

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.07.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (ab 1 Monat bis unter 12 Jahre) mit soliden Tumoren mit einer Neurotrophen-Tyrosin-Rezeptor-Kinase(NTRK)-Genfusion, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Entrectinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
pädiatrische Patientinnen und Patienten (ab 1 Monat bis unter 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine NTRK-Genfusion ^b aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Larotrectinib ▪ Best supportive Care^c ▪ chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird angemerkt, dass NTRK-Genfusionen bei verschiedenen soliden Tumoren auftreten können. Eine getrennte Darstellung der Daten pro Tumorentität wird für erforderlich und sinnvoll gehalten.</p> <p>c. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase</p>	

Abweichend vom G-BA benennt der pU ausschließlich Larotrectinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des

G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Die Überprüfung der Informationsbeschaffung ergab keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für einen direkten Vergleich von Entrectinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU identifiziert ebenfalls keine relevante RCT. Weitere Untersuchungen legt der pU nicht vor und gibt als Begründung an, dass die drei 1-armigen und somit nicht vergleichenden zulassungsbegründenden Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-2 nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung entsprechen. Entsprechend führt der pU keine systematische Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch. Aus Gründen der Transparenz stellt der pU die Ergebnisse der Studien im Dossier jedoch deskriptiv dar.

Bei den Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-2 handelt es sich jeweils um nicht vergleichende Studien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter bis 18 Jahre (STARTRK-NG) bzw. Patientinnen und Patienten ab der Geburt (TAPISTRY) bzw. Erwachsenen (STARTRK-2) mit Entrectinib. Diese sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie aufgrund des jeweils fehlenden Vergleichsarms keinen Vergleich von Entrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Entrectinib.

Tabelle 3: Entrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
pädiatrische Patientinnen und Patienten (ab 1 Monat bis unter 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine NTRK-Genfusion ^b aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Larotrectinib ▪ Best supportive Care^c ▪ chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird angemerkt, dass NTRK-Genfusionen bei verschiedenen soliden Tumoren auftreten können. Eine getrennte Darstellung der Daten pro Tumorentität wird für erforderlich und sinnvoll gehalten.</p> <p>c. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.