



# WAR CG notulen entrectinib (Rozlytrek®)

## entrectinib (Rozlytrek®, eerste bespreking)

22 februari 2021

### FT-rapport

Entrectinib is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positief gevorderd NSCLC, die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers. Daarnaast is entrectinib geregistreerd voor de behandeling van solide tumoren die een NTRK-genfusie vertonen. Entrectinib is alleen voor de indicatie ROS1-positief gevorderd NSCLC in de sluis geplaatst, ZIN beoordeelt daarom alleen deze indicatie. Volgens de Nederlandse richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom (2020) is crizotinib de vergelijkende behandeling. Crizotinib is eveneens een ROS1-remmer en stroomde voor de indicatie ROS1-positief gevorderd NSCLC in het basispakket zonder pakketbeoordeling door het Zorginstituut.

De effectiviteit van entrectinib is geëvalueerd in twee enkelarmige fase 1 onderzoeken en één enkelarmig fase 2 onderzoek. Voor marktregistratie is een geïntegreerde analyse opgesteld waarin een selectie van onderzoeksresultaten uit de drie fase 1/2 onderzoeken werd samengevoegd. De geïntegreerde analyse was niet geprespecificeerd maar werd ontwikkeld na start van het fase 2 STARTRK-2 onderzoek. De inclusiecriteria en eindpunten van de geïntegreerde analyse waren gebaseerd op de STARTRK-2 inclusiecriteria en onderzoeks-eindpunten. OS en PFS behoorden tot de secundaire eindpunten. Daarnaast is in een MAIC is entrectinib indirect vergeleken met crizotinib. De bewijskracht van deze MAIC op basis van enkele armen afkomstig uit verschillende enkelarmige klinische onderzoeken is beperkt vanwege de kleine patiëntaantallen per behandelarm. Daarnaast is er ondanks matching ernstig risico op bias.

Het Zorginstituut concludeert dat er vooralsnog onvoldoende bewijs is om een uitspraak te kunnen doen over de relatieve effectiviteit van entrectinib ten opzichte van crizotinib. Hierbij wordt meegewogen dat er onderzoeksresultaten worden verwacht vanuit een RCT waarbij entrectinib direct zal worden vergeleken met crizotinib. Daarnaast is crizotinib reeds opgenomen in het basispakket waardoor er voor deze patiëntpopulatie geen sprake is van een unmet medical need. De concepteindconclusie luidt dat entrectinib vooralsnog niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk vanwege onvoldoende bewijs en daarmee geen te verzekeren prestatie is.

### *Referenten*

- Het rapport is goed geschreven, het is heel duidelijk.
- De betreffende aandoening komt weinig voor, de onderzoeken zijn waarschijnlijk lastig uit te voeren.
- De redenering dat de effectiviteit van entrectinib vast te stellen moet zijn ten opzichte van crizotinib is lastig omdat er maar weinig bekend is over crizotinib.

- Lastig is de concepteindconclusie dat het middel geen meerwaarde heeft, het onderzoek bij crizotinib is eigenlijk niet goed uitgevoerd. Waarschijnlijk is entrectinib niet slechter maar even onzeker als de uitkomst van crizotinib. De bijwerkingen zijn net iets anders, wellicht is er dan sprake van een kleine toegevoegde waarde.
- Er is verbazing over de concepteindconclusie dat entrectinib niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Deze is niet te volgen uit de redenering. Het is lastig een plaatsbepaling uit te voeren. Crizotinib is kennelijk probleemloos toegelaten, niet duidelijk is op basis waarvan dit verschil is.
- Het verschil in data tussen entrectinib en crizotinib is grofweg gesteld niet zichtbaar. Bij beide middelen is er sprake van kleine aantallen patiënten en klinische activiteit.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering  
**Onze referentie**  
2021029396

### *Discussie*

- De beoordelaar schetst dat de vergelijking lastig was met de beschikbare data en heeft de redeneerlijn toegepast van een eerdere vergelijkbare beoordeling. Omdat entrectinib in tegenstelling tot crizotinib in de sluis voor dure geneesmiddelen is geplaatst is entrectinib daarbij in het nadeel.
- De hoeveelheid data is beperkt.
- Voorgesteld wordt de discussie over de twee middelen te scheiden. Doet entrectinib iets en vindt de WAR dat voldoende onderbouwd?
- Entrectinib doet iets, er is een duidelijke response rate, er is een bewijs voor anti-tumoractiviteit voor dit middel in de geselecteerde specifieke nichepopulatie. De respons houdt langdurig aan. De bewijskracht van het medicament is beperkt.
- Lastig aan de redenering is dat er veel waarde wordt gehecht aan de tumorrespons. In de PICO wordt tumorrespons als een niet belangrijke uitkomstmaat beschouwd, terwijl in de voorgestelde redenering tumorrespons als cruciaal wordt beschouwd. Hoe verhoudt zich dit tot eerdere beoordelingen?
- Het is zoeken naar de analogie tussen deze en eerdere vergelijkingen.
- Voorgesteld wordt te beginnen met de bewijskracht van entrectinib. De best evidence op dit moment is: het middel doet iets. De WAR is niet in staat tot het uitbrengen van een gedegen advies over een vergelijking met crizotinib. De vergelijking gaat op veel punten mank en het dossier crizotinib is mager.
- Een lid vraagt zich af waaraan een middel moet voldoen om te kunnen spreken van stand van de wetenschap en praktijk?
- Er is geen handreiking of consensus waarnaar de WAR in algemene zin zou kunnen verwijzen. Discussies zijn elke keer maatwerk.
- Het Zorginstituut geeft aan dat de tumorrespons tot dusverre niet is meegenomen als eindpunt om te komen tot de stand van de wetenschap en praktijk. Hiervoor bestaan nog geen kaders. Opgemerkt wordt dat de CieBOM ook nog geen criteria heeft om fase 2 onderzoek te beoordelen. Omdat entrectinib niet is vergeleken met placebo en/of entrectinib zijn de tijdgerelateerde eindpunten PFS en OS niet goed te interpreteren. Daarnaast is er een groot risico op bias en kleine patiëntenaantallen in de MAIC,

waardoor een uitspraak over het relatieve effect op PFS niet goed mogelijk is.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering  
**Onze referentie**  
2021029396

#### Conclusie

De WAR heeft moeite met de voorgestelde concepteindconclusie. De WAR spitst de overwegingen bij het dossier toe op het dossier entrectinib. Het is niet mogelijk de vergelijking te maken met het dossier crizotinib vanwege de beide magere dossiers.

De beoordelaar reageert dat in het rapport aangepast kan worden dat de bewijskracht van crizotinib eveneens beperkt is en de vergelijking met crizotinib niet goed te maken is.

#### BIA

De toepassing van entrectinib bij behandeling als monotherapie voor volwassen patiënten met ROS1- positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom, die niet eerder zijn behandeld met ROS-1 remmers, zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op € 0,05 - 0,2 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket.

Naar verwachting zullen in het derde jaar in totaal 21 tot 78 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met entrectinib. De kosten bedragen € 96.818 voor een behandeling met entrectinib, waarbij € 30.099 in het eerste jaar van de behandeling valt, € 60.198 in het tweede jaar van behandeling en € 6.521 in het derde jaar. Het kostenbeslag van entrectinib zal naar verwachting € 0,8 - 3,1 miljoen bedragen in het derde jaar na opname in het pakket. Hierbij bestaat onzekerheid over de patiëntenaantallen, de dosisreductie en daarmee de prijs van crizotinib en de behandelduur van entrectinib vergeleken met crizotinib omdat de onderzoeken nog vrij prematuur zijn.

#### *Referenten*

- Wanneer de therapeutische waarde van entrectinib op basis van vervolgonderzoek ten minste gelijk is aan crizotinib dan gaan de kosten omlaag.
- Goede opbouw van het rapport.
- De vraag is of het meerkosten betreft of dat er uiteindelijk substitutie uitkomt. Gaat entrectinib het andere middel verdringen?

De beoordelaar verwerkt de opmerkingen van de WAR in het rapport.

## **entrectinib (Rozlytrek®), tweede bespreking**

29 maart 2021

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Onze referentie**  
2021029396

### FT-rapport

De WAR besprak entrectinib in de vorige vergadering, waarbij ze uitspraak moeite te hebben met de eindconclusie dat entrectinib vooralsnog niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, aangezien crizotinib met vergelijkbaar bewijs van zeer lage kwaliteit wel het pakket is ingestroomd. Tegelijkertijd had de WAR begrip voor het feit dat ZIN zich te houden heeft aan het bestaande beoordelingskader. De WAR adviseerde daarom om de opbouw van het rapport te wijzigen.

Alle partijen hebben op het conceptrapport gereageerd. De registratiehouder droeg nieuwe studiegegevens aan, waaronder een zeer recente publicatie met een update van de geïntegreerde analyse. Deze gegevens zijn verwerkt in het FT-rapport. Aan de WAR ligt de vraag voor of deze update moet leiden tot een andere eindconclusie. De overige input van de registratiehouder heeft vooralsnog niet geleid tot grote aanpassingen of andere conclusies bij het FT-rapport.

De beroepsgroep en de patiëntenvereniging zijn van mening dat met name voor patiënten met metastasen in het centraal zenuwstelsel entrectinib een potentiële meerwaarde heeft ten opzichte van crizotinib, aangezien entrectinib de bloedschermbarrière kan passeren. Omdat er geen bewijs is dat dit ook leidt tot klinisch relevante verbeteringen op progressievrije overleving en ook de EMA een extra onderzoek verlangt om deze hypothese nader te onderzoeken, is er voor ZIN onvoldoende bewijs om hierin mee te gaan. Dit argument en de overige argumenten die door de beroepsgroep en patiëntenvereniging zijn aangedragen leiden daarom niet tot aanpassingen van het FT-rapport of tot een andere eindconclusie.

Ondanks dat er onvoldoende bewijs is om aan te tonen dat entrectinib mogelijk effectiever is dan crizotinib bij patiënten met CZS-metastasen, acht ZIN deze hypothese wel aannemelijk. De subgroep voldoet op dit moment echter niet aan het selectie criterium "unmet medical need", zodat een voorwaardelijk toelatingstraject niet mogelijk is. De vraag aan de WAR is of voorwaardelijke toelating op basis van argumenten toch zou moeten worden overwogen.

### *Referenten*

- De aangeleverde data over entrectinib verdienen een betere waardering, zeker in relatie tot crizotinib, dat al vergoed wordt. De bewijzen voor dat middel waren van veel mindere kwaliteit. Overigens is crizotinib in het pakket opgenomen zonder beoordeling door ZIN.
- Voorlopige toelating op basis van speculatieve meerwaarde bij hersenmetastasen lijkt niet opportuun.

### *Discussie*

De WAR vindt dat de vergelijking met crizotinib in de beoordeling moet worden losgelaten. Hoewel een aantal claims over metastasen in het

centraal zenuwstelsel te weinig worden onderbouwd, zou de WAR graag zien dat entrectinib kan worden voorgeschreven. Beter bewijs is echter noodzakelijk. Het is wenselijk dat patiënten die zowel crizotinib als entrectinib krijgen in de vergelijkende studie worden geïncludeerd. Eventueel kan ook worden gekozen voor toelating onder de voorwaarde dat het middel door de beroepsgroep zeer goed gevolgd wordt. Lastig is dat oncologie steeds verder in deelgebieden wordt opgeknipt, waardoor bewijzen gestoeld zijn op alsmear kleinere datasets. Een besluit om entrectinib al dan niet toe te laten kan derhalve consequenties hebben voor volgende dossiers in de oncologie.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering  
**Onze referentie**  
2021029396

De WAR denkt dat, als op grond van de kaders geconcludeerd moet worden dat entrectinib niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk, nog steeds sprake kan zijn van een unmet medical need, vanwege de magere evidentie voor crizotinib. Dat opent ook de deuren voor een voorwaardelijke toelating. ZIN zal deze weg verder onderzoeken.

#### BIA

Op grond van de bespreking in de WAR is een aantal zaken in de BIA aangepast. De registratiehouder kon zich in grote lijnen in de opmerkingen vinden en deed daarbij enkele suggesties. Daarvan is alleen het mediane doseringspercentage van crizotinib overgenomen. Verder is nieuwe informatie over het mediane doseringspercentage van entrectinib beschikbaar gekomen en verwerkt. De budgetimpact neemt met de aanpassing licht toe, tot € 70.000 tot € 300.000 in het derde jaar na opname in het pakket.

#### *Referenten*

- De nieuwe informatie over dosisintensiteit van crizotinib haalt een van de aannames onderuit, namelijk: "75% van de 11,3% van de patiënten met een dosisverlaging van crizotinib stapt over naar de tweemaal daags 200 mg dosering en 25% stapt over naar eenmaal daags 250mg" (pagina 10). De aanname wordt geschrapt.

Het BIA-rapport zal worden aangepast.