive, nicht-kleinzellige Lungenkarzinom in der Regel keine aktivierenden EGFR-Mutationen oder und eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweist, wurden EGFR-spezifische Therapieoptionen sowie Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Bislang stehen mit Entrectinib und Crizotinib die einzigen Arzneimittel zur Verfügung, die explizit zur Behandlung des ROS1-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen sind. Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Einschränkungen hinsichtlich EGRF-Mutation und Histologie sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, Erlotinib, Lorlatinib, Nintedanib, Atezolizumab, Bevacizumab, Nivolumab, Durvalumab, Pembrolizumab und Ramucirumab.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Die Durchführung einer Operation oder Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.

zu 3.

Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Brigatinib: Beschluss vom 15.10.2020
- Atezolizumab: Beschlüsse vom 02.04.2020
- Lorlatinib: Beschluss vom 22.11.2019
- Pembrolizumab: Beschluss vom 19.09.2019
- Brigatinib: Beschluss vom 04.07.2019
- Durvalumab: Beschluss vom 04.04.2019
- Alectinib: Beschluss vom 21.06.2018
- Alectinib: Beschluss vom 19.10.2017
- Atezolizumab: Beschluss vom 16.03.2018

- Ceritinib: Beschluss vom 01.02.2018
- Dabrafenib: Beschluss vom 19.10.2017
- Trametinib: Beschluss vom 19.10.2017
- Pembrolizumab: Beschluss vom 03.08.2017
- Ceritinib: Beschluss vom 16.03.2017
- Crizotinib: Beschluss vom 16.06.2016
- Crizotinib: Beschluss vom 16.03.2017
- Pembrolizumab: Beschluss vom 02.02.2017
- Crizotinib: Beschluss vom 15.12.2016
- Nivolumab: Beschluss vom 20.10.2016
- Ramucirumab: Beschluss vom 01.09.2016
- Nintedanib: Beschluss vom 18.06.2015

Richtlinien:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

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.

In relevanten Leitlinien wird für Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC einhellig Crizotinib als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Crizotinib ist neben Entrectinib das einzige Arzneimittel, das explizit zur Behandlung des ROS1-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen ist. Die Evidenz für Crizotinib in der vorliegenden Therapiesituation ist jedoch limitiert und beruht auf den Ergebnissen nicht-vergleichender Studien.

In der Nutzenbewertung konnte für Crizotinib zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms für nicht-vorbehandelte Patienten kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 16. März 2017), da in der Gesamtschau keine Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Für die anderen im Anwendungsgebiet grundsätzlich zugelassenen Arzneimittel ist die Evidenz bezüglich des ROS1-positiven NSCLC ebenfalls limitiert und die entsprechenden Behandlungsoptionen werden in Leitlinien nicht bzw. weniger stark empfohlen.

Auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen, die den Stellenwert von Crizotinib in der Versorgung bestätigen, hat der G-BA daher für nicht mit ROS1-Inhibitor-vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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 Crizotinib 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. Zudem stellt der pharmazeutische Unternehmer die 1-armigen Entrectinib-Studien STARTRK-1, ALKA-372-001 und STARTRK-NG ergänzend dar.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Crizotinib stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Daten von Crizotinib-behandelten Patienten aus der US-amerikanischen Krebsdatenbank Flatiron-Health dar. Zudem schließt der pharmazeutische Unternehmer die 1-armige Studie EUCROSS ein.

In seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer zudem erneut Analysen zum indirekten Vergleich von Entrectinib gegenüber Crizotinib ein. Hierbei stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie STARTRK-2 vom jüngsten Datenschnitt dar.

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 ROS1-positiven NSCLC heran, die noch keinen ROS1-Inhibitor erhalten haben.

Zum Datenschnitt vom 31.10.18 wurden 180 Patienten mit ROS-1-positiven NSCLC in die Studie STARTRK-2 eingeschlossen und mit Entrectinib behandelt.

Datenschnitte und Auswertungspopulationen der STARTRK-2

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Studie STARTRK-2 verschiedene Datenschnitte und Auswertungspopulationen vor. Dabei zieht der pharmazeutische Unternehmer die beiden Auswertungspopulationen ROS1 EE (ROS1 Wirksamkeitsset; ROS1 Efficacy evaluable) und ROS1 SE (ROS1 Verträglichkeitsset; ROS1 Safety evaluable) für die Nutzenbewertung heran. Die Auswertungspopulation ROS1 EE verwendet der pharmazeutische Unternehmer für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 01.05.2019: N = 78, bzw. N = 145; siehe unten). Die Auswertungspopulation ROS1 SE

verwendet der pharmazeutische Unternehmer für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 31.10.2018: N = 180).

Für den Datenschnitt vom 01.05.2019 liegen im Dossier zwei Auswertungspopulationen in Abhängigkeit vom Enrollment cut-off date (ECOD) vor.

Die Aufnahme der Patienten in die 1. Auswertungspopulation erfolgte bis zum ECOD 30.11.2017 (ROS EE N = 78). Die Aufnahme der Patienten in die 2. Auswertungspopulation erfolgte bis zum 31.10.2018 (ROS EE N = 145)

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seiner schriftlichen Stellungnahme klargestellt, dass in den Auswertungspopulationen zu den Endpunkten alle bis zum jeweiligen ECOD eingeschlossenen Patienten enthalten sind, unabhängig davon, ob die Patienten auf die Behandlung mit Entrectinib ansprachen, die Studie abbrachen, progredient waren oder verstarben. Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Ausschluss von Patienten, die erst nach dem ECOD eingeschlossen wurden, mit einer ausreichenden Nachbeobachtungszeit für die Analyse des primären Endpunkts objektive Ansprechrates. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer mit den mit der Stellungnahme eingereichten Angaben zum Patientenfluss zum Datenschnitt vom 01.05.2019 (ECOD 31.10.2018) die Ausschlussgründe zur Bildung der Auswertungspopulationen mit entsprechenden Angaben zur Anzahl der hierdurch ausgeschlossenen Patienten dargelegt. Mit den mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Informationen ist die Zusammensetzung der Auswertungspopulation somit hinreichend nachvollziehbar. Dennoch ist anzumerken, dass unabhängig davon, ob die Einschränkung der Auswertungspopulation für den primären Endpunkt angemessen ist, der Ausschluss von Patienten für andere Endpunkte wie beispielsweise das Gesamtüberleben nicht sachgerecht ist.

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

Zudem wird vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ergänzend eine gepoolte Analyse der Auswertungspopulationen ROS1 EE (1. Auswertungspopulation; N = 78) bzw. ROS1 SE (N = 180) der Studie STARTRK-2 und einzelnen weiteren erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten ROS1-positiven, ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der Phase I-Studien STARTRK-1 und ALKA372-001, dargestellt. In die gepoolte Analyse gingen Patienten ein, die eine Dosierung von ≥ 600 mg Entrectinib erhalten haben. Vor diesem Hintergrund werden die gepoolten Analysen nicht weiter betrachtet, da unklar ist, ob in diese Analyse auch Patienten eingeschlossen wurden, 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 die zweckmäßige Vergleichstherapie Crizotinib stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Daten von Crizotinib-behandelten Patienten aus der US-amerikanischen Krebsdatenbank Flatiron-Health dar. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Zudem schließt der pharmazeutische Unternehmer die multizentrische, 1-armige Phase II-Studie EUCROSS ein. Für die Studienpopulation der EUCROSS Studie liegen ausschließlich aggregierte Daten vor. In die Studie wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ROS1-positivem NSCLC eingeschlossen und mit Crizotinib behandelt. Eine Vorbehandlung mit ALK- oder ROS1-Inhibitoren war nicht erlaubt.

Für den indirekten Vergleich von Entrectinib gegenüber Crizotinib stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie STARTRK-2 zum Datenschnitt vom 01.05.19 (ECOD 30.11.17; N = 78) den Daten der Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank (N = 69) mittels Propensity-Score-Analyse bzw. den Analysen der Studie EUCROSS (N = 30) mit der

Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Methode gegenüber. Im Dossier werden hierbei jeweils ausschließlich Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben und PFS dargestellt.

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Entrectinib zieht der pharmazeutische Unternehmer zu den Endpunkten Gesamtüberleben und PFS primär die Ergebnisse aus dem Vergleich gegenüber der Flatiron-Health-Datenbank heran. Für weitere Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden im Dossier ausschließlich die Ergebnisse der Studie STARTRK-2 dargestellt, ohne einen Vergleich gegenüber Crizotinib vorzunehmen. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen führt der pharmazeutische Unternehmer einen deskriptiven Vergleich gegenüber Crizotinib für ausgewählte UEs durch.

In seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer zudem erneut Analysen zum indirekten Vergleich von Entrectinib gegenüber Crizotinib ein. Hierbei stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie STARTRK-2 zum jüngsten Datenschnitt vom 01.05.2019 (ECOD 31.10.18; N = 145) den Daten der Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank (N = 69) mittels Propensity-Score-Analyse bzw. den Analysen der Studie EUCROSS (N = 30) mit der Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Methode gegenüber. Der pharmazeutische Unternehmer stellt hierbei jeweils ausschließlich Daten zu dem Endpunkt Gesamtüberleben dar.

Bewertung

Bei dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren handelt es sich um die zweite Bewertung eines Wirkstoffes zum ROS1-positiven, fortgeschrittenen NSCLC.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, die zuvor noch keinen ROS-1 Inhibitor erhalten haben, vor.

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 Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Entrectinib vorgelegt, jedoch ausschließlich einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Endpunkt Gesamtüberleben vorgenommen.

Bei den im Dossier sowie in der schriftlichen Stellungnahme dargestellten indirekten Vergleichen zum Endpunkt Gesamtüberleben handelt es sich jeweils um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Somit sind die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Für die vorgelegten indirekten Vergleiche sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten. Dass eine systematische Verzerrung der Ergebnisse vorliegen könnte, zeigt sich vor dem Hintergrund, dass sich die Überlebenszeitanalysen von den Crizotinib-behandelten Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank und der Studie EUCROSS deutlich unterscheiden.

Zudem ist die Übertragbarkeit der Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund struktureller Unterschiede der Gesundheitssysteme fraglich und wurde auch von Seiten der Stellungnehmer thematisiert.

Fazit

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, die zuvor noch keinen ROS-1 Inhibitor erhalten haben, vor.

Der pharmazeutische Unternehmer nimmt ausschließlich einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die vorgelegten indirekten Vergleiche sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten.

Zudem ist eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des vorliegenden indirekten Vergleichs nicht möglich.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben, nicht belegt ist.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Entrectinib im Anwendungsgebiet ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Nur für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt für die vorliegende Bewertung aus der Studie STARTRK-2 Daten aus dem indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Therapie Crizotinib vor. Weitere Endpunkte zu den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen werden nicht oder nur deskriptiv im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer plant eine offene randomisierte kontrollierte Phase-3-Studie mit Crizotinib als Komparator.

Vor diesem Hintergrund, dass vergleichende Daten für Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im Anwendungsgebiet ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom vorliegen.

Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus der Studie MO41552 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 31.12.2027 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse der für das 4. Quartal des Jahres 2027 erwarteten Analysen zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der im April 2021 beginnenden Studie MO41552 vorgelegt werden.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Entrectinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung

für das Arzneimittel Entrectinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist. Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Entrectinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist.

2.1.5 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 bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Crizotinib vom G-BA bestimmt.

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.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben, nicht belegt ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der pharmazeutische Unternehmer geht von einer Spanne von 462-1274 GKV-versicherter Patienten in der Zielpopulation aus.

Über folgende Rechenschritte wird die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation hergeleitet:

1) Die Anzahl der neu erkrankten Patienten mit Lungenkarzinom liegt ungefähr bei 61.408 Patienten (25.411 Frauen und 35.998 Männer) für das Betrachtungsjahr 2020.

2) Der Anteil der Frauen mit NSCLC liegt ungefähr bei 75,2 % – 78,2 %. Der Anteil der Männer mit NSCLC liegt bei ungefähr 79,8 % – 82,5 %.

3a) Davon befinden sich ungefähr 60,2 % – 66,5 % Frauen und 60,2 % – 64,2 % Männer im Stadium IIIB / IV bei Erstdiagnose.

3b) Der Anteil von Patienten mit NSCLC, die in einem früheren Stadium (I bis IIIA) diagnostiziert wurden und im Krankheitsverlauf ins Stadium IV progredieren liegt bei ungefähr 14,0 % - 15,8 %.

4) Bezogen auf die Summe der Patientenanteile von 3a und 3b haben 1,5 % – 3,7 % der Patienten ein ROS1-positives fortgeschrittenes NSCLC im Stadium IIIB / IV.

5) Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils der Patienten in Höhe von 87,7 % befindet sich ungefähr eine Anzahl von 462 bis 1274 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier erscheint insgesamt plausibel, ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Insgesamt ist für die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patienten von einer potenziellen Unterschätzung auszugehen.

Dies liegt darin begründet, dass durch das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers diejenigen Patienten vernachlässigt werden, die bereits im Vorjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, aber vor dem Betrachtungsjahr 2020 keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

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: 15. 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 Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Ein validierter Test ist für die Auswahl der Patienten mit ROS1-positivem NSCLC erforderlich. Ein ROS1-positiver Status muss vor Einleitung der Therapie mit Entrectinib 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 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.

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Crizotinib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Entrectinib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	365	1095 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Crizotinib	250 mg	500 mg	2 x 250 mg	365	730 x 250 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Crizotinib 250 mg	60 HKP	5.425,95 €	1,77 €	0,00 €	5.424,18 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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.

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 12. November 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die Arbeitsgruppe § 35a hat in ihrer Sitzung am 17. Juni 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 28. Januar 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	12. November 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Juni 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