Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. J.E. de Boer
T +31 (0)6 215 833 54

2021016266

Datum 21 juli 2021
Betreft Pakketadvies entrectinib (Rolzytrek) bij ROS1 positief gevorderd NSCLC

Onze referentie
2021016266

Geachte mevrouw van Ark,

Zorginstituut Nederland adviseert u in deze brief over entrectinib als monotherapie bij de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder behandeld zijn met ROS1-remmers. De aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van entrectinib voor de genoemde indicatie in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

Het Zorginstituut heeft entrectinib beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria[1]: effectiviteit[2], kosteneffectiviteit[3], noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de integrale weging van deze pakketcriteria. Ik adviseer u om entrectinib bij bovengenoemde indicatie niet op te nemen in het verzekerde basispakket. Ik licht hieronder het advies nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Het Zorginstituut wordt hierbij geadviseerd door twee onafhankelijke commissies: de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit en de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke afweging. Ook heeft het Zorginstituut belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Geen stand van de wetenschap en praktijk

In een drietal enkelarmige studies met kleine aantallen patiënten werd een positief effect gezien op de tumorrespons bij patiënten met de geregistreerde indicatie. Op dit moment is echter onvoldoende duidelijk hoe tumorrespons correleert met de cruciale uitkomstmaat algehele overleving (OS). Om die reden

[1] Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

[2] Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl

[3] Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
21 juli 2021

Onze referentie
2021016266

heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat de effecten van entrectinib op de cruciale uitkomstmaten (progressievrije)overleving onvoldoende te interpreteren zijn.

Op basis van bovengenoemde overwegingen concludeert het Zorginstituut dat entrectinib als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers vanwege onvoldoende bewijs vooralsnog voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarmee geen te verzekeren prestatie is.

Het Zorginstituut heeft daarnaast geconcludeerd dat voor de standaardbehandeling waarmee entrectinib is vergeleken, namelijk het geneesmiddel crizotinib eveneens een (zeer lage) kwaliteit van bewijs is voor het effect. Crizotinib is echter in 2016 bij de indicatie-uitbreiding ROS1-positieve NSCLC niet in de sluis geplaatst en ingestroomd in het basispakket zonder beoordeling door het Zorginstituut.

Overwegingen en conclusie Zorginstituut
Entrectinib bij ROS1-positieve NSCLC voldoet op basis van ons huidig beoordelingskader niet aan de stand van de wetenschap en praktijk en komt daarmee niet in aanmerking voor opname in het basispakket.
Door de beschikbaarheid van crizotinib voor de behandeling van ROS1-positieve NSCLC voor Nederlandse verzekerden, voldoet entrectinib bij deze indicatie niet aan de criteria om in aanmerking te kunnen komen voor de VT-regeling (voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, condtionals en exceptionals).

Het Zorginstituut constateert dat het beoordelen van enkelarmige studies, zoals in het geval van entrectinib bij de geregistreerde indicatie, binnen ons beoordelingskader lastig is. Ook de CieBOM mist op dit moment het gereedschap om de klinische relevantie van middelen die zijn onderzocht in enkelarmige studies te beoordelen. Recent heeft de NVMO CieBOM echter nieuwe PASKWIL-criteria voorgesteld voor niet gerandomiseerde studies, zodat dit in de toekomst wel mogelijk zal zijn. Deze criteria zullen in november 2021 ter accordering aan de ledenvergadering worden voorgelegd. Wij zijn met de CieBOM in gesprek hierover en nemen deze criteria mee bij de (door)ontwikkeling van ons beoordelingskader. Zodra dit kader gereed is, zullen wij entrectinib bij de nu voorliggende indicatie opnieuw beoordelen aan de hand van de dan geldende criteria. Wij houden de fabrikant hiervan op de hoogte.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport entrectinib (Rozlytrek®) als monotherapie bij de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 30 maart 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020049422
Volgnummer	2021001419
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F. van Heesch
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9
1.1 Aanleiding 9
1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13
2.1 Vraagstelling 13
2.2 Zoekstrategie 14
2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17
3.1 Resultaten literatuursearch 17
3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 17
3.3 Gunstige effecten interventie 20
3.4 Ongunstige effecten 24
3.5 Ervaring 31
3.6 Toepasbaarheid 31
3.7 Gebruiksgemak 34

4 Eindbeoordeling 35
4.1 Bespreking relevante aspecten 35
4.2 Eindconclusie 35

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 37
5.1 Oud advies 37
5.2 Nieuw advies 37

Bijlage 1: Zoekstrategie 39

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 41

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 44

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 45

Bijlage 5: Baseline tabellen 47

Bijlage 6: GRADE evidence profiel 49

Bijlage 7: Indirecte vergelijking entrectinib en crizotinib (niet-gematchte data) 53

Literatuur 55

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BICR	Blinded independent central review
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COPD	Chronische obstructieve longziekten
CZS	Centraal zenuwstelsel
DOR	Duur van de objectieve respons
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison (MAIC)
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NSCLC	Niet-kleincellig longcarcinoom
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
ORR	Objectieve responspercentage
OS	Algehele overleving
PFS	Progressievrije overleving
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van entrectinib (Rozlytrek®) als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers. Entrectinib is daarbij vergeleken met crizotinib op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit van entrectinib is geëvalueerd in twee enkelarmige fase 1 studies en één enkelarmige fase 2 studie. Voor marktregistratie is een geïntegreerde analyse opgesteld waarin een selectie van studieresultaten uit de drie fase 1/2 studies werd samengevoegd. De geïntegreerde analyse was niet ge-pre-specificeerd, maar werd ontwikkeld na start van de fase 2 STARTRK-2 studie. De inclusiecriteria en eindpunten van de geïntegreerde analyse waren gebaseerd op de STARTRK-2 inclusie criteria en studie-eindpunten. Tumorrespons (complete of partiële respons) en duur van de respons waren de primaire uitkomstmaten. OS en PFS behoorden tot de secundaire eindpunten.

Alhoewel entrectinib positieve effecten laat zien op de tumorrespons, wordt deze uitkomstmaat niet meegenomen in de beoordeling. Op dit moment is namelijk onvoldoende duidelijk hoe tumorrespons correleert met de cruciale uitkomstmaat algehele overleving (OS). Het Zorginstituut concludeert dat vanwege de enkelarmige studies met kleine patiëntaantallen, de klinische relevantie van de gevonden effecten van zowel entrectinib als crizotinib op PFS en OS niet te interpreteren zijn. Ondanks de vergelijkbare (zeer lage) kwaliteit van bewijs van de registratiestudies, stroomde crizotinib in het basispakket zonder beoordeling door het Zorginstituut. Crizotinib, dat in 2016 een registratie-uitbreiding kreeg voor de indicatie ROS1-positieve NSCLC, werd in tegenstelling tot entrectinib niet in de sluis geplaatst.

In een MAIC is entrectinib indirect vergeleken met crizotinib. De bewijskracht van deze MAIC op basis van enkele armen afkomstig uit verschillende enkelarmige klinische studies is beperkt vanwege de kleine patiëntenaantallen per behandelarm en zeer ernstig risico op bias. Hierdoor is de MAIC moeilijk te interpreteren en kan geen uitspraak worden gedaan over de vergelijkbaarheid van de twee middelen.

Op basis van bovengenoemde overwegingen concludeert het Zorginstituut dat entrectinib als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers vanwege onvoldoende bewijs vooralsnog *niet* voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarmee geen te verzekeren prestatie is.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 29 maart 2021.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van entrectinib als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met ROS1- positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder zijn behandeld met ROS-1 remmers t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Entrectinib (Rozlytrek®)[1] harde capsules
Geregistreerde indicatie: Entrectinib is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers.
Claim van de registratiehouder: Gelijke waarde ten opzichte van crizotinib.
Doseringsadvies: Eenmaal daags 600 mg. Aanbevolen wordt om patiënten met entrectinib te behandelen totdat er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Op basis van de verdraagbaarheid mag entrectinib tot tweemaal worden verlaagd. De behandeling moet definitief worden gestaakt als patiënten een dosis van 200 mg eenmaal daags niet kunnen verdragen. Behandeling met entrectinib moet worden gestart door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker. Er moet een ROS1-positieve status met een gevalideerde test worden vastgesteld vóór aanvang van de behandeling met entrectinib.
Samenstelling: Elke harde capsule bevat 100 mg entrectinib.
Werkingsmechanisme: Entrectinib is een remmer van TRK, ROS1 en ALK met IC_{50}-waarden van 0,1 tot 2 nM. De belangrijkste actieve metaboliet van entrectinib, M5, heeft *in vitro* vergelijkbare potentie en activiteit laten zien tegen TRK, ROS1 en ALK. Fusie-eiwitten met een TRK-, ROS1- of ALK-kinasedomein bevorderen het tumorverwekkende potentieel via hyperactivatie van daaronder gelegen signaaltransductieroutes, wat leidt tot ongeremde celproliferatie. Entrectinib liet *in vitro* en *in vivo* remming zien van kankercellijnen afkomstig van meerdere tumortypes, waaronder subcutane en intracraniële tumoren met NTRK-, ROS1- en ALK-genfusies. Eerdere behandeling met andere geneesmiddelen die dezelfde kinases remmen, kunnen resistentie voor entrectinib veroorzaken. De resistentiemutaties in het ROS1-kinasedomein die geïdentificeerd zijn na het stoppen van de behandeling met entrectinib omvatten G2032R, F2004C en F20041.
Bijzonderheden: Entrectinib is tevens geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen van 12 jaar en ouder met solide tumoren die een neurotrofe-tyrosinereceptorkinase (NTRK)-genfusie vertonen, • die lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte hebben of bij wie operatieve resectie waarschijnlijk leidt tot ernstige morbiditeit, en • die niet eerder zijn behandeld met een NTRK-remmer, • die geen toereikende behandelopties hebben. Entrectinib is in de sluis geplaatst voor de indicatie monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positief gevorderd NSCLC, die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers. Entrectinib heeft op 31 juli 2020 een voorwaardelijke goedkeuring in de EU ontvangen.

1.2 Achtergronden

1.2.1 *Aandoening*

Longkanker is de aanwezigheid van een kwaadaardig gezwel in de longen. Globaal is longkanker onder te verdelen in twee vormen: kleincellig en niet-kleincellig.[2, 3] Niet-kleincellige longkanker (NSCLC) (≥80%[3] van de patiënten met longkanker), is weer onder te verdelen in verschillende histologische subtypes, namelijk plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinoom, grootcellig carcinoom en ongedifferentieerd carcinoom.[2, 3]

Verschillende factoren dragen bij aan het ontstaan van longkanker. Dat zijn roken, chronische obstructieve longziekten (COPD), blootstelling aan bepaalde stoffen zoals radon, nikkel, arseen en asbest, luchtverontreiniging (fijnstof) en genetische factoren.[2, 3]

Het ziektestadium van longkanker loop van stadium I tot IV, waarbij stadium IIIB overeenkomt met lokaal gevorderde (met lymfeknoopmetastasen) longkanker en stadium IV met gemetastaseerde longkanker.[3] Bij NSCLC groeien de cellen meestal langzaam. De tumor kan al jaren in het lichaam zitten voordat de diagnose komt. In de helft van de gevallen is longkanker al uitgezaaid via de lymfevaten of via het bloed als het ontdekt wordt.[2, 3]

ROS1

Er worden steeds meer gericht behandelbare driver mutaties en translocaties gevonden bij NSCLC-patiënten, met name bij adenocarcinoom histologie. Een zeldzame targetable DNA aberratie is ROS1 (<5%).[2] ROS-fusie-eiwitten ontstaan wanneer er chromosomale herschikkingen plaatsvinden (translocatie) waardoor een fusie ontstaat tussen het tyrosinekinasedomein van ROS1 met een gen dat codeert voor een ander eiwit, de zogeheten fusiepartnergenen. ROS1-genfusie leidt tot continue activatie van ROS-kinase met continue downstream signaling (via SHP-1/SHP-2, JAK/STAT, PI3K/AKT/MTOR en MAPK/ERK) met proliferatie als gevolg. Tot dusver zijn 22 verschillende fusiepartnergenen in longkankerpatiënten geïdentificeerd, waarvan CD74 de meest voorkomende genfusie-partner voor ROS1 is.[4]

Patiënten met ROS1-positieve NSCLC hebben vaker een jongere leeftijd, hebben vaker nooit of licht gerookt en hebben een adenocarcinoom histologie.[4]

1.2.2 *Symptomen en ernst*

De symptomen van longkanker kunnen zeer wisselend zijn en zijn mede afhankelijk van de plaats en de grootte van de tumor en van eventuele uitzaaiingen. Mensen met longkanker hebben in het begin van hun ziekte vaak onopvallende klachten, zoals hoesten of vermoeidheid.[3]

Symptomen die later optreden en meer in de richting van longkanker wijzen zijn:

- Prikkelhoest die langer dan 3 weken duurt;
- Vorming van slijm in de longen;
- Bloed in het opgehoeste slijm;
- Longontsteking die maar niet overgaat, ook niet met antibiotica;
- Kortademigheid;
- Heesheid zonder keelpijn;
- Pijn op de borst, in de rug of bij de schouders;
- Zwelling in de nek of het gezicht.[3]

Longkanker zorgt ook voor een slechtere conditie. Dat is te merken door

vermoeidheid, plotseling veel afvallen en geen trek in eten hebben. Ook kunnen longkankerpatiënten last hebben van hoofdpijn, een suf gevoel en pijn op andere plekken in het lichaam.[3]

De ernst van de ziekte is afhankelijk van het ziektestadium. Wanneer longkanker in een vroeg stadium wordt gediagnosticeerd en de tumor nog chirurgisch te verwijderen is, zijn de overlevingskansen aanzienlijk hoger dan wanneer de tumor in een gevorderd stadium wordt ontdekt.[2] Het merendeel van de longkankerpatiënten blijkt op het moment van diagnose al gemetastaseerde ziekte te hebben en komt niet meer in aanmerking voor curatieve behandeling (ziektestadium III en IV ~75% van de patiënten met NSCLC [voorlopige cijfers 2019]).[3] Van deze groep patiënten met gemetastaseerde ziekte is 19% (stadium III) en 3% (stadium IV) 5 jaar na diagnose nog in leven.[3]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

In 2018 bedroeg de 10-jaars prevalentie van NSCLC 22.162 patiënten. In datzelfde jaar kregen 9.996 mensen de diagnose NSCLC. Hiervan was 56% man en 81% van de patiënten was ouder dan 60 jaar.[5] De voorlopige cijfers voor 2019 laten zien dat bij respectievelijk 25% en 50% van de mensen met NSCLC het stadium van de ziekte III en IV is.[3] Volgens de literatuur heeft 81% een gevorderd of gemetastaseerde ziekte, de inschatting van de door de registratiehouder geraadpleegde klinische expert is 70%.[6, 7] Ongeveer 1 tot 2% van de patiënten met NSCLC heeft een ROS1 translocatie.[4]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling voor patiënten met NSCLC is beschreven in de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn 'Niet kleincellig longcarcinoom' van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) in samenwerking met Longkanker Nederland (2020).[2]

Het advies is om alle patiënten die in aanmerking komen voor palliatieve systeemtherapie met niet-squameuze NSCLC, of met squameuze NSCLC die niet of weinig gerookt hebben, te testen op genafwijkingen, ongeacht de klinische conditie. Wanneer een specifieke genafwijking is gevonden, is het advies om een patiënt door te verwijzen naar een gespecialiseerd centrum voor zeldzame genmutaties en in het geval van ROS1-positief gevorderd NSCLC een behandeling te starten met de ROS1-remmer crizotinib. Gezien het ontbreken van geregistreerde tweedelijnsmiddelen specifiek voor ROS1, zijn volgens de richtlijn platinum-bevattende chemotherapie of ROS1 TKI in studieverband tweedelijnsopties.[2]

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet entrectinib (Rozlytrek®) als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met ROS1-positief gevorderd NSCLC, die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers
Interventie	Entrectinib
Controle-interventie	Crizotinib
Cruciale uitkomsten	Overlevingsduur Kwaliteit van leven Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Ongeveer 75% van de longkankerpatiënten blijkt op het moment van diagnose al gemetastaseerde ziekte te hebben en komt niet meer in aanmerking voor curatieve behandeling. Van deze groep patiënten met gemetastaseerde ziekte is 19% (stadium III) en 3% (stadium IV) 5 jaar na diagnose nog in leven.[3] Gezien deze overlevingscijfers is een follow-up duur van minder dan 5 jaar nodig voor het bepalen van de overleving.
Studiedesign	In de Nederlandse richtlijn NSCLC staat dat gezien de lage prevalentie van aberraties zoals ROS1, gecombineerd met de vaak hoge responspercentages en lange progressievrije overleving met de nieuwe TKIs, het de verwachting is dat er weinig tot geen nieuwe gerandomiseerde fase III studies meer komen waarbij een TKI vergeleken wordt met standaard chemotherapie of met een andere TIK.[2] Ondanks dat een direct-vergelijkende RCT vereisen niet haalbaar lijkt, is deze toch door de EMA als voorwaarde gesteld voor markttoelating en ook opgezet.[4] Het hoofddoel van deze studie is om de werkzaamheid van entrectinib verder te karakteriseren bij patiënten met CZS-laesies, waarbij superioriteit ten opzichte van crizotinib aangetoond zou kunnen worden. Daarmee lijkt een RCT bij deze zeldzame indicatie toch haalbaar.

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Overlevingsduur

Cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. Hiervoor kan algehele overleving (OS) worden gemeten. Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak,

beschouwen we als een surrogaat uitkomstmaat voor overleving. Indien er doorslaggevende gegevens over OS beschikbaar zijn, zal rapportage van PFS slechts descriptief zijn en niet middels GRADE worden beoordeeld. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST criteria.[8, 9] Tumorrespons (complete respons, partiële respons en stabiele ziekte) is eveneens gedefinieerd volgens de RECIST criteria. De '*overall response rate*' is de som van complete en partiële respons. Deze uitkomstmaat is niet doorslaggevend voor besluitvorming en daarom geclassificeerd als 'niet belangrijk'.
Klinische relevantiegrens: De commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) hanteert voor de grens voor een positief advies een puntschatting van de relatieve effecten (*hazard ratio*) van tenminste 0,70 op (progressievrije) overleving of een verlenging van mediane (progressievrije) overleving van tenminste 12 weken.[10]

Kwaliteit van leven
Kwaliteit van leven beschouwen we als cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de *European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC-QLQ C30) en de *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT).
Klinische relevantiegrens: Het minimale klinische relevante verschil voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores.[11] Voor de EORTC-QLQ-C30 wordt een verschil van 5-10 punten gezien door patiënten als 'een kleine verandering', 10-20 punten als 'een middelmatige verandering' en >20 punten als 'groter verandering' in perceptie van patiënten op lichamelijk, emotioneel en sociaal functioneren.[12]

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten
De incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten beschouwen we als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast geven we een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij entrectinib en de vergelijkende behandeling crizotinib.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten
De incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten nemen we mee als cruciale uitkomstmaat in de Gradebeoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in januari 2020 een literatuursearch gedaan naar publicaties over entrectinib en crizotinib als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met ROS1- positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder zijn behandeld met ROS-1 remmers. De exacte zoekstrategie is weergegeven in **bijlage 1**.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC)[1] van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR)[4] van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Bij voorkeur: Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek met crizotinib en/of placebo bij volwassen patiënten met ROS1-positief gevorderd NSCLC, die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers. Prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken zullen indien nodig ter ondersteuning van het bewijs op de (on)gunstige effecten worden meegenomen;
2. Engelstalige artikelen.

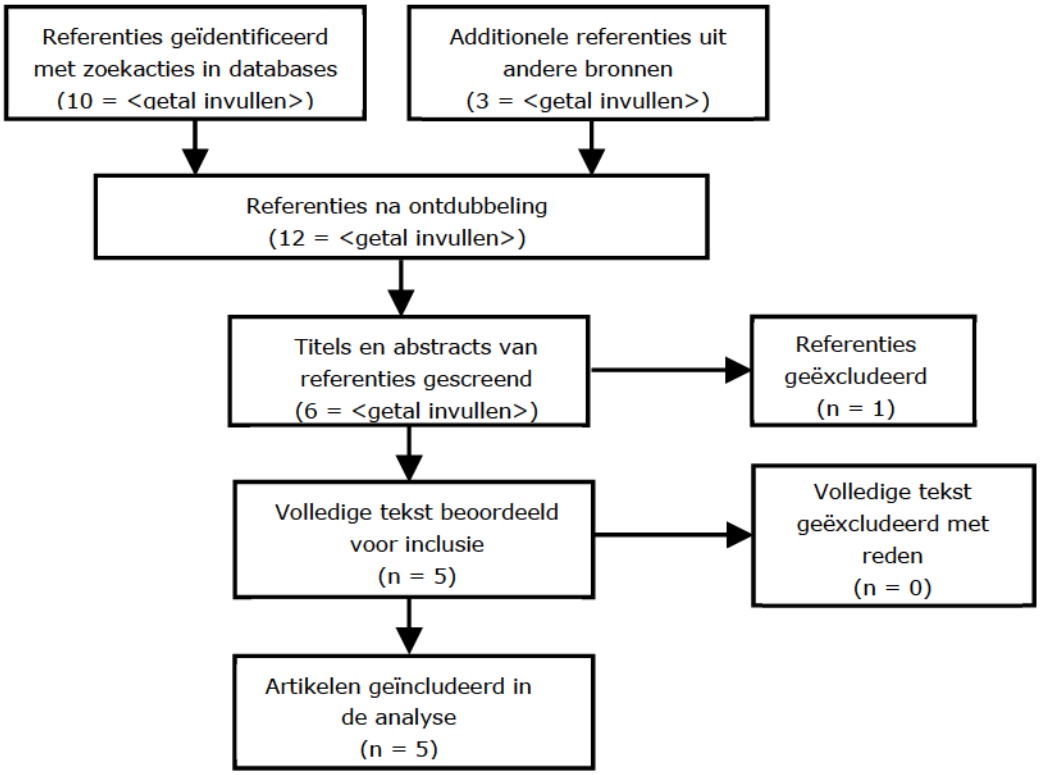
Het volgende exclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen;
2. Beschouwende artikelen (‘*state of the art*’, niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 11 referenties, waarvan 4 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 3**. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 4**.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

<u>Entrectinib: geïntegreerde analyse van ALKA-372-001, STARTRK-1 en STARTRK-2 (Drilon *et al.* 2020[13], Dziadziuszko *et al.* 2021[14] en EPAR[4])</u>

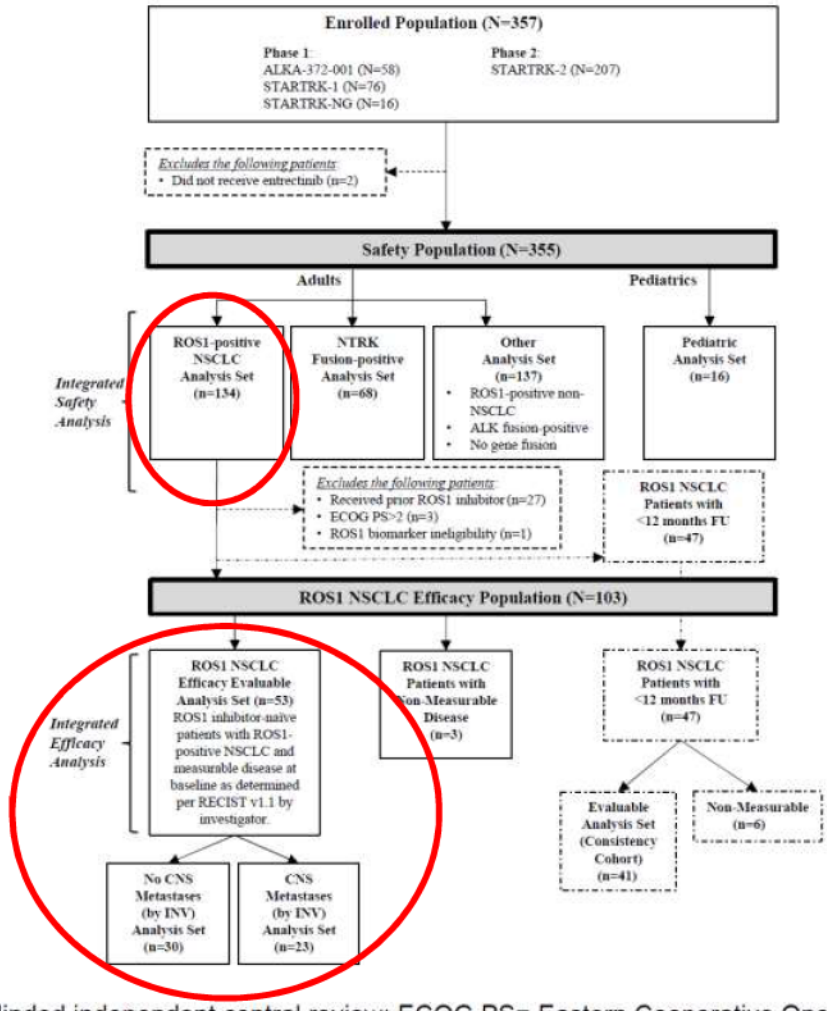
Het klinische ontwikkelprogramma van entrectinib omvat drie lopende fase I studies ALKA (volwassenen), STARTRK-1 (volwassenen) en STARTRK-NG (kinderen) en één fase 2 studie STARTRK-2 (volwassenen). Alle studies includeerden patiënten met NTRK1/2/3, ROS1 of ALK moleculaire alterations. Alle studies lopen nog.[4]

ROS1-positieve NSCLC

De werkzaamheid van entrectinib werd beoordeeld in een gepoolde subgroep van patiënten (≥18 jaar) met een ROS1-positief lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC die eenmaal daags ≥600 mg entrectinib oraal kregen en deelnamen aan een van de drie multicenter, eenarmige, open-label, fase 1/2, klinische onderzoeken bij volwassenen (ALKA, STARTRK-1 en STARTRK-2). Om in de gepoolde subgroep geïncludeerd te worden, moesten patiënten een histologisch bevestigd lokaal gevorderd of gemetastaseerd ROS1-positief NSCLC hebben, ECOG-score ≤2,

meetbare ziekte volgens RECIST v1.1., follow-up duur ≥12 maanden (eerste analyse[13]) of ≥6 maanden (tweede analyse[14]) en geen eerdere behandeling met een ROS1-remmer hebben gehad (effectiviteitsanalyse: N=53 (eerste analyse) of N=161 (tweede analyse); veiligheidsanalyse: N=134 (eerste analyse) of N=210 (tweede analyse)). Alle patiënten werden onderzocht op CZS-laesies op baseline. In **Figuur 1** is de selectie van 53 ROS1-positieve NSCLC patiënten uit de drie klinische fase 1 en 2 studies weergegeven (eerste analyse). De primaire werkzaamheidseindpunten waren het objectieve responspercentage (ORR) en de duur van de objectieve respons (DOR), beoordeeld door een *blinded independent central review* (BICR) volgens RECIST v1.1. De belangrijkste secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS) en algehele overleving (OS). PFS is gedefinieerd als de tijd van de eerste entrectinib-dosering tot radiografische ziekteprogressie of dood. OS is gedefinieerd als de tijd van de eerste entrectinib-dosering tot dood. De algehele mediane follow-upduur was 15,8 maanden vanaf ontvangst van de eerste dosis.[13]

Figuur 1: Overzicht van het selectieproces van de gepoolde subgroep voor de eerste geïntegreerde effectiviteitsanalyse[13]



BICR=blinded independent central review; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FU=follow-up; INV=investigator; NSCLC=non-small cell lung cancer; RECIST=Response Evaluation Criteria for Solid Tumors.

Crizotinib: PROFILE 1001 (Shaw *et al.* 2014[15], Shaw *et al.* 2019[16] en SmPC crizotinib[17])

De werkzaamheid van crizotinib werd beoordeeld in een multicenter, multinationaal, eenarmige fase 1 studie (SmPC: N=53; Shaw *et al.* (2014): N=50). Patiënten (≥18 jaar) met ROS1-positief, gevorderd NSCLC werden geïncludeerd, waarvan 46 patiënten met eerder behandeld ROS1-positief, gevorderd NSCLC en 7 patiënten die geen voorafgaande systemische behandeling hadden ondergaan. Andere inclusiecriteria waren ECOG-score ≤2, adequate orgaanfunctie en meetbare ziekte volgens RESIST v1.0. Patiënten kregen crizotinib 250 mg tweemaal daags oraal. Het primaire werkzaamheidseindpunt was ORR volgens RECIST. Secundaire eindpunten betroffen onder andere PFS en OS. PFS was gedefinieerd als de tijd van de eerste crizotinib-dosering tot RECIST-gedefinieerde ziekteprogressie of dood ongeacht oorzaak en OS was gedefinieerd als de tijd van de eerste crizotinib-dosering tot dood ongeacht oorzaak. De mediane duur van de behandeling was 22,4 maanden (95% BI: 15,0–35,9).

MAIC entrectinib vs. crizotinib (Chu *et al.* 2020[18] en EPAR entrectinib (Rozlytrek®)[4])

In een *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) is entrectinib indirect vergeleken met crizotinib. 53 patiënten behandeld met entrectinib werden op basis van individuele patiëntdata gematcht om overeen te komen met de gerapporteerde geaggregeerde klinische kenmerken van patiënten behandeld met crizotinib in de PROFILE 1001 studie (N=53). De matching in de MAIC is uitgevoerd op de volgende gerapporteerde klinische kenmerken in de crizotinibstudie:

- Percentage vrouw;
- Percentage met een ECOG-score van 2;
- Percentage nooit-rokers;
- Leeftijd;
- Voorgaande behandeling;
- Stadium van CZS-metastase.

De geanalyseerde uitkomstmaten in de MAIC waren OS, PFS, ORR en staken van de behandeling vanwege een ongunstig effect.

Om ook rekening te houden met het niet in de crizotinib studie gerapporteerde klinische kenmerk van aanwezigheid van CZS-laesies bij aanvang van de studie, werden drie scenario's opgesteld:

1. CZS-laesies gemodelleerd zoals gerapporteerd in de fase 2 crizotinibstudie van Wu *et al.*: 18,1%[19];
2. CZS-laesies gemodelleerd zoals beschreven in de analyses van Flatiron Health internal real-world data: 24,64%[18];
3. CZS-laesies gemodelleerd zoals gerapporteerd in de fase 2 entrectinibstudie met 43,4% voor effectiviteitsanalyses en 50% voor veiligheidsanalyses[18].

Afhankelijk van het vergelijkingsscenario nam door de matching de effectieve patiëntpopulatie van entrectinib af van 53 patiënten naar 34 patiënten in scenario 1, 37 patiënten in scenario 2 en 40 patiënten in scenario 3.

Tabel 2: Patiëntpopulaties bij baseline in de MAIC[4]

	Entrectinib-arm	*Crizotinib-arm*
Baseline demographics	Patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC, ≥18 jaar	Patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC, ≥18 jaar
Performance Status	ECOG performance status 0-2	ECOG performance status 0-2; Patiënten waarvan de

		ECOG performance status onbekend was, mochten deelnemen aan de studie
Test	ROS1-positieve herschikking bevestigd via NGS of een andere nucleïncezuur-based diagnostische test	ROS1-positieve herschikking bevestigd via NGS, FISH of IHC, volgens de klinische praktijk in de Verenigde Staten
Eerdere behandelingen	Eerdere antikanker therapie zoals chemotherapie was toegestaan; Eerdere blootstelling aan een andere ROS1-remmer, zoals crizotinib, was niet toegestaan	Eerdere antikanker therapie zoals chemotherapie was toegestaan; Patiënten met een interval van meer dan 90 dagen tussen diagnose en eerste crizotinib-behandeling én geen informatie over de behandeling vóór crizotinib werden geëxcludeerd

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

3.3 Gunstige effecten interventie

De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (**bijlage 6**). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

<u>Overleving</u>

Entrectinib geïntegreerde analyse[13, 14]

Na een mediane follow-up duur van 15,5 maanden (IQE 13,4–20,2) was de mediane OS nog niet bereikt (95%-BI: 15,1–niet bereikt). Op dat moment was 17% van de 53 patiënten overleden. De 1-jaars en 1,5-jaarsoverleving bedroegen respectievelijk 85% (95%-BI: 74–95) en 82% (95%-BI: 70–93). De mediane PFS zoals gemeten door BICR bedroeg 19,0 maanden (95%-BI: 12,2–36,6). Bij patiënten met baseline CNS metastasen was de mediane PFS zoals gemeten door BICR 13,6 maanden (95%-BI: 4,5–niet bereikt). Bij patiënten zonder baseline CNS metastasen was de mediane PFS zoals gemeten door de onderzoekers 26,3 maanden (95%-BI: 15,7–36,6) (**bijlage 7**).[13]

Na een mediane follow-up duur van 15,8 maanden (IQE: 10,4–22,9) was de mediane OS nog niet bereikt (95%-BI: 28,3–niet bereikt). Op dat moment was 23,6% van de 161 patiënten overleden. De 1-jaarsoverleving bedroeg 81% (95%-BI: 74–87). De mediane PFS zoals gemeten door BICR bedroeg 15,7 maanden (95%-BI: 11,0–21,1). Bij patiënten met baseline CNS metastasen was de mediane PFS zoals gemeten door BICR 11,8 maanden (95%-BI: 6,4–15,7). Bij patiënten zonder baseline CNS metastasen was de mediane PFS zoals gemeten door de

onderzoekers 19,0 maanden (95%-BI: 12,0–29,6) (**bijlage 7**).[14]

Crizotinib PROFILE 1001[15, 16]
Na een mediane follow-up duur van 16,4 maanden (95%-BI: 13,8–19,8) was de mediane OS nog niet bereikt (95%-BI: niet gerapporteerd). Op dat moment was 18% van de 50 patiënten overleden. De 1-jaarsoverleving bedroeg 85% (95%-BI: 72-93). De mediane PFS was 19,2 maanden (95%-BI: 14,4–niet bereikt) (**bijlage 7**).[15]
Na een mediane follow-up duur van 62,6 maanden (95%-BI: 58,2–66,6) bedroeg de mediane OS 51,4 maanden (95%-BI: 29,3–niet bereikt). Op dat moment was 49% van de 53 patiënten overleden. De 6-maanden, 1-jaars-, 2-jaars, 3-jaars en 4-jaarsoverleving bedroegen respectievelijk 91%, 79%, 67%, 53% en 51%. De mediane PFS was 19,3 maanden (95%-BI: 15,2–39,1). Er was geen correlatie tussen de specifieke ROS1 herschikking en OS (**bijlage 7**).[16]

MAIC entrectnib vs. crizotinib[18]
De OS-hazard ratio's voor entrectinib ten opzichte van crizotinib waren als volgt in de verschillende scenario's:
- Scenario 1: 0,471 (95%-BI: 0,112–1,034);
- Scenario 2: 0,504 (0,134–1,066);
- Scenario 3: 0,609 (0,164–1,273).

Omdat onduidelijk is of het effect van crizotinib op PFS in de PROFILE 1001 studie is beoordeeld door een *blinded independent central review* (BICR) of door de onderzoeker (IA: *investigator-assessed*) zijn twee vergelijkingen gemaakt in de MAIC:
De PFS-hazard ratio's voor entrectinib (BICR) ten opzichte van crizotinib in de verschillende scenario's waren:
- Scenario 1: 0,939 (0,529 – 1,427);
- Scenario 2: 0,960 (0,561 – 1,448);
- Scenario 3: 1,046 (0,640 – 1,603).

De PFS-hazard ratio's voor entrectinib (IA) ten opzichte van crizotinib in de verschillende scenario's waren:
- Scenario 1: 1,286 (0,840–1,819);
- Scenario 2: 1,346 (0,902–1,863);
- Scenario 3: 1,535 (1,063–2,107) (**bijlage 6**).

<u>Gradeconclusie:</u> Het effect van entrectinib op de kans op (progressievrije) overleving is nog niet aangetoond. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege zeer ernstig <u>*risico op bias*</u> [het is onbekend hoeveel patiënten in de crizotinib PROFILE 1001 studie bij baseline CZS metastasen hadden, terwijl dit een klinisch kenmerk is waarop gematcht zou moeten worden. Daarnaast zijn patiënten behandeld met entrectinib geselecteerd uit twee fase 1 en één fase 2 studie, waarbij patiënten moesten zijn behandeld met tenminste één dosis ≥600 mg entrectinib, terwijl de geregistreerde dosering 600 mg is. Ook is niet bekend of de gevonden effecten op (progressievrije) overleving consistent waren tussen de drie entrectinib-studies], <u>*inconsistentie*</u> [het is onbekend of PFS in de crizotinib-arm is beoordeeld door een *blinded independent central review* (BICR) of door de onderzoekers zelf. Dit is relevant aangezien entrectinib PFS-data beoordeeld door BICR vergeleken met de crizotinib-data een vergelijkbare PFS suggereren terwijl entrectinib PFS-data beoordeeld door de onderzoekers zelf vergeleken met de crizotinib-data suggereren dat PFS bij behandeling met entrectinib ongunstiger kan zijn] en <u>*onnauwkeurigheid*</u> [de klinische relevantiegrenzen worden in alle gevallen één of tweemaal overschreden].

Kwaliteit van leven

Entrectinib geïntegreerde analyse[13, 4]

Kwaliteit van leven gegevens zijn niet gerapporteerd. Volgens de EPAR suggereren *patiënt reported outcomes* in 37 ROS1-positieve NSCLC patiënten die deelnamen aan de STARTRK-2 studie een trend richting symptoomverbetering vanaf cyclus 2. Een duidelijke afname in cognitief functioneren in de eerste cyclus is echter zorgelijk vanwege cognitieve afwijkingen gerapporteerd in klinische studies met entrectinib.[4]

Crizotinib PROFILE 1001[15, 16]

Kwaliteit van leven gegevens zijn niet gerapporteerd.

MAIC entrectinib vs. crizotinib[18]

Kwaliteit van leven was geen uitkomstmaat die werd beoordeeld in deze MAIC.
Gradeconclusie: Het relatieve effect van entrectinib vs. crizotinib op kwaliteit van leven is onbekend. Dit omdat het bewijs ontbreekt voor deze uitkomstmaat.

3.3.1 *Overige overwegingen*

De effectiviteit van entrectinib is geëvalueerd in twee enkelarmige fase 1 studies en één enkelarmige fase 2 studie. Voor marktregistratie is een geïntegreerde analyse opgesteld waarin een selectie van studieresultaten uit de drie fase 1/2 studies werd samengevoegd (N=53). De geïntegreerde analyse was niet ge-pre-specificeerd, maar werd ontwikkeld na start van de STARTRK-2 studie. De inclusiecriteria en eindpunten van de geïntegreerde analyse waren gebaseerd op de fase 2 STARTRK-2 inclusie criteria en studie-eindpunten. Tumorrespons (complete of partiële respons) en duur van de respons waren de primaire uitkomstmaten. OS en PFS behoorden tot de secundaire eindpunten.[4]

Alhoewel entrectinib positieve effecten laat zien op de tumorrespons[1], wordt deze uitkomstmaat niet meegenomen in de beoordeling. Bij oncologische middelen definieert het Zorginstituut OS (en eventueel PFS) als cruciale uitkomstmaat. Tumorrespons betreft een surrogaatuitkomstmaat waarvan vooralsnog onvoldoende duidelijk is hoe deze correleert met de cruciale uitkomstmaat OS. Daarnaast is entrectinib in de registratiestudies niet vergeleken met placebo en/of crizotinib, waardoor de tijdgerelateerde eindpunten PFS en OS niet te interpreteren zijn. Ondanks deze beperkingen is getracht een indirecte vergelijking met de standaardbehandeling crizotinib te maken.

De effectiviteit van crizotinib bij ROS1-positieve NSCLC is geëvalueerd in een enkelarmige fase 1 studie met 53 patiënten. Ook in deze studie was tumorrespons de primaire uitkomstmaat en was crizotinib niet direct vergeleken met placebo waardoor ook voor crizotinib de klinische relevantie van de gevonden effecten op PFS en OS niet te bepalen is. Ondanks de vergelijkbare (zeer lage) kwaliteit van bewijs als entrectinib, stroomde crizotinib in het basispakket zonder beoordeling door het Zorginstituut. Crizotinib, dat in 2016 een registratie-uitbreiding kreeg voor de indicatie ROS1-positieve NSCLC, werd in tegenstelling tot entrectinib voor deze indicatie niet in de sluis geplaatst.

In een MAIC is entrectinib indirect vergeleken met crizotinib.[18] De bewijskracht van deze MAIC op basis van enkele armen afkomstig uit verschillende enkelarmige klinische studies is beperkt vanwege de kleine patiëntaantallen per behandelarm: n=34 tot 40 in de entrectinib-arm (afhankelijk van het scenario) en n=53 in de crizotinib-arm.[13, 15, 16, 18] Daarnaast is er ondanks matching zeer ernstig risico op

[1] Complete respons: n=3 (6%);
Partiële respons: n=38 (72%);
Mediane duur van de respons: 24,6 maanden (95%-BI: 11,4–34,8).

bias. Zo is in de crizotinib-arm de aanwezigheid van CZS-metastasen niet gerapporteerd.[4, 15] Entrectinib is zowel onderzocht bij patiënten met CZS-metastasen bij baseline (n=20) als bij patiënten zonder CZS-metastasen bij baseline (n=30). Deze subgroepresultaten laten zien dat de mediane PFS bij patiënten met CZS-metastasen bij baseline ongunstiger is dan de mediane PFS bij patiënten zonder CZS-metastasen bij baseline (13,6 maanden [95%-BI: 4,5–niet bekend] vs. 26,3 maanden [95%-BI: 15,7–36,6]).[13] Daarmee is de aan- of afwezigheid van CZS-metastasen bij baseline een klinisch kenmerk waarop gematcht zou moeten worden in de MAIC. Omdat dit niet mogelijk was, geeft dit een risico op bias waarvan niet bekend is hoe dit het gerapporteerde resultaat beïnvloedt. Alhoewel in de MAIC van Chu *et al.* (2020)[18] is geprobeerd aan de hand van drie scenario's de mogelijk impact hiervan te kunnen duiden, zal alleen een direct-vergelijkende studie in staat zijn om deze onzekerheden weg te nemen. Ook de in de EPAR genoemde indirecte vergelijking waarbij entrectinib indirect is vergeleken met *real world data* van crizotinib om het mogelijk gunstige effect van entrectinib bij patiënten met CZS-metastasen aan te tonen, geeft onvoldoende duidelijkheid. Volgens de EMA waren er meerdere verschillen in baselinekarakteristieken bij patiënten met CZS-metastasen die entrectinib in de klinische trials of crizotinib in *the real world* ontvingen. Wat deze verschillen precies zijn is onbekend, aangezien deze verschillen niet zijn gerapporteerd in de EPAR.[4] Ook was het niet mogelijk om patiënten te matchen op basis van ziektehistologie, vanwege missende informatie van sommige patiënten in de entrectinib-dataset.[18] Daarnaast was de geïntegreerde analyse, waaruit voor de MAIC patiënten behandeld met entrectinib zijn geselecteerd, niet ge-pre-specificeerd en is onbekend of de gevonden effecten op (progressievrije) overleving consistent waren tussen de drie entrectinib-studies waaruit patiënten voor de MAIC zijn geselecteerd. In de fase 1 studies bijvoorbeeld werden vier en twee patiënten met respectievelijk een hogere of lagere dosering dan de geregistreerde dosering van 600 mg eenmaal daags behandeld.[14] Ook deze patiënten zijn geïncludeerd in de geïntegreerde analyse en dus mogelijk ook in de MAIC. Een ander punt dat zorgt voor onzekerheid is dat we niet weten of de PFS in de crizotinib-arm is beoordeeld door een *blinded independent central review* (BICR) of door de onderzoekers zelf. Dit is relevant aangezien in de MAIC entrectinib PFS-data beoordeeld door een BICR vergeleken met de crizotinib-data een vergelijkbare PFS suggereren terwijl entrectinib PFS-data beoordeeld door de onderzoekers vergeleken met de crizotinib-data suggereren dat PFS bij behandeling met entrectinib ongunstiger kan zijn.[18] In de MAIC van Chu *et al*. concluderen de auteurs dan ook dat entrectinib een veelbelovend middel is in de behandeling van patiënten met ROS1-positieve NSCLC, maar dat meer analyses nodig zijn om de klinische waarde van entrectinib in de praktijk te kunnen bepalen.[18]

Vanwege zeer ernstig risico op bias en kleine patiëntaantallen per behandelarm in de MAIC, is een uitspraak doen over het relatieve effect op (progressievrije) overleving niet goed mogelijk. We concluderen daarom dat er vooralsnog onvoldoende gegevens zijn om het relatieve verschil in (progressievrije) overleving tussen entrectinib en crizotinib bij patiënten met ROS1-positieve NSCLC te beoordelen. Alleen een direct-vergelijkende studie, zoals de door de EMA verplicht gestelde *open label*, fase 3 studie waarin entrectinib direct wordt vergeleken met crizotinib bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde ROS1-positieve NSCLC met (tenminste 30% van de geïncludeerde patiënten) of zonder CZS-metastasen bij baseline (NCT04603807[20]), zal in staat zijn om de werkelijke waarde van entrectinib ten opzichte van crizotinib aan te kunnen tonen. Voor deze studie zullen 220 patiënten worden geïncludeerd. Het primaire eindpunt is PFS bij de subgroep van patiënten met CZS-metastasen op baseline. Naast overlevingsgegevens zullen ook kwaliteit van leven data worden verzameld. Het

klinische onderzoeksrapport moet voor 31 december 2027 bij de EMA worden ingediend.[1]

3.4 Ongunstige effecten

Entrectinib[1]

De meest voorkomende ongunstige effecten (≥20%) waren vermoeidheid, obstipatie, dysgeusie, oedeem, duizeligheid, diarree, misselijkheid, dysesthesie, dyspneu, anemie, gewichtstoename, verhoogd creatinine in bloed, pijn, cognitieve aandoeningen, braken, hoest en koorts. De meest voorkomende ernstige ongunstige effecten (≥2%) waren longinfecties (5,2%), dyspneu (4,6%), cognitieve aandoening (3,8%) en pleurale effusie (2,4%). Permanent staken van de behandeling vanwege een ongunstig effect kwam voor bij 4,4% van de patiënten. Zie ook **tabel 3**.

Crizotinib[17]

De meest voorkomende ongunstige effecten (≥25%) bij patiënten met ALK-positief of ROS1-positief NSCLC waren visusstoornis, misselijkheid, diarree, braken, oedeem, obstipatie, verhoogde transaminasewaarden, vermoeidheid, verminderde eetlust, duizeligheid en neuroptahie. De ernstigste ongunstige effecten waren hepatotoxiciteit, ILD/pneumonitis, neutropenie en verlenging van het QT-interval. Zie ook **tabel 3**.

<u>Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten</u>

Entrectinib geïntegreerde analyse[4, 13, 14]

De mediane behandelduur in de veiligheidspopulatie van 134 volwassenen met ROS1-positieve NSCLC was 8,3 maanden (IQR: 4,6 – 14,6).[13] 125 van de 134 patiënten (93,3%) ervaarden een interventiegrelateerd ongunstig effect. Bij 15 van de 134 patiënten (11,2%) trad een ernstig interventiegerelateerd ongunstig effect op. Het meest frequent gerapporteerd waren cognitieve aandoeningen (3,0%). 46 van de 134 patiënten (34,3%) had een interventiegerelateerd graad 3-5 ongunstig effect.[4] De meest voorkomende graad 3-4 ongunstige effecten waren gewichtstoename (8%) en neutropenie (4%). Het ernstige ongunstige effect dood trad niet op.[13]

De mediane behandelduur in de veiligheidspopulatie van 210 volwassenen met ROS1-positieve NSCLC was 7,4 maanden (IQR: 3,6–14,1). 196 van de 210 patiënten (93,3%) ervaarden een interventiegerelateerd ongunstig effect. Bij 23 van de 210 patiënten (11,0%) trad een ernstig interventiegerelateerd ongunstig effect op. Het meest frequent gerapporteerd waren pyrexie (1,4%), cognitieve aandoeningen (1%) en overgeven (1%). Het is onbekend hoeveel patiënten een interventiegerelateerd graad 3-5 ongunstig effect had. De meest voorkomende graad 3-4 ongunstige effecten waren gewichtstoename (8,1%), ALT verhoging (3,3%) en diarree (2,9%). 3,3% van de patiënten ervaarden een graad 4 ongunstig effect. Graad 5 ongunstige effecten traden niet op.[14]

Crizotinib PROFILE 1001[15, 16]

Bij een mediane behandelduur van 14,8 maanden (95%-BI: 0,5 – 41,9) traden interventiegerelateerde graad 4 of graad 5 ongunstige effecten niet op. Het is onduidelijk hoeveel patiënten een interventiegerelateerd graad 3 ongunstig effect ervaarden.[15]

Bij een mediane behandelduur van 22,4 maanden (95%-BI: 15,0–35,9) kregen 19 van de 53 patiënten te maken met een *treatment-related* graad 3 ongunstig effect (35,8%). Graad 4 of 5 *treatment-related* ongunstige effecten werden niet gerapporteerd.[16]

MAIC entrectinib vs. crizotinib[18]

De incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten was geen

uitkomstmaat die werd beoordeeld in deze MAIC.
Gradeconclusie: Het relatieve effect van entrectinib vs. crizotinib op interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten is onbekend. Dit omdat het bewijs ontbreekt voor deze uitkomstmaat.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten
Entrectinib geïntegreerde analyse[4, 13, 14]
De mediane behandelduur in de veiligheidspopulatie van 134 volwassenen met ROS1-positieve NSCLC was 8,3 maanden (IQR: 4,6 – 14,6). Bij 46 van de 134 patiënten (34,3%) werd de entrectinibdosering verlaagd vanwege een ongunstig effect[13] en bij 60 van de 134 patiënten (44,8%) werd behandeling met entrectinib vanwege ongunstige effecten tijdelijk onderbroken. 12 van de 134 patiënten (9,0%) staakten de behandeling permanent vanwege een ongunstig effect.[4] Bij 5 van de 134 patiënten (5%) ging het om een interventiegerelateerd ongunstig effect. Bij 9 van de 134 patiënten (6,7%) leidde een ongunstig effect tot dood. De oorzaak was niet gerelateerd aan entrectinib.[13]
De mediane behandelduur in de veiligheidspopulatie van 210 volwassenen met ROS1-positieve NSCLC was 7,4 maanden (IQR: 3,6–14,1). Bij 61 van de 210 patiënten (29,0%) werd de entrectinibdosering verlaagd vanwege een ongunstig effect en bij 64 van de 210 patiënten (30,5%) werd behandeling met entrectinib vanwege ongunstige effecten tijdelijk onderbroken. 16 van de 210 patiënten (7,6%) staakten de behandeling permanent vanwege een ongunstig effect. Het is onbekend in hoeveel gevallen het ging om een interventiegerelateerd ongunstig effect.[14]

Crizotinib PROFILE 1001[15, 16, 21]
De mediane behandelduur was 14,8 maanden (95%-BI: 0,5 – 41,9). Eén van de 53 patiënten staakte de behandeling vanwege entrectinib-gerelateerde misselijkheid (2%). Er is niet gerapporteerd hoeveel patiënten de studie staakten vanwege een niet-interventiegerelateerd ongunstig effect.[15] In de EPAR van crizotinib staat dat 6 van de 53 patiënten de crizotininb verlaagde vanwege een ongunstige effect (11,3%). In al deze gevallen betrof het een interventiegerelateerd ongunstig effect. 24 van de 53 patiënten onderbrak de behandeling met crizotinib tijdelijk vanwege een ongunstig effect (45,3%). Bij 13 van de 53 patiënten betrof het een interventiegerelateerd ongunstig effect (24,5%).[21]
De mediane behandelduur was 22,4 maanden (95%-BI: 15,0–35,9). Geen van de patiënten staakte de behandeling permanent vanwege een interventiegerelateerd ongunstig effect. Er is niet gerapporteerd hoeveel patiënten de studie staakten vanwege een niet-interventiegerelateerd ongunstig effect.[16]

MAIC entrectnib vs. crizotinib[18]
De veiligheidspopulatie bestond uit 134 patiënten. De odds ratio's voor staken als gevolg van ongunstige effecten waren als volgt in de verschillende scenario's:
- Scenario 1: 0,896 (95%-BI: 0,231–1,910);
- Scenario 2: 0,874 (95%-BI: 0,250–1,826);
- Scenario 3: 0,793 (95%-BI: 0,290–1,444) (**bijlage 6**).

Gradeconclusie: Het effect van entrectinib op de kans op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten is nog niet aangetoond. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege zeer ernstig *risico op bias* [het is onbekend hoeveel patiënten in de in de crizotinib PROFILE 1001 studie bij baseline CZS metastasen hadden, terwijl dit een klinisch kenmerk is waarop gematcht zou moeten worden. Daarnaast zijn patiënten behandeld met entrectinib geselecteerd uit twee fase 1 en één fase 2 studie, waarbij ook patiënten met een hogere of lagere dosering entrectinib behandeld werden dan de geregistreerde dosering van 600 mg] en *onnauwkeurigheid* [beide klinische relevantiegrenzen worden in alle drie de scenario's overschreden].

3.4.1 *Overige overwegingen*

De veiligheidsdata van de enkelarmige fase 1 ALKA en STARTRK-1 studies en de enkelarmige fase 2 STARTRK-2 studie zijn gebruikt om inzicht te krijgen in het veiligheidsprofiel van entrectinib bij volwassenen met ROS1-positieve NSCLC en volwassenen en kinderen met NTRK-fusie positieve tumoren die tenminste één dosis entrectinib hadden gehad. In totaal werden in deze dataset 355 patiënten geïncludeerd. Daarvan hadden 134 volwassen patiënten ROS1-positieve NSCLC.[4]

De gegevens over de veiligheid van entrectinib bij volwassen patiënten met ROS1-positieve NSCLC zijn beperkt. Omdat de veiligheid van entrectinib is onderzocht bij onder andere volwassen patiënten met ROS1-positieve NSCLC en volwassen en pediatrische patiënten met NTRK-genfusie positieve tumoren is de klinische relevantie van de *overall* veiligheidsgegevens (**tabel 3**) lastig te interpreteren. Er zijn immers verschillen in onderliggende maligniteit. Daarnaast zijn er verschillen in behandelduur, dosering (van 100 tot 1600 mg/m^2/dag, *body surface area-based* vs. *flat dose*), toedieningsschema (4 dagen op/3 dagen af gedurende 21 dagen in een 28-daagse cyclus vs. continue dagelijkse dosering), formulering en genetica welke de data kunnen beïnvloeden. Ook is het vanwege het ongecontroleerde studiedesign niet goed mogelijk om de entrectinib-gerelateerde ongunstige effecten te onderscheiden van tekenen en symptomen veroorzaakt door de onderliggende ziekte. Kortom, zo'n significante heterogeniteit in een ongecontroleerde setting bemoeilijkt de precieze evaluatie van het veiligheidsprofiel van entrectinib en de betrouwbaarheid van causale relaties. Tot slot is de langetermijn veiligheid van entrectinib nog onduidelijk. Een update van de geïntegreerde analyse met 210 patiënten met ROS1-positieve NSCLC laat zien dat het veiligheidsprofiel van entrectinib overeenkomt met de primaire analyse waarbij 134 zijn geïncludeerd. [14] Toch blijft de lange termijn veiligheid met deze update van entrectinib onduidelijk. Desondanks zijn belangrijke veiligheidsrisico's gedetecteerd. Het gaat om congestief hartfalen, QT-verlenging en fracturen. Belangrijke potentiële veiligheidsrisico's betreffen ernstige neurologische reacties.[4]

Ondanks bovengenoemde beperkingen concludeert de CHMP dat de toxiciteit van entrectinib bij volwassen goed te managen is.[4] Zo zijn in de SmPC[1] van entrectinib meerdere voorwaarden opgenomen om veilig gebruik van entrectinib mogelijk te maken:

- In een lijst zijn verschillende ongunstige effecten opgenomen waarbij voor de behandeling van deze ongunstige effecten wordt aangegeven of tijdelijke onderbreking, dosisverlaging of staken van de behandeling met entrectinib noodzakelijk is (tabel 4 van de SmPC[1]);
- Daarnaast dienen voor verschillende ongunstige effecten extra maatregelen genomen te worden om veilig gebruik van entrectinib mogelijk te maken[1]:
  - Patiënten dienen te worden gecontroleerd op symptomen van cognitieve veranderingen. Ook moeten patiënten worden voorgelicht over het mogelijke optreden van cognitieve veranderingen bij behandeling met entrectinib;
  - Patiënten met klachten of symptomen van fracturen (bijvoorbeeld pijn, loopstoornis, verandering in mobiliteit, misvorming) moeten direct worden onderzocht;
  - Serumurinezuurspiegels moeten worden gecontroleerd voor aanvang van de behandeling en regelmatig gedurende de behandeling met entrectinib. Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van hyperurikemie. De behandeling met uraatverlagende geneesmiddelen moet worden gestart indien klinisch geïndiceerd en entrectinib moet worden onderbroken bij klachten en symptomen van hyperurikemie;

- Bij patiënten met symptomen of bekende risicofactoren van congestief hartfalen moet de linkerventrikelejectiefractie worden beoordeeld voor aanvang van de behandeling met entrectinib. Patiënten die entrectinib krijgen, dienen nauwlettend te worden gecontroleerd. Degenen die klinische symptomen van congestief hartfalen vertonen, waaronder kortademigheid of oedeem, moeten onderzocht en behandeld worden zoals klinisch aangewezen;
- Vanwege het risico op verlenging van het QTc-interval wordt beoordeling van ECG en elektrolyten op baseline en na 1 maand van de behandeling met entrectinib aangeraden. Periodieke controles van ECG en elektrolyten worden ook aangeraden, indien klinisch geïndiceerd, gedurende de gehele behandeling met entrectinb.

Onder andere vanwege de eerder genoemde tekortkomingen in de veiligheidsevaluatie van entrectinib is de indirecte vergelijking met crizotinib lastig te maken. De incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten werd in de MAIC niet beoordeeld. We concluderen daarom dat vanwege gebrek aan bewijs het relatieve effect van entrectinib vs. crizotinib op interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten onbekend is. Daarnaast concluderen we dat het effect van entrectinib op de kans op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten ten opzichte van crizotinib nog niet is aangetoond. We komen tot deze conclusie vanwege zeer ernstig risico op bias en de brede 95%-betrouwbaarheidsintervallen die beide klinische relevantiegrenzen overschrijven. Ook in het geval van de ongunstige effecten zal een direct-vergelijkende studie meer duidelijkheid kunnen geven. Overigens zijn er op grond van de SmPC's van entrectinib en crizotinib op het eerste gezicht geen aanwijzingen voor klinisch relevante verschillen in ongunstige effecten.

Tabel 3: Ongunstige effecten van entrectinib vergeleken met crizotinib als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met ROS1- positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder zijn behandeld met ROS-1 remmers

meest frequent (≥1%)	entrectinib[1]	crizotinib[17]
Infecties en parasitaire aandoeningen	Longinfectie, urineweginfectie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	**Anemie, neutropenie**	**Neutropenie, anemie,** leukopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtstoename, **verminderde eetlust** *Hyperurikemie, dehydratatie*	**Verminderde eetlust** *Hypofosfatemie*
Zenuwstelselaandoeningen	**Dysgeusie**, duizeligheid, dysethesie, cognitieve aandoeningen, hoofdpijn, **perifere sensorische neuropathie**, ataxie, slaapproblemen *Stemmingsstoornissen, syncope*	**Neuropathie, dysgeusie**
Oogaandoeningen	**Wazig zien**	**Visusstoornis**
Hartaandoeningen	***Congestief hartfalen, eletrocardiogram QTc verlengd***	Duizeligheid, bradycardie ***Hartfalen, verlenging van het QT-interval op ECG,*** *flauwte*
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu, hoest *Pleurale effusie*	*Interstitiële longziekte*
Maagdarmstelselaandoeningen	**Obstipatie, diarree, misselijkheid, braken, buikpijn**, dysfagie	**Braken, diarree, misselijkheid, obstipatie, buikpijn** *Oesofagitis, dyspepsie*
Lever- en galaandoeningen	**ASAT verhoogd, ALAT verhoogd**	**Verhoogde transaminasewaarden** *Verhoogd alkalische fosfatase in bloed*
Huid- en onderhuidaandoeningen	**Huiduitslag** *Fotosensitiviteitsreactie*	**Huiduitslag**

meest frequent (≥1%)	*entrectinib*[1]	*crizotinib*[17]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie, artralgie, spierzwakte *Fracturen*	
Nier- en urinewegaandoeningen	**Creatinine in bloed verhoogd**, urineretentie	*Niercyste*, ***verhoogd creatininegehalte in bloed***
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	**Vermoeidheid**, **oedeem**, pijn, pyrexie	**Oedeem**, **vermoeidheid**
Onderzoeken		*Verlaagd testosteron in bloed*

Niet-*Italic* geschreven ongunstige effecten werden zeer vaak gerapporteerd (≥10%). *Italic geschreven ongunstige effecten* werden vaak gerapporteerd (≥1%, <10%). **Vetgedrukte ongunstige effecten** komen vaak of zeer vaak voor bij behandeling met zowel entrectinib als bij behandeling met crizotinib (≥1%).

3.5 Ervaring

De ervaring met entrectinib en crizotinib is weergegeven in **tabel 4**.

De ervaring met entrectinib is beperkt. De ervaring met crizotinib is voldoende.

Tabel 4: Ervaring met entrectinib vergeleken met crizotinib

	entrectinib[1]	*Crizotinib*[17]
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	Juli 2020	
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		Oktober 2012 2016 (ROS1-positieve NSCLC)
ruim: > 10 jaar op de markt		

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Entrectinib en crizotinib kennen beiden geen specifieke contra-indicaties.[1, 17]

Specifieke groepen

Crizotinib wordt extensief gemetaboliseerd in de lever en dient daarom met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie is een lagere aanvangsdosis aanbevolen.[17] De veiligheid en werkzaamheid van entrectinib zijn niet onderzocht bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie.[1]

Crizotinib plasmaconcentraties kunnen verhoogd zijn bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CL_{cr} <30 ml/min). In dat geval is een aangepaste (start)dosering aanbevolen.[17] De veiligheid en werkzaamheid van entrectinib zijn niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.[1]

Een dosisaanpassing van entrectinib of crizotinib bij oudere patiënten is niet nodig.[1, 17]

Entrectinib en crizotinib kunnen schade aan de foetus veroorzaken wanneer deze middelen worden toegediend aan een zwangere vrouw. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten daarom zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en tot 5 weken en 90 dagen na de laatste dosis van respectievelijk entrectinib en crizotinib.[1, 17] Mannelijke patiënten die worden behandeld met entrectinib en een vrouwelijke partner hebben die zwanger kan worden, moeten eveneens zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en tot 3 maanden na de laatste dosis entrectinib.[1]

Risico voor kinderen die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met entrectinib of crizotinib.[1, 17]

Mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid kunnen worden aangetast door

behandeling met crizotinib.[17] Het effect van entrectinib op de vruchtbaarheid is onbekend.[1]

Interacties
Middelen die de plasmaconcentratie van entrectinib en/of crizotinib kunnen wijzigen:
Gelijktijdig gebruik van entrectinib of crizotinib met een krachtige of matige CYP3A-remmer verhoogt de plasmaconcentraties van entrectinib en crizotinib. Als gelijktijdig gebruik van krachtige of matige CYP3A-remmers onvermijdbaar is, moet de dosis van entrectinib worden aangepast. In het geval van crizotinib dient de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd op ongunstige effecten van crizotinib.[1, 17]
Gelijktijdig gebruik van entrectinib of crizotinib met een krachtige of matige CYP3A-inductor verlaagt de plasmaconcentraties van entrectinib en crizotinib. Gelijktijdige toediening van entrectinib of crizotinib met krachtige CYP3A-inductoren dient daarom te worden vermeden.[1, 17]

Gelijktijdig gebruik van entrectinib met een krachtige of matige P-gp-inductor verlaagt de plasmaconcentraties van entrectinib. Gelijktijdige toediening van een krachtige of matige P-gp-inductoren dient te worden vermeden.[1]
Voorzichtigheid is geboden wanneer entrectinib gelijktijdig wordt toegediend met krachtige of matige P-gp-remmers, vanwege het risico op een verhoogde blootstelling aan entrectinib.[1]

Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentratie door entrectinib en/of crizotinib kan worden beïnvloed:
Entrectinib en crizotinib zijn respectievelijk een zwakke en matige remmer van CYP3A4. Voorzichtigheid is geboden wanneer entrectinib of crizotinib gelijktijdig wordt gebuikt met gevoelige CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische breedte.[1, 17]
Entrectinib en crizotinib kunnen PXR-gereguleerde enzymen induceren. Gelijktijdige toediening van entrectinib of crizotinib met bijvoorbeeld CYP2C8- of CYP2C9-substraten kan de blootstelling aan deze stoffen daardoor verlagen.[1, 17]
Crizotinib is een remmer van CYP2B6. Daardoor kan crizotinib de plasmaconcentraties verhogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door CYP2B6 worden gemetaboliseerd.[17]

Entrectinib en crizotinib kunnen P-gp remmen.[1, 17] Nauwkeurige klinische controle wordt aanbevolen wanneer crizotinib wordt toegediend met geneesmiddelen die substraten zijn van P-gp.[17] Het is onbekend of het effect van entrectinib klinisch relevant is bij gevoelige orale P-gp-substraten.[1]

Daarnaast kan entrectinib BCRP remmen en is entrectinib een zwakke remmer van OATP1B1. De klinische relevantie van deze remming is niet bekend, maar voorzichtigheid is geboden wanneer gevoelige orale BCRP- of OATP1B1-substraten gelijktijdig met entrectinib worden toegediend, vanwege het risico op verhoogde absorptie.[1]

Crizotinib kan mogelijk de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen verhogen die voornamelijk door UGT1A1, UGT2B7, OCT1 of OCT2 gemetaboliseerd worden. Daarnaast kan crizotinib CAR-gereguleerde enzymen induceren. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer crizotinib wordt gecombineerd met geneesmiddelen die door CAR-enzymen worden gemetaboliseerd.[17]

Farmacodynamische interacties
In klinische onderzoeken werd verlenging van het QT-interval waargenomen met crizotinib. Bij gelijktijdig gebruik van crizotinib met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, dient het QT-interval te worden gecontroleerd. Vanwege het risico op overmatige bradycardie, dient crizotinib met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met andere bradycardiale middelen.[17]
Farmacodynamische interacties bij gebruik van entrectinib zijn niet vermeld.[1]

Waarschuwingen en voorzorgen
Entrectinib en crizotinib: Verlening van het QTc-interval is waargenomen in klinische onderzoeken bij patiënten die werden behandeld met entrectinib of crizotinib. Beoordeling van ECG en elektrolyten op baseline en regelmatige controles van ECG en elektrolyten gedurende de behandeling worden aangeraden. Gebruik van entrectinib en crizotinib moet worden vermeden/met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten:

- met een QTc-interval dat langer is dan 450 msec op baseline;
- met het congenitaal lang-QTc-intervalsyndroom;
- die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen;
- met een verstoorde elektrolytenbalans;
- met significante cardiale ziekte.[1, 17]

Entrectinib: Er zijn cognitieve aandoeningen, waaronder verwardheid, veranderingen in psychische toestand, geheugenproblemen en hallucinaties gemeld in klinische onderzoeken met entrectinib.[1]
Hyperurikemie is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met entrectinib.[1]
Congestief hartfalen is gemeld bij verschillende klinische onderzoeken met entrectinib.[1]

Crizotinib: Levertoxiciteit is gemeld bij patiënten die werden behandeld met crizotinib.[17]
Ernstige, levensbedreigende of fatale interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis kan optreden bij patiënten die behandeld worden met crizotinib.[17]
Symptomatische bradycardie kan optreden bij patiënten die crizotinib krijgen toegediend. Het effect van crizotinib op het dalen van de hartslag ontwikkelt zich mogelijk pas enkele weken na het starten van de behandeling volledig.[17]
Tijdens klinische onderzoeken met crizotinib en tijdens het gebruik nadat het middel op de markt was gebracht zijn ernstige, levensbedreigende of fatale gevallen van hartfalen gemeld.[17]
Neutropenie graad 3 of 4 werd zeer vaak gerapporteerd in klinische onderzoeken met crizotinib. Leukopenie graad 3 of 4 werd vaak gerapporteerd. Minder dan 0,5% van de patiënten kreeg febriele neutropenie.[17]
Er zijn meldingen geweest van gastro-intestinale perforatie met fatale afloop tijdens het gebruik van crizotinib nadat het middel op de markt was gebracht.[17]
Nierfalen en acuut nierfalen zijn gemeld bij patiënten die met crizotinib werden behandeld in klinische onderzoeken en nadat het middel op de markt was gebracht. Gevallen met fatale afloop, gevallen waarbij hemodialyse nodig is en gevallen van hyperkaliëmie graad 4 zijn ook waargenomen.[17]
Gezichtsveldstoornis graad 4 met verlies van het gezichtsvermogen is gemeld tijdens klinische onderzoeken met crizotinib. Opticusatrofie en stoornis van de nervus opticus zijn gemeld als mogelijke oorzaken voor verlies van het gezichtsvermogen.[17]

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van entrectinib en crizotinib is weergegeven in **tabel 5**.

Een gevalideerde test is noodzakelijk voor het selecteren van patiënten met ROS1-positief NSCLC. Er moet een ROS1-positieve status worden vastgesteld vóór aanvang van de behandeling met entrectinib of crizotinib.[1, 17] In de richtlijn wordt reeds geadviseerd om alle patiënten die in aanmerking komen voor palliatieve systeemtherapie met niet-squameuze NSCLC, of met squameuze NSCLC die niet of weinig gerookt hebben, te testen op genafwijkingen – waaronder ROS1 –, ongeacht de klinische conditie.[2]

Tabel 5: Gebruiksgemak van entrectinib vergeleken met crizotinib

	entrectinib[1]	*Crizotinib[17]*
Toedieningswijze	Oraal	Oraal
Toedieningsfrequentie	Eenmaal daags 600 mg (3 capsules) totdat er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.	Tweemaal daags 250 mg (500 mg per dag) continu.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Twee CHMP-leden stonden niet achter de voorwaardelijke markttoelating van entrectinib als monotherapie bij de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positief gevorderd NSCLC, die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers. Alhoewel deze twee CHMP-leden erkennen dat entrectinib in de gepoolde exploratieve dataset antitumor-activiteit laat zien op basis van objectieve respons en duur, vinden zij deze dataset niet diepgaand genoeg aangezien deze klein is, de analyse exploratief en tijdgerelateerde eindpunten moeilijk te interpreteren zijn. Bovendien, stellen zij, is een groot therapeutisch voordeel ten opzichte van bestaande therapieën noodzakelijk voor een voorwaardelijke marktautorisatie, en kan deze niet worden aangetoond met de huidig data. De haalbaarheid van de voorgestelde PAES studie, waarin entrectinib wordt vergeleken met crizotinib trekken deze twee leden in twijfel, aangezien entrectinib is toegelaten tot de markt en zij daarbij een rapportagedatum in 2027 of zelfs later niet acceptabel vinden.[4]

Alhoewel entrectinib positieve effecten laat zien op de tumorrespons, wordt deze uitkomstmaat niet meegenomen in de beoordeling. Het Zorginstituut concludeert dat vanwege de enkelarmige studies met kleine patiëntaantallen, de klinische relevantie van de gevonden effecten van zowel entrectinib als crizotinib op PFS en OS niet te interpreteren zijn. Ondanks de vergelijkbare (zeer lage) kwaliteit van bewijs van de registratiestudies, stroomde crizotinib in het basispakket zonder beoordeling door het Zorginstituut. Crizotinib, dat in 2016 een registratie-uitbreiding kreeg voor de indicatie ROS1-positieve NSCLC, werd in tegenstelling tot entrectinib voor deze indicatie niet in de sluis geplaatst.

In een MAIC is entrectinib indirect vergeleken met crizotinib. De bewijskracht van deze MAIC op basis van enkele armen afkomstig uit verschillende enkelarmige klinische studies is beperkt vanwege de kleine patiëntenaantallen per behandelarm en zeer ernstig risico op bias. Hierdoor is de MAIC moeilijk interpreteren en kan geen uitspraak worden gedaan over de vergelijkbaarheid van de twee middelen.

4.2 Eindconclusie

Op basis van bovenstaande overwegingen concludeert het Zorginstituut dat entrectinib als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positief NSCLC, die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers vanwege onvoldoende bewijs vooralsnog *niet* voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

N.v.t.

5.2 Nieuw advies

Zie voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom de geldende behandelrichtlijn via oncoline NSCLC.

Farmacotherapeutisch rapport 2021 entrectinib Rozlytrek® als monotherapie bij de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers (pfd).

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur
De literatuursearches zijn doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in januari 2020 met de volgende zoektermen:

(*entrectinib* OR *Rozlytrek*) AND *ROS1* AND *NSCLC*
***Filter:* Clinical Trial, Phase II**
Deze search leverde 1 hit op welke niet werd geïncludeerd. In plaats daarvan zijn twee door de registratiehouder aangedragen *peer-reviewed* publicaties van een recentere geïntegreerde analyse van drie fase 1-2 trials geïncludeerd (in plaats van twee fase 1 trials):

- Drilon *et al.* Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. 2020[13]
- Dziadziuszko *et al.* Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer. 2021[14]

(*entrectinib* OR Rozlytrek) AND (*crizotinib* OR *Xalkori*) AND *ROS1* AND *NSCLC* NOT *lorlatinib*
Deze search leverde 9 hits op waarvan één *matching-adjusted indirect comparison* werd geïncludeerd:

- Chu *et al.* Matching-adjusted indirect comparison: entrectinib versus crizotinib in ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer. 2020[18]

Voor deze MAIC zijn studiegegevens van de reeds geincludeerde publicatie van Drilon *et al*. (2020) gebruikt en ook van Shaw *et al.* (2014). We includeren daarom ook de publicatie van Shaw *et al.* (2014) en de update die is gepubliceerd in 2019.

- Shaw *et al.* Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. 2014[15]
- Shaw *et al.* Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. 2019.[16]

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Drilon, 2020[13], Dziadziuszko, 2021[14] en EPAR[4]	Geïntegreerde effectiviteits-analyse (patiënten werden geselecteerd uit de fase 1 studies ALKA en STARTRK-1 en uit de fase 2 studie STARTRK-2).	53[13] (9 patiënten uit ALKA; 7 patiënten uit STARTRK-1 en 37 patiënten uit STARTRK-2) 94[4] (9 patiënten uit ALKA; 7 patiënten uit STARTRK-1 en 78 patiënten uit STARTRK-2) 161 (9 patiënten uit ALKA; 7 patiënten uit STARTRK-1 en 145 patiënten uit STARTRK-2)	Volwassenen (≥18 jaar) met ROS1-positieve NSCLC, die werden behandeld met tenminste één dosis entrectinib, die niet eerder werden behandeld met een ROS1-remmer (bv. crizotinib) met meetbare ziekte bij baseline en tenminste 12 maanden follow-up vanaf de eerste respons[13, 4] of tenminste 6 maanden follow-up vanaf de eerste respons[14].	Tenminste één dosis van entrectinib ≥600 mg	*Primaire uitkomstmaten:* Objectieve respons ratio (ORR) en duur van de respons (DOR) *Secundaire uitkomstmaten:* O.a. progressievrije overleving (PFS), algehele overleving (OS)

ALKA[4]	Fase 1, multicenter, open-label, ascending-dosis studie met dosisescalatie volgens een standaard 3+3 schema	12 patiënten met ROS1-positieve NSCLC, waarvan 9 patiënten geschikt voor de geïntegreerde analyse.	Volwassen patiënten met lokaal gevorderde/metastatische solide tumoren, inclusief patiënten met TRKA/B/C, ROS1 of ALK moleculaire alteraties.	Schema A: 100, 200, 400, 800, 1200 of 1600 mg/m^2/dag F1, eenmaal daags (fasted) 4 dagen achter elkaar, 3 dagen niet, drie weken lang gevolgd door een 7-daagse rust Schema B: 200 of 400 mg/m^2/dag of 600 mg/dag continu oraal eenmaal daags (fed) in een 4-weekse cyclus. Schema C: 400 of 800 mg/m^2/dag eenmaal daags in een continu 4-daags op, 3-daags af schema oraal (fed)	

STARTRK-1[4]	Fase 1, enkelarmige, multicenter, open-label, dose escalation en expansion, ascending-dose studie met dosis escalatie volgens een standaard 3+3 schema	18 patiënten met ROS1-positieve NSCLC, waarvan 8 patiënten geschikt voor de geïntegreerde analyse.	Volwassen patiënten met solide tumoren met NTRK1/2/3, ROS1 of ALK moleculaire alteraties (verplicht voor de dose expansion phase)	Alle cohorten: entrectinib oraal eenmaal daags (fed) in een continue dagelijks doseringsschema voor 28 opeenvolgende dagen 100, 200, 400 mg/m^2/dag (F1); 800 mg/dag (F1); 500 mg/dag indien BSA≤1,85 m^2 F1; 600 mg/dag F1 of F2A	
STARTRK-2[4]	Fase 2, globale, enkelarmige, open-label, multicenter, basket studie	183 patiënten met ROS1-positieve NSCLC, waarvan 145 patiënten geschikt voor de geïntegreerde analyse.	Volwassen patiënten met solide tumoren met NTRK1/2/3, ROS1 of ALK genfusies (exclusief ALK-positieve NSCLC)	Entrectinib 600 mg tweemaal daags F2A (fed), in een continue dagelijks dosering schema in 4-weekse cycli.	

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Drilon, 2017[22]	Publicatie van twee fase 1 studies, terwijl fase 2 studie data beschikbaar is (Drilon, 2020[13] en Dziadziuszko, 2021[14]).

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA[1]	2020	Samenvatting van de productkenmerken entrectinib
EMA[4]	2020	European Public Assessment Report (EPAR) entrectinib
NVALT en Longkanker Nederland[2]	2020	Nederlandse multidisciplinaire richtlijn 'Niet kleincellig longcarcinoom'

Bijlage 5: Baseline tabellen

	Geïntegreerde analyse ALKA-372-001, STARTRK-1 en STARTRK-2 **Drilon *et al.* (2020) en SmPC entrectinib**	**PROFILE 1001** **Shaw *et al.* (2014) en SmPC crizotinib**
Variabele	**Entrectinib (n=161[1])**	**Crizotinib (n=53[17])**
Man	35,4%	43%
Leeftijd - Mediaan - Bereik - >65 jaar - >75 jaar	 54 20 – 86 24,2% 4,3%	 55
Ras - Blank - Aziatisch - Zwart - Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst	 44,1% 45,3% 4,3% 2,6%	 57% 40%
Nooit gerookt	62,7%	75%
ECOG-score - 0 - 1 - 0 of 1 - 2	 41% 49,1% 90,1% 9,9%	 98% 2%
Gemetastaseerde ziekte Lokaal uitgebreide kanker	98,1% 1,9%	94%
Eerdere systemische therapie voor gemetastaseerde ziekte	37,3%	87%

Table 2. Baseline characteristics included in estimation of MAIC weights.

Comparison		Intervention	Sample size (effective sample size)	Female (%)	ECOG 2 (%)	Never smoked (%)	Age (yr)	Treatment naive (%)	Stage IV – CNS (%)	Ref.
Entrectinib† vs PROFILE 1001 crizotinib‡	Scenario 1: (assumes 18.1% CNS metastases in PROFILE 1001, as reported by Wu et al. [2018])	Entrectinib	53	64.15	11.32	58.49	53.55	13.21	43.40	[37]
		Entrectinib reweighted	53 (34.18)	56.60	1.89	75.47	55.00	13.21	18.10	
		Crizotinib	53	56.60	1.89	75.47	55.00	13.21	18.10	
	Scenario 2: (assumes 24.64% CNS metastases in PROFILE 1001, as per Flatiron analyses by RWD team)	Entrectinib	53	64.15	11.32	58.49	53.55	13.21	43.40	
		Entrectinib reweighted	53 (37.33)	56.60	1.89	75.47	55.00	13.21	24.64	
		Crizotinib	53	56.60	1.89	75.47	55.00	13.21	24.64	
	Scenario 3: (assumes 43.4% CNS metastases for efficacy analyses and 50% CNS metastases for safety analyses in PROFILE 1001, same percentages as in the entrectinib pooled studies)	Entrectinib	53	64.15	11.32	58.49	53.55	13.21	43.40	[24,38]
		Entrectinib reweighted	53 (40.22)	56.60	1.89	75.47	55.00	13.21	43.40	
		Crizotinib	53	56.60	1.89	75.47	55.00	13.21	43.40	

†Pooled entrectinib studies: 1 L, n = 7 (13%); 2 L, n = 3 (6%); 3 L, n = 18 (34%); 4 L, n = 6 (11%); ≥5 L, n = 19 (36%).
‡Profile 1001 (crizotinib): 1 L, n = 7 (13%); 2 L, n = 20 (38%); 3 L, n = 13 (25%); 4 L, n = 3 (6%); ≥5 L, n = 10 (19%).
CNS: Central nervous system; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MAIC: Matching adjusted indirect comparison; RWD: Real-world data.

Bijlage 6: GRADE evidence profiel

Indirecte vergelijking entrectinib versus crizotinib als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Entrectinib	Crizotinib	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overlevingsduur (follow-up duur: onbekend)												
2 Geïntegreerde analyse van twee enkelarmige fase 1 studies (ALKA en STARTRK-1) en één enkelarmige fase 2 studie (STARTRK-2) vs. PROFILE-1001: Enkelarmige fase 1 studie	MAIC	zeer ernstig [a, b, c]	ernstig [d]	niet ernstig [e]	ernstig [f] ernstig [f] ernstig [f] zeer ernstig [g] zeer ernstig [g] zeer ernstig [g] ernstig [h] ernstig [i] ernstig [i]	niet gevonden	**OS** *Scenario 1:* n=34 *Scenario 2:* n=37 *Scenario 3:* n=40 **PFS BICR*** *Scenario 1:* n=34 *Scenario 2:* n=37 *Scenario 3:* n=40 **PFS IA**** *Scenario 1:* n=34 *Scenario 2:* n=37 *Scenario 3:* n=40	**OS** n=53 n=53 n=53 **PFS BICR*** n=53 n=53 n=53 **PFS IA**** n=53 n=53 n=53	**HR OS** 0,471 [0,112 –1,034] 0,504 [0,134–1,066] 0,609 [0,164–1,273] **HR PFS BICR*** 0,939 [0,529–1,427] 0,960 [0,561–1,448] 1,046 [0,640–1,603] **HR PFS IA**** 1,286 [0,840–1,819] 1,346 [0,902–1,836] 1,535 [1,063–2,107]	**Mediane OS** niet gerapporteerd **Mediane PFS** niet gerapporteerd	⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Entrectinib	Crizotinib	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Kwaliteit van leven												
2 Geïntegreerde analyse van twee enkelarmige fase 1 studies (ALKA en STARTRK-1) en één enkelarmige fase 2 studie (STARTRK-2) vs. PROFILE-1001: Enkelarmige fase 1 studie	MAIC	-	-	-	-	-	Het relatieve verschil in kwaliteit van leven was geen uitkomstmaat van de MAIC. **Geïntegreerde analyse**: Kwaliteit van leven gegevens zijn niet gerapporteerd. Volgens de EPAR suggereren PROs geëvalueerd in 37 ROS1-positieve NSCLC patiënten die deelnamen aan de STARTRK-2-studie een trend richting symptoomverbetering vanaf cyclus 2. Een duidelijke afname in cognitief functioneren in de eerste cyclus is zorgelijk, vanwege cognitieve afwijkingen gerapporteerd in klinische studies met entrectinib.[4] **PROFILE-1001**: Kwaliteit van leven gegevens zijn niet gerapporteerd.				-	CRUCIAAL
Interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten												
2 Geïntegreerde analyse van twee enkelarmige fase 1 studies (ALKA en STARTRK-1) en één enkelarmige fase 2 studie (STARTRK-2) vs. PROFILE-1001: Enkelarmige fase 1 studie	MAIC	-	-	-	-	-	Het relatieve verschil in ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten was geen uitkomstmaat van de MAIC. **Geïntegreerde analyse**: 46 van de 134 patiënten (34,3%) had een interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstig effect.[4] **PROFILE-1001**: 19 van de 53 patiënten (35,8%) kreeg een graad 3 ongunstig effect. Het is onduidelijk hoeveel van deze graad 3 ongunstige effecten interventiegerelateerd waren. Ook is onduidelijk hoeveel patiënten een interventiegerelateerd graad 3 of graad 4 ongunstig effect hadden.[16]				-	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Entrectinib	Crizotinib	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow-up duur: onbekend)												
2 Geïntegreerde analyse van twee enkelarmige fase 1 studies (ALKA en STARTRK-1) en één enkelarmige fase 2 studie (STARTRK-2) vs. PROFILE-1001: Enkelarmige fase 1 studie	MAIC	zeer ernstig [a,i]	Onduidelijk [k]	niet ernstig [e]	zeer ernstig [l]	niet gevonden	*Scenario 1*: n=onbekend *Scenario 2*: n=onbekend *Scenario 3*: n=onbekend	n=53 n=53 n=53	OR 0,896 [0,231 – 1,910] 0,874 [0,250–1,826] 0,793 [0,290–1,444]	niet gerapporteerd	⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL

95%-BI: 95%-betrouwbaarheidsinterval; **BICR**: *Blinded independent central review*; **HR**: Hazard ratio; **IA**: *Investigator assessment*; **OR**: Odd's ratio; **OS**: Algehele overleving; **PFS**: Progressievrije overleving

Scenario 1: CZS-laesies gemodelleerd zoals gerapporteerd in de fase 2 crizotinibstudie van Wu *et al.*: 18,1%[19];

Scenario 2: CZS-laesies gemodelleerd zoals beschreven in de analyses van Flatiron Health internal real-world data: 24,64%[18];

Scenario 3: CZS-laesies gemodelleerd zoals gerapporteerd in de fase 2 entrectinibstudie met 43,4% voor effectiviteitsanalyses en 50% voor veiligheidsanalyses[18].

Explanations

a. Het is onbekend hoeveel patiënten in de crizotinib PROFILE 1001 studie bij baseline CZS-metastasen hadden, terwijl dit een klinisch kenmerk is waarop gematcht zou moeten worden.
b. Patiënten behandeld met entrectinib zijn geselecteerd uit twee enkelarmige fase 1 en één enkelarmige fase 2 studie, waarbij patiënten moesten zijn behandeld met tenminste één dosis >600 mg entrectinib, terwijl de geregistreerde dosering 600 mg is. Ook is niet bekend of de gevonden effecten op (progressievrije) overleving consistent waren tussen de drie entrectinib studies.
c. De geïntegreerde analyse waaruit patiënten behandeld met entrectinib werden geselecteerd was niet ge-pre-specificeerd.
d. Het is onbekend of PFS in de crizotinib-arm is beoordeeld door een *blinded independent central review* (BICR) of door de onderzoekers zelf. Dit is relevant aangezien entrectinib PFS-data beoordeeld door BICR vergeleken met crizotinib-data een vergelijkbare PFS suggereren, terwijl entrectinib PFS-data beoordeeld door de onderzoekers zelf vergeleken met de crizotinib-data suggereren dat PFS bij behandeling met entrectinib ongunstiger kan zijn.
e. Er is niet afgewaardeerd voor indirect bewijs omdat de implicatie van de indirecte vergelijking op de kwaliteit van het bewijs reeds is verwerkt in het risico op bias domein.
f. De puntschatter suggereert een betere algehele overleving bij patiënten behandeld met entrectinib. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt echter de klinische relevantiegrens, waardoor er mogelijk ook geen verschil bestaat in algehele overleving tussen entrectinib en crizotinib.
g. De puntschatter suggereert geen verschil in progressievrije overleving tussen patiënten behandeld met entrectinib of crizotinib. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt echter beide klinische relevantiegrenzen waardoor de mogelijkheid bestaat dat de progressievrije overleving beter of slechter is bij behandeling met entrectinib dan bij behandeling met crizotinib.
h. De puntschatter suggereert geen verschil in progressievrije overleving tussen patiënten behandeld met entrectinib of crizotinib. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt echter de klinische relevantiegrens, waardoor de progressievrije overleving bij patiënten behandeld met entrectinib mogelijk slechter is dan bij patiënten behandeld met crizotinib.
i. De puntschatter suggereert een slechtere progressievrije overleving bij patiënten behandeld met entrectinib. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt echter de klinische relevantiegrens, waardoor er mogelijk ook geen verschil bestaat in progressievrije overleving tussen entrectinib en crizotinib.

j. Patiënten behandeld met entrectinib zijn geselecteerd uit twee enkelarmige fase 1 en één enkelarmige fase 2 studie, waarbij ook patiënten behandeld met een hogere of lagere dosering entrectinib behandeld werden dan de geregistreerde dosering van 600 mg. Ook is niet bekend of de gevonden effecten op deze uitkomstmaat consistent waren tussen de drie entrectinib studies.
k. Het is niet bekend of de gevonden effecten op deze uitkomstmaat consistent waren tussen de drie entrectinib studies. Hiervoor is reeds gedowngrade onder het item risico op bias.
l. De puntschatter suggereert geen verschil in incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt echter beide klinische relevantiegrenzen waardoor de mogelijkheid bestaat dat de incidentie staken klinisch relevant hoger of lager is bij behandeling met entrectinib dan bij behandeling met crizotinib.

Bijlage 7: Indirecte vergelijking entrectinib en crizotinib (niet-gematchte data)

	Entrectinib (niet-gematchte data)[13] *Geïntegreerde effectiviteitsanalyse*	*Crizotinib (niet-gematchte data)[15, 16]* *PROFILE 1001*	
	N=53 *Mediane follow-up duur: 15,5 maanden (IQR: 13,4–20,2)*	*N=50* *Mediane follow-up duur 16,4 maanden (95%-BI: 13,8–19,8)*	*N=53* *Mediane follow-up duur 62,6 maanden (95%-BI: 58,2–66,6)*
Overleving			
<u>OS</u>			
Mediane OS (maanden [95%-BI])	**NB** [15,1–niet bereikt]	**NB** [onbekend]	**51,4** [29,3–niet bereikt]
6-maandenoverleving (% [95%-BI])			**91** [79–96]
1-jaarsoverleving (% [95%-BI])	**85** [74–95]	**85** [72–93]	**79** [65–88]
1,5-jaarsoverleving (% [95%-BI])	**82** [70–93]		
2-jaarsoverleving (% [95%-BI])			**67** [52–78]
3-jaarsoverleving (% [95%-BI])			**53** [38–66]
4-jaarsoverleving (% [95%-BI])			**51** [36–64]
<u>PFS</u>			
Mediane PFS (maanden [95%-BI]):			
Gehele (sub)groep	**19,0** [12,2–36,6]	**19,2** [14,4–niet bereikt]	**19,3** [15,2–39,1]
Subgroep met baseline CNS metastasen (n=20)	**13,6** [4,5-niet bereikt]		
Subgroep zonder baseline CNS metastasen (n=30)	**26,3** [15,7-36,6]		
Kwaliteit van leven	*Niet gerapporteerd*	*Niet gerapporteerd*	*Niet gerapporteerd*

Literatuur

1. EMA. SmPC entrectinib (Rozlytrek). 2020.
2. NVALT. Richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom. 2012-2020.
3. KWF; NFK; IKNL. https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/algemeen/longkanker-in-het-kort#show-menu. Geraadpleegd op in januari 2021 via.
4. EMA. EPAR entrectinib (Rozlytrek). 2020.
5. IKNL. https://iknl.nl/nkr-cijfers?fs%7Cepidemiologie_id=506&fs%7Ctumor_id=1&fs%7Cregio_id=530&fs%7Cperiode_id=545%2C546%2C547%2C548%2C549%2C550%2C551%2C552%2C553%2C554%2C555%2C556%2C557%2C558%2C559%2C560%2C561%2C562%2C563%2C564%2C565%2C566%2C567%2C568%2C569%2C570%2C571%2C572%2C544%2C543%2C542%2C541&fs%7Cgeslacht_id=622&fs%7Cleeftijdsgroep_id=655&fs%7Cjaren_na_diagnose_id=665&fs%7Ceenheid_id=681&cs%7Ctype=line&cs%7CxAxis=periode_id&cs%7Cseries=epidemiologie_id&ts%7CrowDimensions=periode_id&ts%7CcolumnDimensions=&lang%7Clanguage=nl. 2018. Geraadpleegd op in februari 2021 via.
6. Van den Heuvel M. Validatie van de patient flow van ROS1-positief gevorderd NSCLC in Nederland door Prof. Dr. Michel M. van den Heuvel, Afdelingshoodf Longziekten, Radboud UMC. Data on file. 2020.
7. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies atezolizumab bij NSCLC. 2018.
8. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228-47.
9. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205-16.
10. NVMO. PASKWIL-criteria aangepast. Medische Oncologie 2016;12.
11. Pickard AS, Neary MP and Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.
12. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16: 139-44.
13. 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 2020; 21: 261-70.
14. Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2021: Jco2003025.
15. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014; 371: 1963-71.
16. 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 2019; 30: 1121-6.
17. EMA. SmPC crizotinib (Xalkori). 2012.
18. Chu P, Antoniou M, Bhutani MK, et al. Matching-adjusted indirect comparison: entrectinib versus crizotinib in ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer. J Comp Eff Res 2020; 9: 861-76.
19. Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2018; 36: 1405-11.
20. Xhttps://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04603807?term=NCT04603807&draw=2&rank

=1. Geraadpleegd op in januari 2020 via.
21. EMA. EPAR crizotinib (Xalkori). 2016.
22. Drilon A, Siena S, Ou SI, 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: 400-9.