



IQWiG-Berichte – Nr. 1003

**Entrectinib  
(NSCLC) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A20-75  
Version: 1.0  
Stand: 27.11.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Entrectinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

28.08.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-75

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Virginia Seiffart
- Gertrud Egger
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Lisa Junge
- Judith Kratel
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Entrectinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02183870, NCT02568267

**Keywords:** Entrectinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02183870, NCT02568267

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz .....	10
2.3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz .....	17
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>20</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>20</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>21</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>21</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	21
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	21
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>26</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	26
3.2.2 Verbrauch .....	26
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	26
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	27
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	27
3.2.6 Versorgungsanteile .....	27
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>28</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>28</b>

<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>28</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>29</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>30</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>37</b>
<b>Anhang A – Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....</b>		<b>41</b>
<b>Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>		<b>46</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Entrectinib.....	3
Tabelle 3: Vom pU im Dossier vorgelegte Datenschnitte und Auswertungspopulationen der Studie STARTRK-2 .....	4
Tabelle 4: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 5: Fragestellung der Nutzenbewertung von Entrectinib.....	9
Tabelle 6: Vom pU im Dossier vorgelegte Datenschnitte und Auswertungspopulationen der Studie STARTRK-2 .....	12
Tabelle 7: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	20
Tabelle 8: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	28
Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	29
Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient und pro Jahr .....	30
Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	41
Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – weitere Untersuchungen .....	45

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	22

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
ALK	anaplastische Lymphomkinase
CCOD	Clinical cut-off Date
ECOD	Enrollment cut-off Date
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EE	Efficacy evaluable
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European public Assessment Report
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog
MAIC	Matching adjusted indirect Comparison
NDA	New Drug Approval
NSCLC	Non small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
NTRK	neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-ros Oncogene 1
SE	Safety evaluable
SGB	Sozialgesetzbuch
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control



## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Entrectinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.08.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu Modul 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Entrectinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.08.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im Vergleich mit Crizotinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit C-ros-Oncogene-1(ROS1)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Entrectinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben <sup>b</sup>	Crizotinib
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: C-ros Oncogene 1	

Der pU benennt Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### Ergebnisse

Der pU hat keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche zum Vergleich von Entrectinib mit Crizotinib identifiziert. Er hat daher Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorgelegt.

### Vom pU vorgelegte Evidenz zu Entrectinib

Zu Entrectinib schließt der pU die noch laufende, nicht kontrollierte, prospektive Phase-II-Basket-Studie STARTRK-2 ein, in die tumorhistologieunabhängig erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor und einer Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase(NTRK)1/2/3-, ROS1- oder Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-Genumlagerung eingeschlossen wurden. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtet der pU die Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben (nachfolgend als ROS1-Population bezeichnet). Für diese Teilpopulation zieht der pU getrennt nach Nutzen- und Schadenendpunkten unterschiedliche Auswertungspopulationen heran, wobei die Anzahl der berücksichtigten Patientinnen und Patienten variiert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Vom pU im Dossier vorgelegte Datenschnitte und Auswertungspopulationen der Studie STARTRK-2 (mehrsseitige Tabelle)

Datenschnitt <sup>a</sup> (Bezeichnung des pU) <sup>b</sup>	Zeitpunkt, bis zu dem Patientinnen und Patienten in der Auswertungspopulation berücksichtigt wurden (ECOD)	Auswertungspopulation <sup>c</sup>	
		ROS1 EE <sup>d</sup> N	ROS1 SE <sup>e</sup> N
31.05.2018 (NDA)	30.04.2017 <sup>f</sup>	37	105 <sup>g</sup>
<b>31.10.2018</b> (EMA-Verträglichkeit)	31.10.2018	–	<b>180</b>
01.05.2019 (EMA-ROS1-Wirksamkeit)	30.11.2017	78 (Auswertungspopulation 1 <sup>b</sup> )	–
<b>01.05.2019</b> (EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit)	31.10.2018	<b>145<sup>i</sup></b> (Auswertungspopulation 2)	–

- a. vom pU als CCOD bezeichnet  
b. Bezeichnung des pU für die Datenschnitte; da jedoch derselbe Datenschnitt unterschiedliche Bezeichnungen haben kann, ist davon auszugehen, dass vielmehr die Auswertungspopulationen, die sich in Abhängigkeit von Datenschnitt, ECOD und betrachteter Population ergeben, gemeint sind; vom pU für die Nutzenbewertung als relevant erachtete Auswertungspopulationen sind **fett** markiert  
c. gemäß pU Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem ROS1-Inhibitor-naivem NSCLC; vom pU für die Nutzenbewertung als relevant erachtete Auswertungspopulationen sind **fett** markiert  
d. Patientinnen und Patienten mit messbarer Erkrankung nach RECIST Version 1.1 nach BICR zu Studienbeginn mit gemäß pU  $\geq 12$  Monaten Follow-up nach Feststellung des 1. Ansprechens; zur Bildung dieser Population wurden weitere Kriterien (Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor, ECOG-PS  $> 2$  und ROS1-Biomarker unzulässig) angewendet, für die unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten ausschließlich hierdurch von der Analysepopulation ausgeschlossen wurden; vom pU für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorie Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität verwendet  
e. Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis Entrectinib erhalten haben; vom pU für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen verwendet  
f. Angabe des pU im Dossier: 30.11.2017; aus dem EPAR geht hervor, dass die Aufnahme der Patientinnen und Patienten in die Auswertung lediglich bis zum 30.04.2017 erfolgte  
g. unklar, ob für diese Auswertungspopulation ein Follow-up von  $\geq 12$  Monaten berücksichtigt wurde

Tabelle 3: Vom pU im Dossier vorgelegte Datenschnitte und Auswertungspopulationen der Studie STARTRK-2 (mehreseitige Tabelle)

Datenschnitt <sup>a</sup> (Bezeichnung des pU) <sup>b</sup>	Zeitpunkt, bis zu dem Patientinnen und Patienten in der Auswertungspopulation berücksichtigt wurden (ECOD)	Auswertungspopulation <sup>c</sup>	
		ROS1 EE <sup>d</sup> N	ROS1 SE <sup>e</sup> N
<p>h: die Auswertungspopulation 1 zieht der pU für den Vergleich gegenüber Crizotinib heran            i. gemäß EPAR wurden bei dieser Auswertung Patientinnen und Patienten mit einem Follow-up von <math>\geq 6</math> Monaten nach Feststellung des 1. Ansprechens berücksichtigt</p> <p>BICR: unabhängiges zentrales Reviewkomitee; CCOD: Clinical cut-off Date; ECOD: Enrollment cut-off Date; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: European Medicines Agency; EPAR: European public Assessment Report; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse; NDA: New Drug Approval; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RECIST: Response Evaluation Criteria in solid Tumors; ROS1: C-ros Oncogene 1; ROS1 EE: ROS1 Wirksamkeitsset (Efficacy evaluable); ROS1 SE: ROS1 Verträglichkeitsset (Safety evaluable); ZNS: zentrales Nervensystem</p>			

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz zu Crizotinib***

Zu Crizotinib zieht der pU patientenindividuelle Daten von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ROS1-positivem NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden, aus einer US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) heran. Dabei handelt es sich aufgrund des nicht interventionellen Designs um eine retrospektive Kohortenstudie. Daneben schließt der pU zu Crizotinib zusätzlich die 1-armige Studie EUCROSS ein. Für die Studienpopulation der EUCROSS liegen ausschließlich aggregierte Daten vor. In die Studie EUCROSS 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.

### ***Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien***

Für den Vergleich von Entrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib stellt der pU für die ROS1-Population der Studie STARTRK-2 die Ergebnisse der Auswertungspopulation 1 zum Datenschnitt vom 01.05.2019 (EMA-ROS1-Wirksamkeit, N = 78, siehe Tabelle 3) den Ergebnissen der Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank (N = 69) mittels Propensity-Score-Analyse bzw. den Ergebnissen der Studie EUCROSS (N = 30) mit der Matching-adjusted-indirect-comparison(MAIC)-Methode gegenüber. Der pU stellt für beide Vergleiche ausschließlich Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben und PFS im Dossier dar.

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Entrectinib zieht der pU 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 zieht der pU ausschließlich die Ergebnisse der Studie STARTRK-2 heran, ohne einen Vergleich gegenüber Crizotinib vorzunehmen. Für Endpunkte zur Verträglichkeit gibt der pU an, einen „naiven Vergleich“ von Entrectinib gegenüber Crizotinib durchzuführen. Er

stellt allerdings das beobachtete Verträglichkeitsprofil von Entrectinib in der Studie STARTRK-2 allgemeinen Angaben zu Crizotinib nur für ausgewählte UEs gegenüber.

### ***Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz***

Die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib nicht geeignet.

### ***Auswertungspopulationen der Studie STARTRK-2 nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet***

Wie oben beschrieben, legt der pU verschiedene Auswertungspopulationen für die Nutzen- und Schadenendpunkte vor (siehe Tabelle 3). Die Anzahl der darin berücksichtigten Patientinnen und Patienten variiert darüber hinaus je nach Datenschnitt und Zeitpunkt, bis zu dem Patientinnen und Patienten in der Auswertungspopulation berücksichtigt wurden (ECOD). Insgesamt ist die genaue Zusammensetzung der vom pU gebildeten Auswertungspopulationen anhand der Angaben des pU im Dossier nicht nachvollziehbar, u. a. auch weil sich die vom pU im Dossier dargestellte Abbildung zum Patientenfluss auf den Datenschnitt vom 31.05.2018 (NDA) und die gepoolten Auswertungspopulationen der Studien STARTRK-2, STARTRK-1 und ALKA-372-001 bezieht. Insbesondere für die aktuellsten Auswertungspopulationen für die Nutzenendpunkte (Auswertungspopulation 2, Datenschnitt vom 01.05.2019) und für die Schadenendpunkte (Datenschnitt vom 31.10.2018) wäre eine entsprechende Abbildung zum Patientenfluss sinnvoll und notwendig, um die Bildung der entsprechenden Auswertungspopulationen nachzuvollziehen. Diese legt der pU im Dossier allerdings nicht vor.

Zudem schränkt der pU die ROS1-Population für Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Auswertungspopulation ROS1 EE) auf Patientinnen und Patienten mit  $\geq 12$  Monate Follow-up nach Feststellung des 1. Ansprechens ein. Aus dem EPAR geht hervor, dass für die grundsätzlich relevante Auswertungspopulation 2 ein Follow-up von  $\geq 6$  Monaten nach Feststellung des 1. Ansprechens und nicht wie vom pU in Modul 4 A angegeben von  $\geq 12$  Monaten nach Feststellung des 1. Ansprechens berücksichtigt wurde. Die alleinige Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einem Follow-up-Zeitraum von  $\geq 6$  Monaten nach dem 1. Ansprechen ist insofern nicht adäquat, als dadurch Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen in der Auswertungspopulation nicht berücksichtigt würden. Informationen darüber, ob und wenn ja, wie viele Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen in dieser Auswertungspopulation nicht berücksichtigt wurden, liegen nicht vor.

Darüber hinaus ist unklar, welche Auswirkungen die Einschränkung der Patientenpopulation durch die Festlegung auf eine Dauer des Follow-ups auf die Ergebnisse der Auswertungen für die Nutzenendpunkte hat, da keine Informationen dazu vorliegen, welche Patientinnen und Patienten durch dieses Kriterium nicht in der Auswertungspopulation berücksichtigt wurden. Dieses Vorgehen bedeutet, dass vorliegende Erhebungen von Patientinnen und Patienten, die noch kein entsprechendes Follow-up nach 1. Ansprechen hatten bzw. kein Ansprechen gezeigt

haben, unberücksichtigt bleiben und beispielsweise hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben aufgetretene Todesfälle unter diesen Patientinnen und Patienten in die Auswertung nicht eingehen. Der pU äußert sich dazu im Dossier nicht.

Neben dem Ausschlusskriterium  $< 6$  bzw.  $< 12$  Monate Follow-up nach Feststellung des 1. Ansprechens wird die Population ROS1 EE auch durch weitere Ausschlusskriterien (Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor, ECOG-PS  $> 2$  und ROS1-Biomarker unzulässig) eingeschränkt. Die vom pU angewendeten Ausschlusskriterien und damit die Zusammensetzung der Auswertungspopulation ROS1 EE sind jedoch anhand der Angaben des pU im Dossier nicht nachvollziehbar (siehe oben).

*Vom pU vorgelegte Vergleiche nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet*

Für den Vergleich von Entrectinib mit Crizotinib stellt der pU für die ROS1-Population die Ergebnisse der Auswertungspopulation 1 der Studie STARTRK-2 den Ergebnissen der Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank bzw. den Ergebnissen der Studie EUCROSS für Crizotinib ausschließlich zu den Endpunkten Gesamtüberleben und PFS gegenüber.

Beide vom pU vorgelegten Vergleiche sind neben den beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Einschränkung der Patientenpopulation der Studie STARTRK-2 aus den folgenden Gründen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet:

- Es ist unklar, warum der pU für beide Vergleiche gegenüber Crizotinib die Auswertungspopulation 1 zum Datenschnitt vom 01.05.2019 der Studie STARTRK-2 heranzieht und nicht die größere Auswertungspopulation (Auswertungspopulation 2 zum Datenschnitt vom 01.05.2019), da in die Auswertungspopulation 2 im Vergleich zur Auswertungspopulation 1 nahezu doppelt so viele Patientinnen und Patienten eingehen.
- Es liegen keine Informationen dazu vor, ob der pU bei der Auswahl der Patientinnen und Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank die bei der Auswertungspopulation 1 der Studie STARTRK-2 gewählte Follow-up-Zeit von  $\geq 12$  Monaten nach Feststellung des 1. Ansprechens berücksichtigt hat bzw. ob er diese bei der Auswahl hätte berücksichtigen können. Bei der Studie EUCROSS wurde die bei der STARTRK-2 gewählte Follow-up-Zeit von  $\geq 12$  Monaten nach Feststellung des 1. Ansprechens nicht berücksichtigt, da für diese Studie keine Daten zu einer entsprechenden Auswertungspopulation vorliegen.
- Bei beiden vom pU vorgelegten Vergleichen zum Gesamtüberleben handelt es sich jeweils um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Auch wenn jeweils eine Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren in der Auswertung vorgenommen wurde, sind die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Für beide vom pU vorgelegten Vergleiche zum Gesamtüberleben 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 auch daran, dass sich die Überlebenszeitanalysen von Patientinnen und Patienten unter Crizotinib aus der Flatiron-Health-Datenbank und der Studie EUCROSS deutlich unterscheiden.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Entrectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Entrectinib.

Tabelle 4: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben <sup>b</sup>	Crizotinib	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im Vergleich mit Crizotinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit C-ros-Oncogene-1(ROS1)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

Tabelle 5 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 5: Fragestellung der Nutzenbewertung von Entrectinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben <sup>b</sup>	Crizotinib
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: C-ros Oncogene 1	

Der pU benennt Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Entrectinib (Stand zum 24.06.2020)
- bibliografische Recherche zu Entrectinib (letzte Suche am 04.06.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Entrectinib (letzte Suche am 24.06.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Entrectinib (letzte Suche am 24.06.2020)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.06.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 24.06.2020)

- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 24.06.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Entrectinib (letzte Suche am 08.09.2020)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.09.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum direkten oder zum indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib.

Da der pU keine RCTs für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche identifiziert, führt er eine Recherche nach weiteren Untersuchungen durch und legt Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU wurden keine zusätzlichen, potenziell relevanten weiteren Untersuchungen zu Entrectinib identifiziert. Bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für Crizotinib wurden weitere potenziell relevante Studien zu Crizotinib als die vom pU in seine Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien eingeschlossenen und in Abschnitt 2.3.1 beschriebenen Studien identifiziert (siehe Abschnitt 2.3.2).

Die vom pU vorgelegten Daten sind allerdings insgesamt nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Entrectinib im Vergleich zu Crizotinib abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

### **2.3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz**

Zu Entrectinib schließt der pU die nicht kontrollierte, prospektive Phase-II-Basket-Studie STARTRK-2 [2-6] ein und zieht die Teilpopulation erwachsener Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben (nachfolgend als ROS1-Population bezeichnet), heran. Die 1-armigen Entrectinib-Studien STARTRK-1 [7], ALKA-372-001 [7] und STARTRK-NG [8] stellt der pU in Modul 4 A ergänzend dar.

Zu Crizotinib zieht der pU Daten aus einer US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) heran. Dabei handelt es sich aufgrund des nicht interventionellen Designs um eine nicht vergleichende retrospektive Kohortenstudie. Daneben schließt der pU zu Crizotinib zusätzlich die 1-armige Studie EUCROSS [9-13] ein.

## **Evidenz zu Entrectinib**

### ***Studie STARTRK-2***

Die Studie STARTRK-2 ist eine noch laufende, nicht kontrollierte, offene und multizentrische Studie. Im Rahmen eines Basket-Designs wurden tumorhistologieunabhängig erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor und einer Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase(NTRK)1/2/3-, ROS1- oder Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-Genumlagerung eingeschlossen (weitere Treibermutationen z. B. im Epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor[EGFR]- oder Kirsten-Rat-Sarcoma-viral-Oncogene-Homolog[KRAS]-Gen durften nicht vorliegen). Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)  $\leq 2$  und eine Lebenserwartung von mindestens 4 Wochen haben. Hinsichtlich der Anzahl der vorherigen Therapielinien gab es in der Studie keine Einschränkung, jedoch durften die Patientinnen und Patienten mit entsprechender Genumlagerung, mit Ausnahme von Patientinnen und Patienten mit NSCLC, zuvor jeweils nicht mit Tyrosin-Rezeptor-Kinase-, ROS1- bzw. ALK-Inhibitoren behandelt worden sein. Zudem musste eine messbare Erkrankung nach Response Evaluation Criteria in solid Tumors (RECIST) vorliegen. Patientinnen und Patienten mit nicht messbaren Tumorkläsionen (aber klinisch beurteilbarer Erkrankung) konnten allerdings als "nicht-auswertbar für den primären Endpunkt" eingeschlossen werden.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtet der pU die Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben (ROS1-Population). Für diese Teilpopulation zieht der pU getrennt nach Nutzen- und Schadenendpunkten unterschiedliche Auswertungspopulationen heran, wobei die Anzahl der berücksichtigten Patientinnen und Patienten variiert (siehe Tabelle 6).

Entrectinib wurde entsprechend der Fachinformation verabreicht [14]. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, oder Rücknahme der Einwilligungserklärung mit Entrectinib behandelt. Eine Behandlung über den Progress hinaus war möglich, wenn nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand.

Primärer Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechrate. Sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie finden sich in Anhang A.

### ***Datenschnitte und Auswertungspopulationen***

Der pU legt in Modul 4 A für die Studie STARTRK-2 verschiedene Datenschnitte (Clinical cut-off Date [CCOD] 31.05.2018, 31.10.2018 und 01.05.2019) und Auswertungspopulationen für die ROS1-Population getrennt nach Nutzenendpunkten (ROS1 Efficacy evaluable [EE]) und Schadenendpunkten (ROS1 Safety evaluable [SE]) vor (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Vom pU im Dossier vorgelegte Datenschnitte und Auswertungspopulationen der Studie STARTRK-2

Datenschnitt <sup>a</sup> (Bezeichnung des pU) <sup>b</sup>	Zeitpunkt, bis zu dem Patientinnen und Patienten in der Auswertungspopulation berücksichtigt wurden (ECOD)	Auswertungspopulation <sup>c</sup>	
		ROS1 EE <sup>d</sup> N	ROS1 SE <sup>e</sup> N
31.05.2018 (NDA)	30.04.2017 <sup>f</sup>	37	105 <sup>g</sup>
<b>31.10.2018</b> (EMA-Verträglichkeit)	31.10.2018	–	<b>180</b>
01.05.2019 (EMA-ROS1-Wirksamkeit)	30.11.2017	78 (Auswertungspopulation 1 <sup>h</sup> )	–
<b>01.05.2019</b> (EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit)	31.10.2018	<b>145<sup>i</sup></b> (Auswertungspopulation 2)	–

a. vom pU als CCOD bezeichnet  
 b. Bezeichnung des pU für die Datenschnitte; da jedoch derselbe Datenschnitt unterschiedliche Bezeichnungen haben kann, ist davon auszugehen, dass vielmehr die Auswertungspopulationen, die sich in Abhängigkeit von Datenschnitt, ECOD und betrachteter Population ergeben, gemeint sind; vom pU für die Nutzenbewertung als relevant erachteten Auswertungspopulationen sind **fett** markiert  
 c. gemäß pU Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem ROS1-Inhibitor-naivem NSCLC; vom pU für die Nutzenbewertung als relevant erachtete Auswertungspopulationen sind fett markiert  
 d. Patientinnen und Patienten mit messbarer Erkrankung nach RECIST Version 1.1 nach BICR zu Studienbeginn mit gemäß pU  $\geq 12$  Monaten Follow-up nach Feststellung des 1. Ansprechens; zur Bildung dieser Population wurden weitere Kriterien (Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor, ECOG-PS > 2 und ROS1-Biomarker unzulässig) angewendet, für die unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten ausschließlich hierdurch von der Analysepopulation ausgeschlossen wurden; vom pU für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorie Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität verwendet  
 e. Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis Entrectinib erhalten haben; vom pU für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen verwendet  
 f. Angabe des pU im Dossier: 30.11.2017; aus dem EPAR [15] geht hervor, dass die Aufnahme der Patientinnen und Patienten in die Auswertung lediglich bis zum 30.04.2017 erfolgte  
 g. unklar, ob für diese Auswertungspopulation ein Follow-up von  $\geq 12$  Monaten berücksichtigt wurde (siehe Fließtext)  
 h. die Auswertungspopulation 1 zieht der pU für den Vergleich gegenüber Crizotinib heran  
 i. gemäß EPAR [15] wurden bei dieser Auswertung Patientinnen und Patienten mit einem Follow-up von  $\geq 6$  Monaten nach Feststellung des 1. Ansprechens berücksichtigt

BICR: unabhängiges zentrales Reviewkomitee; CCOD: Clinical cut-off Date; ECOD: Enrollment cut-off Date; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: European Medicines Agency; EPAR: European public Assessment Report; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse; NDA: New Drug Approval; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RECIST: Response Evaluation Criteria in solid Tumors; ROS1: C-ros Oncogene 1; ROS1 EE: ROS1 Wirksamkeitsset (Efficacy evaluable); ROS1 SE: ROS1 Verträglichkeitsset (Safety evaluable); ZNS: zentrales Nervensystem

Auswertungspopulationen

- ROS1 EE: Der pU definiert diese Population als Patientinnen und Patienten mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST nach einem verblindeten, unabhängigen zentralen

Review zu Studienbeginn mit  $\geq 12$  Monaten Follow-up nach Feststellung des 1. Ansprechens. Aufgrund der identischen Patientenzahlen lässt sich schließen, dass es sich gemäß European public Assessment Report (EPAR) [15] bei der vom pU in Modul 4 A vorgelegten Auswertungspopulation 2 (siehe Tabelle 6) zum Datenschnitt vom 01.05.2019 allerdings um Patientinnen und Patienten mit  $\geq 6$  Monaten Follow-up nach Feststellung des 1. Ansprechens handelt. Für die vorliegende Bewertung wird von der im EPAR genannten Definition ausgegangen.

Wie der pU das Kriterium „ $\geq 6$  bzw.  $\geq 12$  Monate Follow-up nach Feststellung des ersten Ansprechens“ operationalisiert, geht aus dem Dossier nicht eindeutig hervor. Im Folgenden wird davon ausgegangen, dass nur diejenigen Patientinnen und Patienten in der Auswertungspopulation ROS1 EE berücksichtigt wurden, die bis zum Enrollment cut-off Date [ECOD] des jeweiligen Datenschnitts (siehe Tabelle 6) in die Studie eingeschlossen wurden und danach mindestens ein bestätigtes Tumoransprechen mit  $\geq 6$  bzw.  $\geq 12$  Monate Follow-up hatten.

Zur Bildung der Auswertungspopulation wurden darüber hinaus weitere Kriterien (Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor, ECOG-PS  $> 2$  und ROS1-Biomarker unzulässig) angewendet, für die unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten ausschließlich hierdurch von der Analysepopulation ausgeschlossen wurden.

Die Auswertungspopulation ROS1 EE verwendet der pU für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für Patientinnen und Patienten mit messbaren Läsionen des zentralen Nervensystems (vom pU als ROS1 EE-ZNS-RECIST-Population bezeichnet) legt der pU eine separate Auswertung für die intrakranielle objektive Ansprechrage vor.

- ROS1 SE: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis Entrectinib erhalten haben. Diese Auswertungspopulation verwendet der pU für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

#### Datenschnitte und Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten in den Auswertungspopulationen

- Datenschnitt vom 31.05.2018 (CCOD): Dieser Datenschnitt wird vom pU im Dossier als New-Drug-Approval(NDA)-Datenschnitt bezeichnet. Gemäß den Angaben des pU in Modul 4 A wurden die Patientinnen und Patienten bis zum ECOD 30.11.2017 in die Auswertungspopulation eingeschlossen. Gemäß den Angaben im EPAR [15] wurden die Patientinnen und Patienten allerdings lediglich bis zum ECOD 30.04.2017 in die Auswertungspopulation aufgenommen. Auswertungen liegen für die Populationen ROS1 EE (N = 37) und ROS1 EE-ZNS-RECIST (N = 17) vor.

Für die Population ROS1 SE zu diesem Datenschnitt (N = 105) geht aus den Angaben des pU im Dossier jedoch nicht hervor, ob analog zum Datenschnitt, den der pU als European-Medicines-Agency(EMA)-Verträglichkeit bezeichnet (siehe Tabelle 6), alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis Entrectinib erhalten haben, in die

Analyse eingehen oder ob bei den in die Analyse eingehenden Patientinnen und Patienten ein Follow-up von  $\geq 12$  Monaten nach 1. Dosis berücksichtigt wurde.

- Datenschnitt vom 31.10.2018 (CCOD): Dieser Datenschnitt wird vom pU im Dossier als EMA-Verträglichkeitsdatenschnitt bezeichnet und wurde von der EMA gefordert. Auswertungen liegen für die Population ROS1 SE (N = 180) vor. Das ECOD entspricht dem CCOD.
- Datenschnitt vom 01.05.2019 (CCOD): Für diesen Datenschnitt, der ebenfalls von der EMA gefordert wurde, liegen im Dossier 2 Auswertungspopulationen in Abhängigkeit vom ECOD vor.
  - Auswertungspopulation 1: Diese Auswertungspopulation wird vom pU im Dossier als EMA-ROS1-Wirksamkeitsdatenschnitt bezeichnet. Die Aufnahme der Patientinnen und Patienten in die Auswertungspopulation erfolgte bis zum ECOD 30.11.2017. Auswertungen liegen für die Populationen ROS1 EE (N = 78) und ROS1 EE-ZNS-RECIST (N = 31) vor.
  - Auswertungspopulation 2: Diese Auswertungspopulation wird vom pU im Dossier als EMA-D194-ROS1-Wirksamkeitsdatenschnitt bezeichnet. Die Aufnahme der Patientinnen und Patienten in die Auswertungspopulation erfolgte bis zum ECOD 31.10.2018. Auswertungen liegen für die Populationen ROS1 EE (N = 145) und ROS1 EE-ZNS-RECIST (N = 43) vor.

Für die Schadenendpunkte betrachtet der pU den Datenschnitt vom 31.10.2018 (EMA-Verträglichkeit) als relevant für die Nutzenbewertung. Für die Nutzenendpunkte betrachtet der pU die Auswertungspopulation 2 zum Datenschnitt vom 01.05.2019 als relevanteste Auswertung, da diese als letzte von der EMA gefordert worden sei und die Studie STARTRK-2 weiterhin rekrutiere. Zudem enthalte die Auswertung die meisten Informationen. Für den Vergleich gegenüber Crizotinib zieht der pU hingegen die Auswertungspopulation 1 zum Datenschnitt vom 01.05.2019 heran (siehe Abschnitt 2.3.2). Eine Begründung für dieses Vorgehen liefert der pU nicht.

Der pU stellt in Modul 4 A für die Auswertungspopulation 2 (EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit) Ergebnisse zu allen verfügbaren Endpunkten dar. Zusätzlich stellt er die Ergebnisse der Auswertungspopulation 1 (EMA-ROS1-Wirksamkeit) und die Ergebnisse für den Datenschnitt vom 31.05.2018 (NDA) ergänzend dar.

#### ***Weitere vom pU vorgelegte Daten zu Entrectinib***

Der pU stellt in Modul 4 A Anhang 4-G neben den Auswertungen zur Studie STARTRK-2 ergänzend gepoolte Analysen der STARTRK-2 mit einzelnen Patientinnen und Patienten aus den Studien STARTRK-1, ALKA-372-001 und STARTRK-NG dar. Bei allen 3 Studien handelt es sich um 1-armige Dosisfindungsstudien für Entrectinib.

In die Studien STARTRK-1 und ALKA-372-001 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor und einer NTRK1/2/3-, ROS1- oder ALK-Genumlagerung eingeschlossen und in verschiedenen Dosierungen mit Entrectinib behandelt. Die gepoolten Analysen der Studien STARTRK-2, STARTRK-1 und ALKA-372-001 für Nutzenendpunkte umfassen 94 Patientinnen und Patienten (gepoolte ROS1 EE) und für Schadenendpunkte 210 Patientinnen und Patienten (gepoolte ROS1 SE). Aus der STARTRK-2 wurde dabei für die Nutzenendpunkte der Datenschnitt vom 01.05.2019 (Auswertungspopulation 1, EMA-ROS1-Wirksamkeit, N = 78) und für die Schadenendpunkte der Datenschnitt vom 31.10.2018 (EMA-Verträglichkeit, N = 180) verwendet. Aus den Studien STARTRK-1 und ALKA-372-001 wurde für beide Analysen der Datenschnitt vom 31.05.2018 (NDA) herangezogen. Es gingen Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, ROS1-Inhibitor-naivem NSCLC in die gepoolte Analyse ein, die eine Dosierung von  $\geq 600$  mg Entrectinib erhalten haben. Die gepoolten Analysen werden nicht weiter betrachtet, da unklar ist, ob in diese Analyse auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die eine nicht zulassungskonforme Dosierung  $> 600$  mg erhalten haben.

In die Studie STARTRK-NG wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren oder primären Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS-Tumore) eingeschlossen. Da pädiatrische Patientinnen und Patienten nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet von Entrectinib umfasst sind [14], wird die Studie nicht weiter betrachtet.

### **Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib**

#### ***Flatiron-Health-Datenbank***

Die Flatiron-Health-Datenbank umfasst Behandlungsdaten von ca. 160 000 Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs aus 265 onkologischen Kliniken in den USA. Für den Vergleich mit Entrectinib wurden patientenindividuelle Daten zum Gesamtüberleben und zum progressionsfreien Überleben (PFS) von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ROS1-positivem NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden (N = 69), herangezogen (weitere Treibermutationen wie ALK, EGFR oder KRAS durften nicht vorliegen). Um in die Analyse einzugehen, sollten die Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS  $\leq 2$  haben, wobei auch Patientinnen und Patienten, deren ECOG-PS  $\leq 30$  Tage vor der 1. Behandlung mit Crizotinib unbekannt war, eingeschlossen wurden [15,16]. Die Diagnose der Erkrankung war zwischen dem 01.01.2011 und dem 30.06.2018 erfolgt und die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Angabe des pU im Dossier bis zum Behandlungsende, zum Tod oder zur letzten bekannten Aktivität beobachtet. Dabei ist davon auszugehen, dass die Dauer der geplanten Nachbeobachtung endpunktspezifisch erfolgte. Hinsichtlich der Anzahl der vorherigen Therapielinien gab es keine Einschränkung, eine Vorbehandlung mit Crizotinib war jedoch nicht erlaubt [16]. Genaue Angaben zur Dosierung von Crizotinib bei den in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten liegen nicht vor.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie finden sich in Anhang A.

### ***Studie EUCROSS***

Die Studie EUCROSS ist eine 1-armige Studie, in die Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ROS1-positivem NSCLC eingeschlossen und mit Crizotinib behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten mussten einen ECOG-PS  $\leq 2$  und eine Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen haben. Hinsichtlich der Anzahl der vorherigen Therapielinien gab es keine Einschränkung, eine Vorbehandlung mit ALK- oder ROS1-Inhibitoren war jedoch nicht erlaubt. Zudem musste eine messbare Erkrankung nach RECIST vorliegen. Für die Studienpopulation der EUCROSS liegen ausschließlich aggregierte Daten vor.

In die Studie wurden 34 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Behandlung mit Crizotinib erfolgte entsprechend der Fachinformation [17].

Primärer Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechrates. Sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie finden sich in Anhang A.

### ***Kommentar zur Vollständigkeit des Studienpools zu Crizotinib***

In Übereinstimmung mit dem pU wurden durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib die Studien METROS [18], PROFILE1001 [19], AcSé [20] und NCT01945021 [21] als potenziell relevant identifiziert. Der pU schließt sie allerdings nicht in die Nutzenbewertung ein. In alle Studien wurden Erwachsene mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben, eingeschlossen. Der pU begründet den Ausschluss der Studien damit, dass Abweichungen bezüglich wichtiger klinischer Charakteristika und prognostischer Faktoren im Vergleich zur Entrectinib-Studie STARTRK-2 vorliegen würden: keine Angabe des Anteils von Hirnmetastasen (Studie PROFILE1001), 29 % der Patientinnen und Patienten seien mit EGFR-Inhibitoren vorbehandelt (Studie AcSé), rein asiatische Population (Studie NCT01945021) und die ROS1-Patientinnen und Patienten seien nur mit Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) getestet und nicht mittels Sequenzierung bestätigt worden (Studie METROS). Diese Abweichungen würden die Studien für einen Vergleich ungeeignet machen.

Die Begründungen des pU sind für einen Studienausschluss allein nicht ausreichend. So ist z. B. der Ausschluss der Studie METROS allein basierend auf der verwendeten Testmethode FISH nicht sachgerecht, da auch in der vom pU für den Vergleich von Entrectinib mit Crizotinib herangezogenen Flatiron-Health-Datenbank die Testung der Patientinnen und Patienten mittels FISH erfolgen konnte (siehe Tabelle 11). Die fehlende Berücksichtigung dieser potenziell relevanten Studien durch den pU bleibt für die vorliegende Bewertung jedoch jeweils ohne



Konsequenz, da sich durch die Berücksichtigung der in diesen Studien vorliegenden Daten die Gesamtaussage zum Zusatznutzen nicht verändern würde.

### **Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien**

Für den Vergleich von Entrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib stellt der pU für die ROS1-Population der Studie STARTRK-2 die Ergebnisse der Auswertungspopulation 1 zum Datenschnitt vom 01.05.2019 (EMA-ROS1-Wirksamkeit, N = 78) den Ergebnissen der Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank (N = 69) bzw. den Ergebnissen der Studie EUCROSS (N = 30) gegenüber.

Für den auf patientenindividuellen Daten basierenden Vergleich der ROS1-Population der Studie STARTRK-2 gegenüber der Flatiron-Health-Datenbank führt der pU eine Propensity-Score-Analyse mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) durch. Die aggregierten Daten der Studie EUCROSS stellt der pU den auf patientenindividuellen Daten basierenden Ergebnissen der ROS1-Population der Studie STARTRK-2 in einem Vergleich mit der Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Methode gegenüber. Der pU stellt für beide Vergleiche ausschließlich Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben und PFS im Dossier dar.

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Entrectinib zieht der pU zu den Endpunkten Gesamtüberleben und PFS primär die Ergebnisse aus dem Vergleich gegenüber der Flatiron-Health-Datenbank heran. Er begründet dieses Vorgehen damit, dass der Vergleich von Entrectinib gegenüber Crizotinib auf Basis von patientenindividuellen Daten die bestmögliche klinische Evidenz darstelle und der Vergleich unter Verwendung der MAIC-Methode ein höheres Verzerrungspotenzial verglichen mit dem unter Verwendung der Propensity-Score-Methode habe. Als Sensitivitätsanalyse stellt der pU für beide Vergleiche zusätzlich die Ergebnisse eines Vergleichs der Arme ohne Adjustierung dar. Für weitere Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zieht der pU ausschließlich die Ergebnisse der Studie STARTRK-2 heran, ohne einen Vergleich gegenüber Crizotinib vorzunehmen. Für Endpunkte zur Verträglichkeit gibt der pU an, einen „naiven Vergleich“ von Entrectinib gegenüber Crizotinib durchzuführen. Er stellt allerdings das beobachtete Verträglichkeitsprofil von Entrectinib in der Studie STARTRK-2 allgemeinen Angaben zu Crizotinib nur für ausgewählte UEs gegenüber. Insgesamt leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Entrectinib ab.

### **2.3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz**

Die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

### **Auswertungspopulationen der Studie STARTRK-2 nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet**

Wie in Abschnitt 2.3.1. beschrieben, legt der pU verschiedene Auswertungspopulationen für die Nutzen- und Schadenendpunkte vor. Die Anzahl der darin berücksichtigten Patientinnen und Patienten variiert darüber hinaus je nach Datenschnitt und Zeitpunkt, bis zu dem Patientinnen und Patienten in der Auswertungspopulation berücksichtigt wurden (ECOD). Insgesamt ist die genaue Zusammensetzung der vom pU gebildeten Auswertungspopulationen anhand der Angaben des pU im Dossier nicht nachvollziehbar, u. a. auch weil sich die vom pU im Dossier dargestellte Abbildung zum Patientenfluss auf den Datenschnitt vom 31.05.2018 (NDA) und die gepoolten Auswertungspopulationen der Studien STARTRK-2, STARTRK-1 und ALKA-372-001 bezieht. Insbesondere für die aktuellsten Auswertungspopulationen für die Nutzenendpunkte (Auswertungspopulation 2, Datenschnitt vom 01.05.2019) und für die Schadenendpunkte (Datenschnitt vom 31.10.2018) wäre eine entsprechende Abbildung zum Patientenfluss sinnvoll und notwendig, um die Bildung der entsprechenden Auswertungspopulationen nachzuvollziehen. Diese legt der pU im Dossier allerdings nicht vor.

Zudem schränkt der pU – wie in Abschnitt 2.3.1 dargelegt – die Patientenpopulation mit ROS1-positivem NSCLC der Studie STARTRK-2 für Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Auswertungspopulation ROS1 EE), nicht jedoch für Auswertungen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen (Auswertungspopulation ROS1 SE) auf Patientinnen und Patienten mit  $\geq 12$  Monate Follow-up nach Feststellung des 1. Ansprechens ein. Aus dem EPAR [15] geht hervor, dass für die grundsätzlich relevante Auswertungspopulation 2 ein Follow-up von  $\geq 6$  Monaten nach Feststellung des 1. Ansprechens und nicht wie vom pU in Modul 4 A angegeben von  $\geq 12$  Monaten nach Feststellung des 1. Ansprechens berücksichtigt wurde. Die alleinige Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einem Follow-up-Zeitraum von  $\geq 6$  Monaten nach dem 1. Ansprechen ist insofern nicht adäquat, als dadurch Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen in der Auswertungspopulation nicht berücksichtigt würden, was relevante Auswirkungen auf die Ergebnisse haben kann. Informationen darüber, ob und wenn ja, wie viele Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen in dieser Auswertungspopulation nicht berücksichtigt wurden, liegen nicht vor.

Darüber hinaus ist unklar, welche Auswirkungen die Einschränkung der Patientenpopulation durch die Festlegung auf eine Mindestdauer des Follow-ups auf die Ergebnisse der Auswertungen für die Nutzenendpunkte hat, da keine Informationen dazu vorliegen, welche Patientinnen und Patienten durch dieses Kriterium nicht in der Auswertungspopulation berücksichtigt wurden. Dieses Vorgehen bedeutet, dass vorliegende Erhebungen von Patientinnen und Patienten, die noch kein entsprechendes Follow-up nach 1. Ansprechen hatten bzw. noch kein Ansprechen gezeigt haben, unberücksichtigt bleiben und beispielsweise hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben aufgetretene Todesfälle unter diesen Patientinnen und Patienten in die Auswertung nicht eingehen. Der pU äußert sich dazu im Dossier nicht.

Neben dem Ausschlusskriterium  $< 6$  bzw.  $< 12$  Monate Follow-up nach Feststellung des 1. Ansprechens wird die Auswertungspopulation ROS1 EE auch durch weitere Ausschlusskriterien (Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor, ECOG-PS  $> 2$  und ROS1-Biomarker unzulässig) eingeschränkt. Die vom pU angewendeten Ausschlusskriterien und damit die Zusammensetzung der Auswertungspopulation ROS1 EE sind jedoch anhand der Angaben des pU im Dossier nicht nachvollziehbar (siehe oben).

### **Vom pU vorgelegte Vergleiche nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet**

Wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben, stellt der pU für den Vergleich von Entrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib für Erwachsene mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben, die Ergebnisse der Auswertungspopulation 1 zum Datenschnitt vom 01.05.2019 der Studie STARTRK-2 den Ergebnissen der Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank bzw. den Ergebnissen der Studie EUCROSS für Crizotinib jeweils ausschließlich zu den Endpunkten Gesamtüberleben und PFS gegenüber. Für die Ableitung des Zusatznutzens von Entrectinib zieht der pU zu den Endpunkten Gesamtüberleben und PFS primär die Ergebnisse aus dem Vergleich gegenüber der Flatiron-Health-Datenbank heran.

Beide vom pU vorgelegten Vergleiche sind aus den folgenden Gründen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet:

Zusätzlich zu den beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Einschränkung der Patientenpopulation der Studie STARTRK-2 (siehe oben), ist unklar, warum der pU für beide Vergleiche gegenüber Crizotinib die Auswertungspopulation 1 der Studie STARTRK-2 (N = 78) heranzieht und nicht die größere Auswertungspopulation (Auswertungspopulation 2 zum Datenschnitt vom 01.05.2019, N = 145), da in die Auswertungspopulation 2 im Vergleich zur Auswertungspopulation 1 nahezu doppelt so viele Patientinnen und Patienten eingehen. Der pU gibt im Dossier zwar an, dass er die Auswertungspopulation 2 als die relevanteste Auswertungspopulation betrachtet, begründet jedoch sein Vorgehen, für beide Vergleiche die Auswertungspopulation 1 der Studie STARTRK-2 heranzuziehen, im Dossier nicht.

Es liegen zudem keine Informationen dazu vor, ob der pU bei der Auswahl der Patientinnen und Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank die bei der Auswertungspopulation 1 der Studie STARTRK-2 gewählte Follow-up-Zeit von  $\geq 12$  Monaten nach Feststellung des 1. Ansprechens berücksichtigt hat bzw. ob er diese bei der Auswahl hätte berücksichtigen können. Bei der Studie EUCROSS wurde die bei der STARTRK-2 gewählte Follow-up-Zeit von  $\geq 12$  Monaten nach Feststellung des 1. Ansprechens nicht berücksichtigt, da für diese Studie keine Daten zu einer entsprechenden Auswertungspopulation vorliegen.

Unabhängig davon handelt es sich jeweils um Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Auch wenn jeweils eine Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmotifikatoren oder prognostischer Faktoren in der Auswertung vorgenommen wurde, sind die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet,

sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Für beide vom pU vorgelegten Vergleiche zum Gesamtüberleben 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 auch daran, dass sich die Überlebenszeitanalysen von Patientinnen und Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank und der Studie EUCROSS deutlich unterscheiden. So haben die Patientinnen und Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank eine deutlich schlechtere Prognose unter Crizotinib als Patientinnen und Patienten, die in der Studie EUCROSS mit Crizotinib behandelt wurden.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Entrectinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib dar.

Tabelle 7: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben <sup>b</sup>	Crizotinib	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Studie STARTRK-2 sowie des Vergleichs 1-armiger Studien (primär auf Basis des Vergleichs STARTRK-2 vs. Flatiron-Health-Datenbank) zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Tumorsprechen (PFS und intrakranielles Ansprechen) für Entrectinib einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Entrectinib [14]. Demnach wird Entrectinib als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit fortgeschrittenem NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 7. Auflage [22].

Seitens des G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.

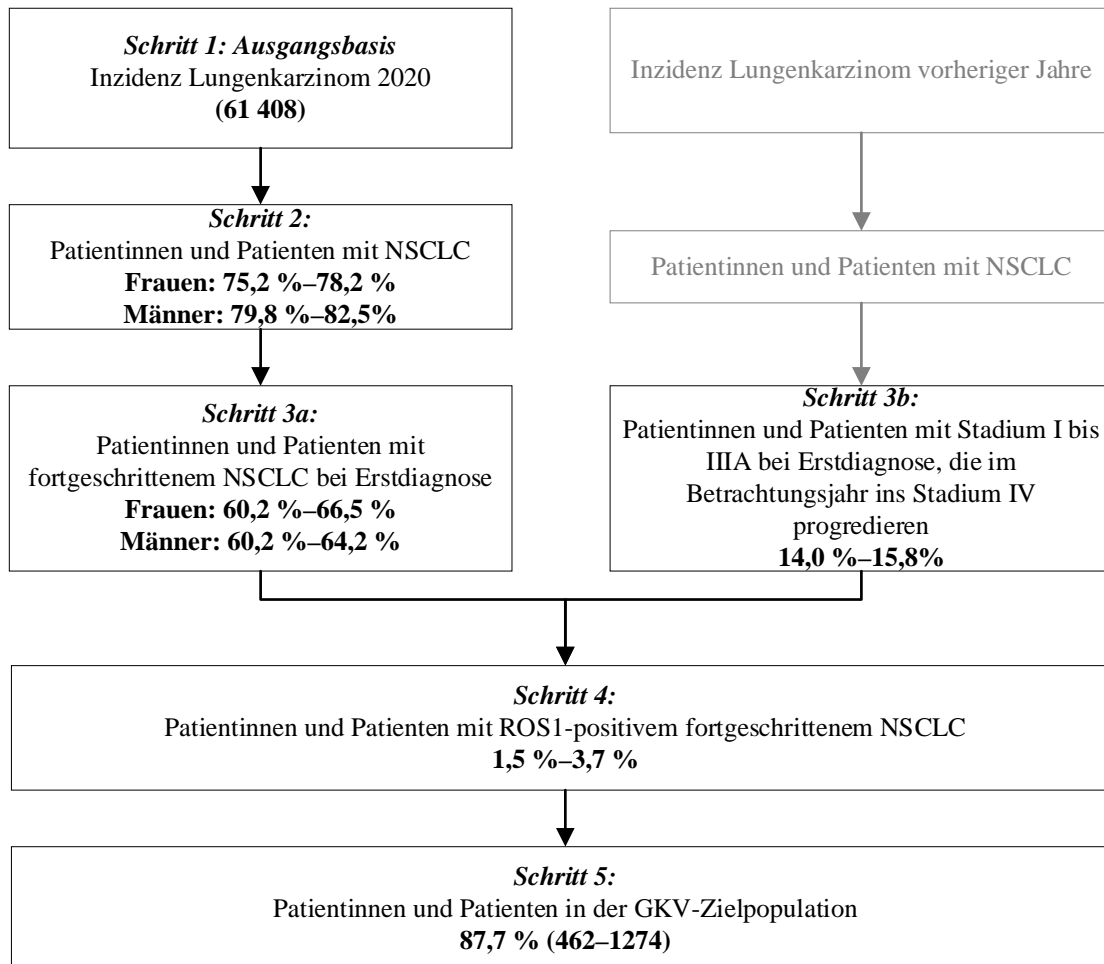
##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Als prinzipielle Behandlungsziele beschreibt der pU u. a. die Reduktion tumorbedingter Symptome sowie die Verlängerung des Ansprechens und die daraus resultierende Verlängerung der Zeit bis zum Progress.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Dabei berechnet der pU sowohl die aus seiner Sicht plausibelste Anzahl als auch eine Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Im Folgenden wird ausschließlich die Herleitung der Spanne beschrieben und bewertet, da in dieser – wie auch vom pU angegeben – Unsicherheiten berücksichtigt werden und die aus Sicht des pU plausibelste Anzahl innerhalb der Spanne liegt.

Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: C-ros Oncogene 1

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### 1) Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2020

Als Ausgangsbasis schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2020 in Anlehnung an die Vorgehensweise des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [23]. Dafür prognostiziert der pU mittels Joinpoint Regression für die Entwicklung der Inzidenzrate sowie den Angaben der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts (Variante 6) [24] eine Anzahl von 61 408 inzidenten Patientinnen und Patienten (25 411 Frauen und 35 998 Männer) für das Betrachtungsjahr 2020.

## **2) Patientinnen und Patienten mit NSCLC**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 75,2 % bis 78,2 % für Frauen und von 79,8 % bis 82,5 % für Männer an. Die unteren Anteilswerte bestimmt der pU anhand einer Registerstudie der GEKID, in die ca. 132 000 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinomdiagnose zwischen 2002 und 2010 eingeschlossen wurden [25]. Die Obergrenzen basieren laut pU auf einer Auswertung von Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) zu ca. 207 900 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom in den Jahren 2000 bis 2014 [26].

### **3a) Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (IIIB / IV) bei Erstdiagnose**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose entnimmt der pU einer weiteren Auswertung der ADT aus den Jahren 2011 bis 2014 einen Anteilswert von 60,2 % für Patientinnen und Patienten, die sich im Stadium IIIB oder IV befinden [27]. Als Obergrenze setzt der pU auf Basis der bereits beschriebenen Registerstudie der GEKID für das fortgeschrittene NSCLC Anteilswerte von ca. 66,5 % für Frauen und 64,2 % für Männer an [25].

### **3b) Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Krankheitsverlauf ins Stadium IV progredieren**

Der pU führt aus, dass bei alleiniger Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose im vorliegenden Anwendungsgebiet diejenigen Patientinnen und Patienten vernachlässigt werden, die aus früheren Stadien (I bis IIIA) im Krankheitsverlauf eine Progression in ein fortgeschrittenes Stadium erleiden und damit der Zielpopulation zuzurechnen sind. Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Krankheitsverlauf eine entsprechende Progression aufweisen wie folgt:

Zur Berechnung der Untergrenze entnimmt der pU den Angaben der GEKID [25] zunächst den Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose in den Stadien I bis IIIA befinden. Zusätzlich gibt der pU an, den Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit NSCLC heranzuziehen, die innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung eine Metastasierung als 1. Progressionsereignis erleiden (kumulative Inzidenz). Hierfür verweist der pU auf Angaben des Tumorregisters München (TRM) für Patientinnen und Patienten der Diagnosejahre 1998 bis 2017 [28].

Für die Obergrenze des Anteils der Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose in den Stadien I bis IIIA befinden, lässt sich laut pU der Auswertung der ADT aus den Jahren 2011 bis 2014 [27] ein Anteilswert von 39,9 % entnehmen. Anschließend setzt der pU auf Basis der Auswertung des TRM [28] einen Anteilswert von 39,7 % als Obergrenze an. Dieser beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die bei Erstdiagnose keine Metastasierung aufwiesen und im maximal verfügbaren Beobachtungszeitraum von 15 Jahren

nach Diagnosestellung eine Metastasierung als 1. Progressionsereignis erleiden (kumulative Inzidenz).

Insgesamt schätzt der pU für diesen Schritt eine Spanne von 14,0 % bis 15,8 %. Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten zu ermitteln, die im Jahr 2020 in ein metastasiertes Stadium progredieren, überträgt der pU diese Spanne auf einen von ihm geschätzten Mittelwert der inzidenten Patientinnen und Patienten mit NSCLC vorheriger Jahre.

#### **4) Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC (IIIB / IV)**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem NSCLC verweist der pU auf eine Metaanalyse von Yang et al. zu ca. 10 900 Patientinnen und Patienten aus 21 Studien, die in den Jahren 2012 bis 2017 veröffentlicht wurden [29]. Dieser Analyse entnimmt der pU das angegebene 95 %-Konfidenzintervall von 1,5 % bis 3,7 % für ROS1-Positivität mit immunhistochemischem Nachweis und überträgt es auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC.

#### **5) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,7 % [24,30] schätzt der pU insgesamt eine Anzahl von 462 bis 1274 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer potenziellen Unterschätzung auszugehen. Im Folgenden werden einzelne kritische Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert:

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl Patientinnen und Patienten in der Erstlinie als auch Patientinnen und Patienten in den Folgelinien, sofern sie noch keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben. Demnach lässt sich die zu betrachtende Patientenpopulation, für die eine Behandlung mit Entrectinib infrage kommt, in 3 Patientengruppen unterteilen:

- im Betrachtungsjahr neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Patientengruppe 1)
- Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren (Patientengruppe 2)
- Patientinnen und Patienten, die bereits im Vorjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, aber vor dem Betrachtungsjahr keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben (Patientengruppe 3)



### ***Zu den Schritten 1 und 3)***

Laut pU handelt es sich bei der vorliegenden Zielpopulation um eine in der Erstlinientherapie befindliche Patientengruppe. Dementsprechend berücksichtigt der pU mit seinem Vorgehen ausschließlich die Patientengruppen 1 und 2. Dadurch vernachlässigt der pU diejenigen Patientinnen und Patienten, die bereits im Vorjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, aber vor dem Betrachtungsjahr keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben (Patientengruppe 3).

### ***Zu Schritt 2)***

Die vom pU angegebenen Anteile des NSCLC an allen Lungenkarzinomen lassen sich anhand der Angaben des pU rechnerisch sowie methodisch nicht im Detail nachvollziehen. Nähere Angaben zur Methodik bei der Einteilung in histologische Gruppen wären wünschenswert. Im Vergleich zu bisherigen Verfahren in ähnlichen Anwendungsgebieten und in Anbetracht der Quellen liegen diese Anteilswerte jedoch in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

Es ist darauf hinzuweisen, dass eine aktuellere Auswertung der ADT verfügbar ist, die zusätzlich Angaben zu Patientinnen und Patienten der Diagnosejahre 2015 und 2016 enthält [31].

### ***Zu Schritt 3b)***

Der pU weist korrekt darauf hin, dass durch sein Vorgehen keine Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die aus einem früheren Stadium in das Stadium IIIB progredieren. Jedoch werden bei den Metastasierungen innerhalb von 5 bzw. 15 Jahren auch Progressionsereignisse von Stadium IIIB nach Stadium IV erfasst. Dies führt zu leicht gegenläufigen Abweichungen in diesem Schritt.

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Untergrenze (14 %) lässt sich anhand der Angaben im Dossier rechnerisch nicht nachvollziehen.

### ***Zu Schritt 4)***

Die in der Metaanalyse von Yang et al. eingeschlossenen Studien enthalten Angaben zum positiven ROS1-Anteil sowohl bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC als auch bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC in einem früheren Stadium. Die Studienpopulationen entsprechen somit nicht der Population aus dem vorherigen Schritt, auf den sie übertragen werden. Der pU entnimmt in diesem Zusammenhang 2 weiteren Metaanalysen [32,33], dass ROS1-Fusionen häufiger bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC vorkommen. In einem früheren Verfahren zu einem ähnlichen Anwendungsgebiet [34,35], wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem NSCLC auf 1 % bis 2 % geschätzt, sofern die ROS1-Mutationen mittels FISH-Assays nachgewiesen wurden. Insgesamt liegt die vom pU angegebene Spanne in einer nachvollziehbaren Größenordnung, wobei eine Spanne auf Basis aller verfügbarer Quellen der unsicheren Datenlage am ehesten gerecht wird.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht mit Verweis auf Angaben des RKI [36] von steigenden Erkrankungsraten bei Frauen und sinkenden Erkrankungsraten bei Männern aus. Unter Berücksichtigung dieser Annahme und dem beschriebenen Vorgehen schätzt der pU für das Jahr 2025 eine Anzahl von 580 bis 1601 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (vor Berücksichtigung des GKV-Anteils).

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 8 in Verbindung mit Tabelle 9.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Entrectinib die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Crizotinib

Zu Entrectinib sowie zu Crizotinib liefert der pU Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Entrectinib und Crizotinib entsprechen den Fachinformationen [14,17].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in den Fachinformationen [14,17] keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Entrectinib und Crizotinib entsprechen den Fachinformationen [14,17].

#### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Entrectinib und Crizotinib entsprechen nicht den Angaben der Lauer-Taxe.

Der pU gibt als Stand der Lauer-Taxe den 01.05.2020 an. Entrectinib ist jedoch erst seit dem 01.09.2020 in der Lauer-Taxe gelistet. Der zu diesem Stand für die Wirkstärke 200 mg in der Lauer-Taxe angegebene Apothekenabgabepreis (9494,86 €) unterliegt dem seit dem 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 gesenkten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [37]). Wird stattdessen ein Mehrwertsteuersatz von 19 % veranschlagt, so entspricht der resultierende Apothekenabgabepreis (9740,41 €) der Angabe des pU.

Für Crizotinib weicht die Angabe des pU zum Apothekenabgabepreis im Vergleich zum vom pU angegebenen Stand der Lauer-Taxe (01.05.2020) um wenige Cent ab.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Laut pU fallen weder für Entrectinib noch für Crizotinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Gemäß Fachinformationen [14,17] sind verschiedene Kontrolluntersuchungen, z. B. Leberfunktionstests [17], zu berücksichtigen.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 10 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Entrectinib und Crizotinib beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Für Entrectinib ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 111 758,62 €, die bei einem Mehrwertsteuersatz von 19 % plausibel sind. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Crizotinib sind bei Berücksichtigung eines Mehrwertsteuersatzes in Höhe von 19 % trotz der geringfügigen Abweichungen (siehe Abschnitt 3.2.3) in der Größenordnung plausibel.

Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.4).

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU gibt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation [14] korrekt wieder.

Der pU nennt eine fehlende Testung auf eine ROS1-Genfusion sowie den Einschluss in klinische Studien als mögliche Gründe, weshalb keine Behandlung mit Entrectinib erfolgen könnte. Der pU erwartet, dass die Therapie mit Entrectinib überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Entrectinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Entrectinib als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben <sup>b</sup>	Crizotinib	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: C-ros Oncogene 1		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Entrectinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben	462–1274	Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten von einer potenziellen Unterschätzung auszugehen. Dies liegt darin begründet, dass durch das Vorgehen des pU diejenigen Patientinnen und Patienten vernachlässigt werden, die bereits im Vorjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, aber vor dem Betrachtungsjahr keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben (Patientengruppe 3).
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in €	Jahres-therapie-kosten in €	Kommentar
Entrectinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben	111 758,62	0	0	<b>111 758,62</b>	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind bei Berücksichtigung eines Mehrwertsteuersatzes in Höhe von 19 % für Entrectinib plausibel und für Crizotinib in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Crizotinib		65 993,70	0	0	<b>65 993,70</b>	
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1						

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

##### *„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals*

*Die Behandlung mit Rozlytrek ist von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt einzuleiten.*

##### **Diagnostik**

##### *NTRK-Genfusions-positive solide Tumoren und ROS1-positives nicht kleinzelliges Lungenkarzinom*

*Ein validierter Test ist für die Auswahl der Patienten erforderlich. Ein Genfusions-positiver Status muss vor Einleitung der Therapie mit Rozlytrek bestätigt werden.*

##### **Dosierung**

##### *Erwachsene*

*Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 600 mg Entrectinib einmal täglich.*

##### *Kinder und Jugendliche*

*Die empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren beträgt 300 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) Entrectinib einmal täglich (siehe Tabelle 1-30).*

*Tabelle 1-30 Empfohlene Dosierung bei Kindern und Jugendlichen*

<b>KOF</b>	<b>Einmal tägliche Dosis</b>
1,11 m <sup>2</sup> - 1,50 m <sup>2</sup>	400 mg
≥ 1,51 m <sup>2</sup>	600 mg

##### **Dauer der Behandlung**

*Es wird empfohlen, Patienten bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten mit Rozlytrek zu behandeln.*

##### **Verspätete oder versäumte Dosen**

*Wenn die Einnahme einer geplanten Dosis von Rozlytrek versäumt wurde, können die Patienten diese Dosis nachholen, es sei denn, die nächste Dosis muss innerhalb der*

nächsten 12 Stunden eingenommen werden. Wenn es unmittelbar nach der Einnahme einer Dosis von Rozlytrek zu Erbrechen kommt, kann der Patient diese Dosis erneut einnehmen.

### **Dosisanpassungen**

Im Fall von spezifischen Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1-33) oder basierend auf der Beurteilung des verschreibenden Arztes hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit für den Patienten, kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion oder einen Behandlungsabbruch mit Rozlytrek erforderlich machen.

#### Erwachsene

Bei Erwachsenen kann die Dosis von Rozlytrek bis zu zweimal reduziert werden, abhängig von der Verträglichkeit (siehe Tabelle 1-31). Die Behandlung mit Rozlytrek ist dauerhaft abzubrechen, wenn Patienten die Dosis von 200 mg einmal täglich nicht vertragen.

Tabelle 1-31 Dosisreduktionsschema für erwachsene Patienten

Dosisreduktionsschema	Dosierung
Empfohlene Dosis	600 mg einmal täglich
Erste Dosisreduktion	400 mg einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	200 mg einmal täglich

#### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren kann die Dosis von Rozlytrek bis zu 2-mal reduziert werden, abhängig von der Verträglichkeit (siehe Tabelle 1-32).

Bei manchen Patienten ist ein intermittierendes Dosisschema erforderlich, um die empfohlene reduzierte wöchentliche Gesamtdosis für Kinder und Jugendliche zu erreichen. Die Behandlung mit Rozlytrek ist dauerhaft abzubrechen, wenn die Patienten die niedrigste reduzierte Dosis nicht vertragen.

Tabelle 1-32 Dosisreduktionsschema für Kinder und Jugendliche

Maßnahme	KOF von 1,11 m <sup>2</sup> bis 1,50 m <sup>2</sup> (einmal/Tag)	KOF ≥ 1,51 m <sup>2</sup> (einmal/Tag)
Empfohlene Dosis	400 mg	600 mg
Erste Dosisreduktion	300 mg	400 mg
Zweite Dosisreduktion	200 mg über 5 Tage pro Woche*	200 mg
*5 Tage pro Woche: Montag, Mittwoch, Freitag, Samstag und Sonntag		



Empfehlungen für Dosisanpassungen von Rozlytrek bei spezifischen Nebenwirkungen für Erwachsene und Kinder und Jugendliche sind in Tabelle 1-33 aufgelistet.

Tabelle 1-33 Empfohlene Dosisanpassungen von Rozlytrek bei Nebenwirkungen für Erwachsene und Kinder und Jugendliche“

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
<b>Kongestive Herzinsuffizienz</b>	Symptomatisch bei leichter bis mäßiger Aktivität oder Anstrengung, einschließlich wenn eine Intervention indiziert ist (Grade 2 oder 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis</li> </ul>
	Schwer mit Symptomen in Ruhe, bei minimaler Aktivität oder Anstrengung oder wenn eine Intervention indiziert ist (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis oder Absetzen, wie klinisch angemessen</li> </ul>
<b>Kognitive Störungen</b>	Nicht tolerierbare, mäßige Veränderungen, die die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen (Grad 2, nicht tolerierbar)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1 oder Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, entsprechend der klinischen Notwendigkeit</li> </ul>
	Schwere Veränderungen, die die Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken (Grad 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1 oder Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis</li> </ul>
	Dringende Intervention für das Ereignis indiziert (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei anhaltenden, schweren oder nicht tolerierbaren Ereignissen Rozlytrek absetzen, wie klinisch angemessen</li> </ul>
<b>Hyperurikämie</b>	Symptomatisch oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapie mit Urat-senkenden Arzneimitteln einleiten</li> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Verbesserung der Anzeichen und Symptome</li> <li>• Wiederaufnahme von Rozlytrek mit gleicher oder reduzierter Dosis</li> </ul>

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
<b>QT- Intervallverlängerung</b>	QTc 481 bis 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit gleicher Dosis</li> </ul>
	QTc größer als 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung des QTc-Intervalls auf Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher Dosis, wenn die für die QT-Verlängerung verantwortlichen Faktoren identifiziert und behoben sind</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis, wenn andere Faktoren, die für eine QT-Verlängerung verantwortlich sein können, <u>nicht</u> identifiziert wurden</li> </ul>
	Torsade de pointes; polymorphe ventrikuläre Tachykardie; Anzeichen/Symptome schwerwiegender Arrhythmie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen</li> </ul>

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
<b>Erhöhte Transaminasewerte</b>	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1 oder Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt</li> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen, falls ein Abklingen der Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen auftritt</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis bei wiederkehrenden Ereignissen von Grad 3, die innerhalb von 4 Wochen abklingen</li> </ul>
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 1 oder Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt</li> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen, falls ein Abklingen der Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen auftritt</li> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen bei wiederkehrenden Ereignissen von Grad 4</li> </ul>
	ALT oder AST größer als 3 x ULN mit gleichzeitigem Gesamtbilirubin größer als 2 x ULN (ohne Auftreten von Cholestase oder Hämolyse)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen</li> </ul>
<b>Anämie oder Neutropenie</b>	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis Besserung auf <math>\leq</math> Grad 2 oder Ausgangszustand</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, entsprechend der klinischen Notwendigkeit</li> </ul>

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
<b>Andere klinisch relevante Nebenwirkungen</b>	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozlytrek unterbrechen bis die Nebenwirkung abklingt oder eine Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand eintritt</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt</li> <li>• Dauerhaftes Absetzen in Erwägung ziehen, falls ein Abklingen der Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen auftritt</li> <li>• Rozlytrek dauerhaft absetzen bei wiederkehrenden Ereignissen von Grad 4</li> </ul>
<p>* Schweregrad, wie durch die Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Instituts Version 4.0 definiert</p>		

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Ahn M, Cho BC, Siena S, Drilon A, Braud F, Krebs M et al. OA 14.06 entrectinib in patients with locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2017; 12(11): S1783.
3. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 261-270.
4. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF 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(2): 271-282.
5. F. Hoffman-La Roche. An open-label, multicenter, global phase 2 basket study of entrectinib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic solid tumors that harbor NTRK1/2/3, ROS1, or ALK gene rearrangements [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 24.09.2020]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003385-84](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003385-84).
6. Hoffmann-La Roche. Basket study of entrectinib (RXDX-101) for the treatment of patients with solid tumors harboring NTRK 1/2/3 (TRK a/b/c), ROS1, or ALK gene rearrangements (fusions) (STARTRK-2): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.08.2020 [Zugriff: 24.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568267>.
7. Drilon A, Siena S, Ou SI, Patel M, Ahn MJ, Lee J 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* 2017; 7(4): 400-409.
8. Hoffmann-La Roche. Study of entrectinib (RXDX-101) in children and adolescents with locally advanced or metastatic solid or primary CNS tumors and/or who have no satisfactory treatment options (STARTRK-NG): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.08.2020 [Zugriff: 24.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650401>.
9. Michels SYF, Franklin J, Massuti B, Sebastian M, Schildhaus HU, Felip E et al. Crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS): a European phase II clinical trial; updated report on progression-free and overall survival. *J Clin Oncol* 2019; 37.

10. Michels S, Massuti B, Schildhaus HU, Franklin J, Sebastian M, Felip E et al. Safety and efficacy of crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS). *J Thorac Oncol* 2019; 14(7): 1266-1276.
11. Universitätsklinikum Köln. Eine Phase-II Studie zur Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit der Crizotinib-Behandlung bei fortgeschrittenem ROS1-positivem Adenokarzinom der Lunge [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00005409>.
12. University of Cologne. A phase II trial to evaluate efficacy and safety of crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 12.10.2020]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-002737-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002737-38).
13. University of Cologne. EUCROSS: European trial on crizotinib in ROS1 translocated lung cancer (EUCROSS); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.07.2019 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183870>.
14. Roche. Rozlytrek: Fachinformation [online]. 10.2020 [Zugriff: 21.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. European Medicines Agency. Rozlytrek: European public assessment report [online]. 28.05.2020 [Zugriff: 01.10.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitrakvi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitrakvi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
16. Food and Drug Administration. Rozlytrek: application number 212725Orig1s000, 212726Orig1s000; other review(s) [online]. 15.08.2019 [Zugriff: 03.11.2020]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/212725Orig1s000,%20212726Orig1s000OtherR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212725Orig1s000,%20212726Orig1s000OtherR.pdf).
17. Pfizer. XALKORI 200/ 250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 10.2019 [Zugriff: 26.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Fondazione Ricerca Traslazionale. Crizotinib in pretreated metastatic non-small-cell lung cancer with met amplification or ROS1 translocation (METROS) (METROS): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.10.2017 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499614>.
19. Pfizer. A study of oral PF-02341066, a C-met/hepatocyte growth factor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced cancer (PROFILE 1001): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.10.2020 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00585195>.

20. UNICANCER. Phase 2 study assessing efficacy and safety of crizotinib in patients harboring an alteration on ALK, MET or ROS1 (AcSé): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.10.2019 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034981>.
21. Pfizer. Phase II safety and efficacy study of crizotinib in East Asian patients with ROS1 positive, ALK negative advanced NSCLC: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.05.2020 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945021>.
22. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project. J Thorac Oncol 2007; 2(8): 706-714.
23. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: RKI; 2019. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile).
24. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; aktualisierte Rechnung auf Basis 2018; Hauptvarianten 1-9; Stand 27.06.2019 [online]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile).
25. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K et al. Lung cancer survival in Germany. Lung Cancer 2015; 90(3): 528-533.
26. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 6. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz: Lungenkarzinom; 2016 [online]. URL: [https://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/6.OQK\\_DKK2016\\_gesamt.pdf](https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/6.OQK_DKK2016_gesamt.pdf).
27. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Stadienverteilung des NSCLC in den Jahren 2000-2014; persönliche Kommunikation.
28. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: nicht-kleinzell. BC, Survival; Stand 10.01.2020 [online]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N\\_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf).
29. Yang J, Pyo JS, Kang G. Clinicopathological significance and diagnostic approach of ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer. Int J Biol Markers 2018; 1724600818772194.

30. Bundesministerium für Gesundheit. Zahlen und Fakten zur Krankenversicherung: GKV-Mitglieder, mitversicherte Angehörige, Beitragssätze und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2018; Stand 03.2019 [online]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf).
31. Blum T, Barlag H. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. In: 7. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz; 23.02.2018. [Zugriff: 03.11.2020]. URL: [https://www.adt-netzwerk.de/forschung\\_mit\\_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige\\_auswertungen/7\\_boqk\\_2018/](https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/7_boqk_2018/)
32. Gupta V, Godre N, Alam M. A meta-analysis on epidemiology of ROS1 rearrangement in Asian and non-Asian population. 2017.
33. Zhu Q, Zhan P, Zhang X, Lv T, Song Y. Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(3): 300-309.
34. Pfizer Pharma. Crizotinib (XALKORI): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 16.09.2016 [Zugriff: 18.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/262/#tab/dossier>.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-59 [online]. 22.12.2016 [Zugriff: 27.03.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 472). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-59\\_Crizotinib\\_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-59_Crizotinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf).
36. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Kapitel2\\_Epidemiologie.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Kapitel2_Epidemiologie.pdf?__blob=publicationFile).
37. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil I* 2020; (31): 1512-1516.



**Anhang A – Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen****Studiencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien**

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Studie mit Entrectinib</b>						
STARTRK-2	nicht kontrolliert, offen, Basket-Studie	Erwachsene $\geq 18$ Jahre mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor, welcher eine NTRK1/2/3-, ROS1- oder ALK-Genumlagerung aufweist <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit messbarer Tumorerkrankung nach RECIST<sup>c</sup></li> <li>▪ therapienaiv bezüglich TRK-, ROS1- bzw. ALK-Inhibitoren in Patientinnen und Patienten mit entsprechender Genumlagerung<sup>d</sup></li> <li>▪ ECOG-PS <math>\leq 2</math> und eine Lebenserwartung <math>\geq 4</math> Wochen</li> </ul>	<u>Datenschnitt 31.05.2018 (NDA)<sup>e</sup></u> Entrectinib (N = 207) vom pU ausgewertete Teilpopulationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ROS1 EE<sup>f</sup> (n = 37)</li> <li>▪ ROS1 SE<sup>g</sup> (n = 105)</li> </ul> <u>Datenschnitt 31.10.2018 (EMA-Verträglichkeit)<sup>h</sup></u> Entrectinib (N = 335) vom pU ausgewertete Teilpopulation: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ROS1 SE<sup>g</sup> (n = 180)</li> </ul> <u>Datenschnitt 01.05.2019 (EMA-Wirksamkeit)<sup>h</sup></u> Entrectinib (N = 335) <sup>i</sup> vom pU ausgewertete Teilpopulationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ROS1 EE (n = 78)<sup>f,j</sup></li> <li>▪ ROS1 EE (n = 145)<sup>k,1</sup></li> </ul>	Screening: 30 Tage  Behandlung: bis zur Krankheitsprogression <sup>m</sup> , inakzeptabler Toxizität, oder Rücknahme der Einwilligungserklärung  Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende	> 150 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Hong Kong, Italien, Japan, Korea, Niederlande, Polen, Singapur, Spanien, Taiwan, USA  11/2015–laufend	primär: objektive Ansprechraten sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Studien mit Crizotinib</b>						
Flatiron-Health-Datenbank (basierend auf elektronischen Patientenakten aus 265 onkologischen Kliniken in den USA)	nicht kontrollierte retrospektive Kohortenstudie	Erwachsene $\geq 18$ Jahre mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ROS1-positivem NSCLC <sup>n</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ECOG-PS <math>\leq 2^o</math></li> <li>▪ vorherige Krebstherapie erlaubt<sup>p</sup></li> </ul>	Crizotinib (N = 69) <sup>q</sup>	Screening: k. A.  Behandlung: k. A.  Beobachtung: endpunktspezifisch bis zum Behandlungsende, Tod oder letzter bekannter Aktivität	265 Zentren in den USA  Diagnose zwischen 01/2011 und 06/2018	ausgewertete Endpunkte: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben
EUCROSS	nicht kontrolliert, offen	Erwachsene $\geq 18$ Jahre mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ROS1-positivem NSCLC <sup>r</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit messbarer Tumorläsion nach RECIST</li> <li>▪ ECOG-PS <math>\leq 2</math> und eine Lebenserwartung <math>\geq 12</math> Wochen</li> <li>▪ therapienaiv bezüglich ALK- und ROS1-Inhibitoren</li> <li>▪ vorherige Krebstherapie (z. B. Chemotherapie) erlaubt</li> </ul>	Crizotinib (N = 34) <sup>s</sup>	Screening: k. A.  Behandlung: bis zur Krankheitsprogression <sup>t</sup> , Tod, inakzeptabler Toxizität, oder Rücknahme der Einwilligungserklärung  Beobachtung: endpunktspezifisch, bis zum Behandlungsende oder Tod	20 Zentren in Deutschland, Schweiz, Spanien  05/2014–01/2020	primär: objektive Ansprechrates sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

- a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung
- b. Weitere Treibermutationen (z. B. EGFR, KRAS) dürfen nicht vorliegen. Der Nachweis der Genumlagerungen und Treibermutationen erfolgte durch das auf Gentestung spezialisierte Unternehmen Foundation Medicine, durch andere auf nukleinsäurebasierte Testmethoden zertifizierte Labore gemäß CLIA oder durch äquivalent zertifizierte Labore.
- c. Patientinnen und Patienten mit nicht messbaren Läsionen nach RECIST Version 1.1, aber klinisch beurteilbarer Erkrankung, wurden gemäß Studienprotokoll [4] als "nicht-auswertbar für den primären Endpunkt" eingeschlossen.
- d. mit Ausnahme von Patientinnen und Patienten mit NSCLC; eine Vortherapie mit Crizotinib ist bei NSCLC-Patienten mit ALK- oder ROS1-Genumlagerung erlaubt, sofern bei den Patientinnen und Patienten ein radiologisch gesicherter Progress ausschließlich im ZNS nachgewiesen wurde
- e. zuletzt eingeschlossene Patientin oder eingeschlossener Patient für diese Auswertungspopulation gemäß EPAR [15] am 30.04.2017 (ECOD)
- f. Auswertungspopulation für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, messbarer Erkrankung gemäß RECIST Version 1.1, ohne vorherige Therapie mit einem ROS1-Inhibitor und  $\geq 12$  Monate Follow-up nach Feststellung des 1. Ansprechens. Zur Bildung dieser Population wurden weitere Kriterien (Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor, ECOG-PS  $> 2$  und ROS1-Biomarker unzulässig) angewendet, für die unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten ausschließlich hierdurch von der Analysepopulation ausgeschlossen wurden.
- g. Auswertungspopulation für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem NSCLC ohne vorherige Therapie mit einem ROS1-Inhibitor, die mindestens 1 Dosis Entrectinib erhalten haben.
- h. von der EMA geforderter Datenschnitt
- i. zuletzt eingeschlossene Patientin oder eingeschlossener Patient für diese Auswertungspopulation am 31.10.2018 (ECOD); Angaben für das ECOD am 30.11.2017 liegen nicht vor
- j. zuletzt eingeschlossene Patientin oder eingeschlossener Patient für diese Auswertungspopulation am 30.11.2017 (ECOD); Auswertungspopulation 1
- k. Auswertungspopulation für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, messbarer Erkrankung gemäß RECIST Version 1.1, ohne vorherige Therapie mit einem ROS1-Inhibitor und gemäß EPAR [15]  $\geq 6$  Monate Follow-up. Zur Bildung dieser Population wurden weitere Kriterien (Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor, ECOG-PS  $> 2$  und ROS1-Biomarker unzulässig) angewendet, für die unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten ausschließlich hierdurch von der Analysepopulation ausgeschlossen wurden.
- l. zuletzt eingeschlossene Patientin oder eingeschlossener Patient für diese Auswertung am 31.10.2018 (ECOD); Auswertungspopulation 2
- m. Patientinnen und Patienten konnten über die Krankheitsprogression hinaus mit Entrectinib behandelt werden, wenn nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand.
- n. Weitere Treibermutationen (z. B. ALK, BRAF, EGFR oder KRAS) dürfen nicht vorliegen. Der Nachweis der Genumlagerung erfolgte über NGS, FISH oder IHC [15].
- o. Patientinnen und Patienten, deren ECOG-PS  $\leq 30$  Tage vor der 1. Behandlung mit Crizotinib unbekannt war, wurden eingeschlossen [15]. Für 55,1 % (38 / 69) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten war der ECOG-PS unbekannt [16].
- p. Eine Vorbehandlung mit Crizotinib war nicht erlaubt [16]. Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie mit Crizotinib  $> 90$  Tage nach Diagnose begannen und zu denen keine Informationen zur Behandlung vor Beginn der Crizotinib-Therapie vorlagen, wurden ausgeschlossen [15].
- q. Patientinnen und Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank, die basierend auf der Analyse ihrer elektronischen Patientenakten Crizotinib erhalten haben.
- r. Der Nachweis der Genumlagerung erfolgte zentral über FISH.
- s. wegen fehlender Werte zu Studienbeginn (n = 1) bzw. wegen Protokollverletzungen (n = 3) wurden 4 Patientinnen und Patienten von der Wirksamkeitsanalyse (N = 30) ausgeschlossen
- t. Patientinnen und Patienten konnten über die Krankheitsprogression hinaus mit Crizotinib behandelt werden, wenn weiterhin ein klinischer Nutzen bestand.

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte<sup>a</sup></b>
<p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALK: anaplastische Lymphomkinase; CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EMA: European Medicines Agency; n: relevante Teilpopulation; ECOD: Enrollment cut-off date; EPAR: European public Assessment Report; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IHC: Immunhistochemie; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NDA: New Drug Approval; NGS: Next-Generation Sequencing; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RECIST: Response Evaluation Criteria in solid Tumors; ROS1 EE: C-ros Oncogene 1 Wirksamkeitsset (Efficacy evaluable); ROS1 SE: C-ros Oncogene 1 Verträglichkeitsset (Safety evaluable); TRK: Tyrosin-Rezeptor-Kinase; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem</p>						

## Interventionscharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – weitere Untersuchungen

Studie	Intervention	Vor- und Begleitbehandlung
Studie mit Entrectinib		
STARTRK-2	Entrectinib 600 mg 1-mal täglich oral; in Zyklen von 28 Tagen  Dosisanpassungen: Dosisreduktionen (bis zu 2 auf 400 mg und 200 mg), Therapieunterbrechungen (bis zu 4 Wochen) und Abbruch aufgrund von Unverträglichkeit möglich	<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TRK-, ROS1- bzw. ALK-Inhibitoren in Patientinnen und Patienten mit entsprechender Genumlagerung<sup>a</sup></li> <li>▪ Chemotherapie oder zielgerichtete Therapie ≤ 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem was kürzer ist), Radiotherapie ≤ 2 Wochen und antikörperbasierte Therapie ≤ 4 Wochen vor der 1. Einnahme der Studienmedikation</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ enzyminduzierende Antiepileptika</li> <li>▪ andere zugelassene oder experimentelle Krebstherapien</li> </ul> <p><u>mit Vorsicht anzuwenden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A</li> <li>▪ Substrate von CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4</li> <li>▪ QT-Intervall verlängernde Substanzen</li> <li>▪ Arzneimittel, die im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Torsade-de-pointes-Arrhythmie stehen</li> </ul> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antiemetika, Antidiarrhoika</li> <li>▪ hämatopoetische Unterstützung (G-CSF, Erythropoetin) zur Behandlung einer schweren Neutropenie oder Anämie</li> <li>▪ palliative Strahlentherapie oder Operation (bei gleichzeitiger Unterbrechung der Therapie mit Entrectinib)</li> <li>▪ knochenerhaltende Substanzen zur Behandlung von Knochenmetastasen oder Osteoporose</li> <li>▪ Therapien, die notwendig für das Wohlbefinden der Patientin oder des Patienten sind</li> </ul>
Studien mit Crizotinib		
Flatiron-Health-Datenbank	Crizotinib, k. A. zur Dosierung	k. A.
EUCROSS	Crizotinib 250 mg 2-mal täglich; in Zyklen von 28 Tagen  Dosisanpassungen waren erlaubt	<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ALK-, ROS1-Inhibitoren</li> <li>▪ Chemotherapie, Bestrahlung oder chirurgische Eingriffe ≤ 2 Wochen vor der 1. Einnahme der Studienmedikation</li> <li>▪ Kortikosteroide</li> <li>▪ Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4</li> <li>▪ CYP3A4-Substrate mit geringer therapeutischer Breite</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>
a. mit Ausnahme von Patientinnen und Patienten in der Tumorentität NSCLC		
ALK: anaplastische Lymphomkinase; CYP3A4: Cytochrom 3A4; CYP450: Cytochrom P450; k. A.: keine Angabe; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: C-ros Oncogene 1; TRK: Tyrosin-Rezeptor-Kinase;		

## Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen e. V.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?