

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. Dezember 2020

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Entrectinib beim ROS1-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)

veröffentlicht am 1. Dezember 2020

Vorgangsnummer 2020-09-01-D-558

IQWiG Bericht Nr. 1003

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Entrectinib (Rozlytrek®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Entrectinib (Rozlytrek®) ist das zweite Verfahren beim ROS1-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Entrectinib ist zugelassen für die Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung von Crizotinib als ZVT entspricht den aktuellen Leitlinien und dem Standard der Versorgung.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist STARKTRK-2 ROS1 EE, eine offene, internationale, multizentrische Phase-2-Basket-Studie. Mit 145 eingeschlossenen Patienten ist dies die größte, bisher publizierte Studie beim ROS1-positiven NSCLC.
- Entrectinib führt bei 65,5% der Patienten zu einer Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit liegt bei 13,6 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 30,5 Monaten. Im indirekten Vergleich der Gesamtüberlebenszeit zeigt sich gegenüber der europäischen EUCROSS-Studie kein signifikanter Unterschied, aber gegenüber den Real-World-Daten der Flatiron Health-Datenbank (HR 0,457).
- Entrectinib hat eine hohe Wirksamkeit bei ZNS Metastasen.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Entrectinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Entrectinib ist eine neue, wirksame Therapieoption beim ROS-1 positiven NSCLC mit hoher Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen. Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche mit anderen Studien bzw. Real-World-Daten sind interessant, aber nicht konklusiv in Bezug auf die Quantifizierung eines Zusatznutzens.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Jährlich werden derzeit ungefähr 33.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 17.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [1]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.

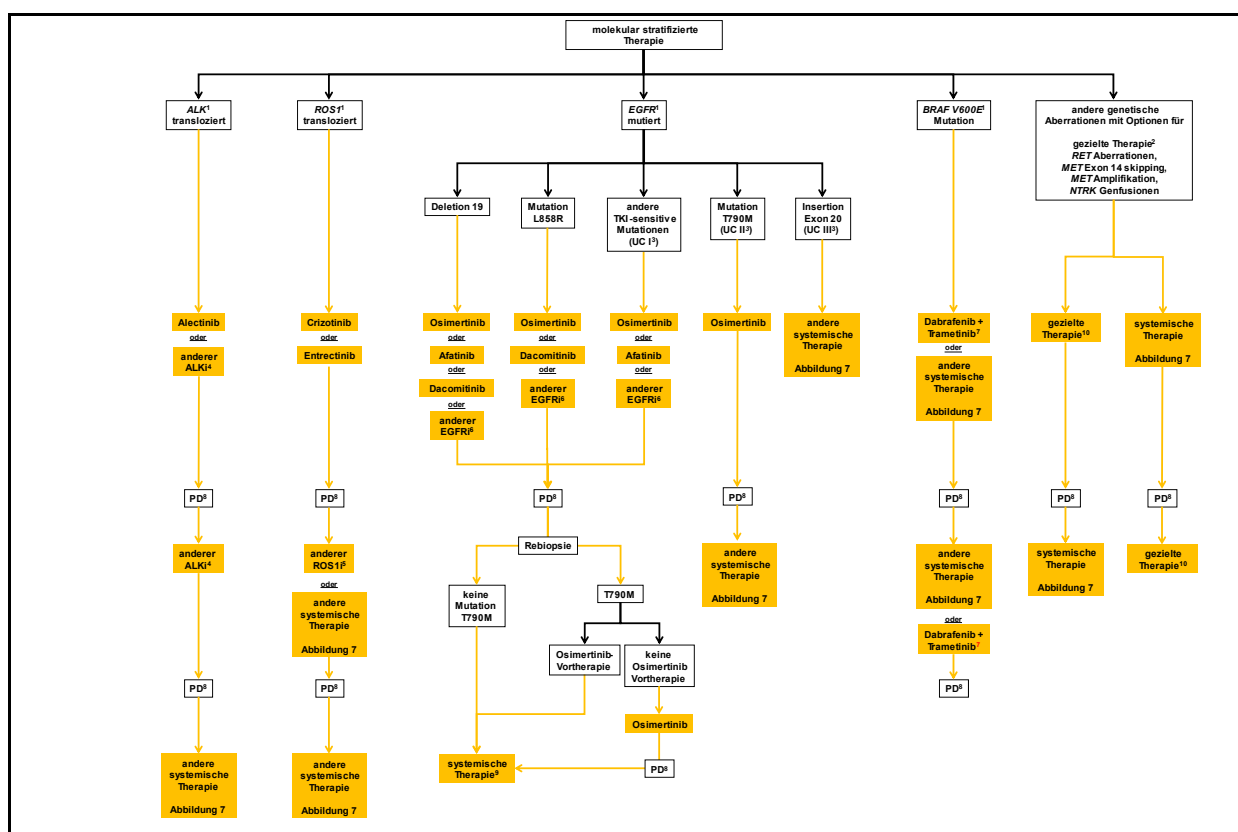
Das Lungenkarzinom ist ein Paradebeispiel für die Entwicklung der modernen Onkologie. Noch bis vor kurzem in zwei wesentlichen Diagnosen (kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) zusammengefasst, wird das Lungenkarzinom heute in mindestens zwei Dutzend biologisch unterschiedlicher Entitäten mit individualisierten Behandlungskonzepten eingeteilt. Die Prognose der Patienten wird vom Stadium, dem Genotyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt [2, 3].

Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung, Chemo- und Immuntherapie, meist kombiniert als multimodale Therapie. Für die große Mehrzahl von Patienten im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Patienten deutlich verbessert. Weiterhin stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung.

3. Stand des Wissens

Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, bei denen keine kurative Therapie möglich ist, lag noch vor wenigen Jahren zwischen 8 und 12 Monaten. Bei Patienten mit aktivierenden Exon 19- oder Exon 21- sowie einigen der sog. „seltenen (uncommon)“ *EGFR* Mutationen sowie mit *ALK*-, *ROS1*- und *BRAF V600E*- Alterationen unter zielgerichteter Therapie ist sie deutlich länger. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien [2]



Legende: ¹*ALK* – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; *ROS1* – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; *EGFR* – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; *BRAFV600E* – Punktmutation im BRAF-Gen; ²andere genetische Aberrationen – *BRAFV600E*; *c-MET Exon 14* skipping mutation; *NTRK* Fusionen; ³UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UCII – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; ⁴ALKi – ALK-Inhibitor: Alectinib, Brigatinib (zugelassen nach Crizotinib), Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib (zugelassen nach Alectinib, Ceritinib und Crizotinib); ⁵ROSi – ROS1-Inhibitor: Ceritinib, Crizotinib, Cabozantinib (nicht in dieser Indikation zugelassen), Lorlatinib (nicht in dieser Indikation zugelassen); ⁶EGFR-TKI – Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib; ⁷Dabrafenib/Trametinib kann in der Erst- oder der Zweitlinientherapie eingesetzt werden; ⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁹andere systemische Therapie, z. B. Carboplatin/Paclitaxel/Atezolizumab/Bevacizumab; ¹⁰jeweils in Abhängigkeit von der Zulassung; Larotrectinib ist zugelassen bei

NTRK-Genfusionen, wenn keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen; weitere gezielte Arzneimittel sind derzeit in dieser Gruppe nicht zugelassen;

Bei 1-2% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement mit Beteiligung des *ROS1* Gens nachweisbar [4]. Mindestens 10 *ROS1*-Fusionsvarianten sind klinisch relevant. Sie führen zur Überexpression von ROS1 (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase). Am häufigsten beim NSCLC sind *CD74-ROS1*-Genfusionen. Der Nachweis von *ROS1*-Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom und jüngerem Lebensalter. *ROS1*-Translokationen definieren einen eigenen genetischen Subtyp, können aber gemeinsam mit anderen onkogenen Aberrationen auftreten [4].

Als erster TKI wurde Crizotinib im Jahr 2016 von der EMA beim *ROS1*-positiven NSCLC zugelassen. Entrectinib ist ein ATP-kompetitiver Tyrosinkinase-Inhibitor mit Wirksamkeit bei NTRK, ALK und *ROS1*. Ergebnisse klinischer Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: TKI in der Erstlinientherapie von Patienten mit *ROS1*+ NSCLC

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Shaw, 2014 [5] Shaw, 2019 [6]	TKI naiv	-	Crizotinib	53	72 ⁶	19,3	51,4
Michels, 2019 [7]	TKI naiv	-	Crizotinib	30	70	20,0	n.e. ⁷
Lim, 2017 [8]	TKI naiv	-	Ceritinib	30	67	19,3	24
Shaw, 2019 [9]	TKI naiv	-	Lorlatinib	21	62	21,0	
Drilon, 2019 [10], Dossier	TKI naiv	-	Entrectinib	145	65,5	13,6	30,5

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n. e. – Median nicht erreicht;

Entrectinib wurde von der FDA im August 2019 und für die EU im September 2020 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Entrectinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Leitlinien und dem Stand der Versorgung.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist STARKTRK-2 *ROS1* EE, eine offene, internationale, multi-zentrische Phase-2-Basket-Studie.

Letzter Datenschnitt für die Gesamtüberlebenszeit war der 1. Mai 2019.

Daten aus der Basket-Studie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Sie war sekundärer Endpunkt in den Studien in STARKTRK-2 ROS1 EE. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei der Auswertung vom Mai 2019 bei 30,5 Monaten.

Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Überlebenszeiten von Entrectinib mit denen von Crizotinib und nutzt dabei zum einen die Daten der europäischen EUCROSS-Studie als auch Daten der Flatiron Health-Datenbank.

Die Flatiron Health-Datenbank basiert auf den Behandlungsdaten aus 265 Krebszentren in den USA. Für die Auswertung wurden Daten von 75 Patienten identifiziert. Die mediane Überlebenszeit lag 15,49 Monaten, signifikant niedriger als bei Entrectinib (HR 0,457 (KI 0,275-0,76)). Die FLATIRON Daten sind leider ohne den wesentlichen prognostischen Parameter des ECOG-Status erhoben worden. Das macht eine Vergleichbarkeit mit Studiendaten schwierig.

EUCROSS nahm TKI-naive Patienten, auch nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, auf. Im Vergleich der Entrectinib-Daten mit den Crizotinib-Daten aus EUCROSS zeigt sich kein signifikanter Unterschied (HR 0,77 (KI 0,44 – 1,22)).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt von STARKTRK-2 ROS1 EE. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Remissionsrate lag im Gesamtkollektiv bei 65,6%. Zusätzlich wurden Daten von 43 Patienten mit ZNS-Metastasen ausgewertet. Hier lag die Remissionsrate bei 51,2%. Daten zur Remissionsrate von ZNS Metastasen unter Crizotinib sind für europäische Patienten bisher nicht publiziert.

4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / Progressionsfreies Überleben

Die Remissionen sind nachhaltig. Der Median der Remissionsdauer lag bei 14,88 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben bei 13,63 Monaten.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS erfasst.

Da kommt es zu Beginn der Therapie mit Entrectinib in allen Domänen zu einer Verbesserung der Funktionen im intraindividuellen Vergleich. Nach längerer Verlaufsbeobachtung und vor allem vor Therapieende verschlechtern sich die Werte.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 1 traten bei 59% der Patienten auf, schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 bei 34% der Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Gewichtszunahme und Neutropenie, die häufigsten schweren Nebenwirkungen waren neurologisch und kardial.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist etwas ausführlicher als der Bericht zu Entrectinib bei soliden Tumoren mit NTRK-Genfusionen. Die Argumentation beschränkt sich fast ausschließlich auf formale Aspekte.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Entrectinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [11, 12].

ESMO-MCBS v1.1 Entrectinib 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das ROS1-positive NSCLC ist eine kleine, distinkte Tumorentität. Formal erfüllt sie die Kriterien einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug Status). Klinisch und biologisch unterscheidet sich das ROS-1 positive durch die Histologie (fast ausschließlich Adenokarzinome), Geschlecht (>50% Frauen), jüngeres Alter (Median etwa 55 Jahre) und das häufige Auftreten von ZNS Metastasen.

Mit Crizotinib steht seit fast 4 Jahren ein wirksamer TKI für die orale Therapie zur Verfügung. Der G-BA hat deshalb Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Weitere wirksame Arzneimittel sind (in alphabetischer Reihenfolge) Brigatinib, Cabozantinib, Ceritinib und Lorlatinib. Diese Arzneimittel sind bei distinkten, molekular definierten NSCLC-Entitäten zugelassen, aber nicht in der Subgruppe des ROS1-positiven NSCLC.

Im indirekten Vergleich sind die Remissionsraten der beiden TKI mit 72% (Crizotinib) vs 65,5% (Entrectinib) vergleichbar. Das mediane progressionsfreie und das Gesamtüberleben ist in der Zulassungsstudie von Crizotinib numerisch länger, allerdings ist die Datenbasis von Entrectinib deutlich größer.

Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Daten von Entrectinib mit denen der EUCROSS-Studie und denen der Flatiron Health-Datenbank. Dabei zeigt sich das interessante Phänomen einer Gleichwertigkeit gegenüber den Daten der prospektiven EUCROSS-Studie und einer Überlegenheit gegenüber den Real-World-Daten von Flatiron. Das eröffnet die Diskussion über die Validität der jeweiligen Studienansätze und macht deutlich, dass eine in die Tiefe gehende Charakterisierung von Real World Populationen notwendig ist, um synthetische Vergleichskollektive zu einarmigen Studienpopulationen zu generieren.

Ein wichtiges Merkmal von Entrectinib ist die hohe ZNS-Wirksamkeit mit einer Ansprechrate >50%.

Entrectinib ist ein weiteres, wirksames Arzneimittel beim ROS1-positiven NSCLC mit hoher ZNS-Wirksamkeit.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2017. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
4. Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP), Network Genomic Medicine (NGM): A genomics-based classification of human lung tumors. Sci Transl Med 5:2095q153, 2013. DOI: [10.1126/scitranslmed.3006802](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006802)
5. Shaw, AT, Ou, SH, Bang, YJ et al.: Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 371:1963-1971, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1406766](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406766)

6. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ et al.: Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol 30:1121-1126, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz131](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131)
7. Michels S, Massuti B, Schildhaus HU et al.: Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. J Thorac Oncol 14:1266-1276, 2019. DOI: [10.1016/j.jtho.2019.03.020](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.03.020)
8. Lim SM, Kim HR, Lee JS et al.: Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. J Clin Oncol 35:2613-2618, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2016.71.3701](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.3701)
9. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R et al.: Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 20:1691-1701, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30655-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30655-2)
10. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R et al.: Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 21:261-270, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30690-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30690-4)
11. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Prof. Dr. Christian Grohé (Klinik für Pneumologie, Evangelische Lungenklinik, Berlin), Dr. Sylvia Gütz (Ev. Diakonissenkrankenhaus, Lungenkrebszentrum, Leipzig), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München), Prof. Dr. Martin Reck (LungenClinic Grosshansdorf, Onkologischer Schwerpunkt, Großhansdorf), PD Dr. Niels Reinmuth (Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie, Gauting), Prof. Dr. Wolfgang Schütte (Martha-Maria Krankenhaus Halle-Dölau, Halle) und Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

Für die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO



Prof. Dr. med. Rudolf-Maria Huber
Sprecher

Prof. Dr. med. Frank Griesinger
Stellvertretender Sprecher