

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Repotrectinib (Solide Tumore, NTRK-Genfusion, ≥ 12 Jahre)

Vom 16. Oktober 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Repotrectinib (Augtyro) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	11
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	16
2.6	Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V	20
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Repotrectinib am 1. Mai 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. April 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Repotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Repotrectinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Repotrectinib (Augtyro) gemäß Fachinformation

Augtyro ist als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren indiziert,

- die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben oder
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Oktober 2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Repotrectinib als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Larotrectinib
- Entrectinib
- Best-Supportive-Care

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Repotrectinib als Monotherapie:

Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind explizit die Wirkstoffe Entrectinib und Larotrectinib zugelassen. Neben diesen beiden Wirkstoffen gibt es bislang keine weiteren spezifischen, für die Behandlung von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion zugelassenen Arzneimittel oder andere diesbezüglich spezifische Behandlungsoptionen.

Angeichts der vorliegenden Besonderheit eines Tumor-agnostischen Anwendungsgebietes könnten somit theoretisch sämtliche, unabhängig vom NTRK-Genfusionsstatus zur Behandlung von lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren zugelassene Arzneimittel oder nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.

Eine Recherche und Informationen über sämtliche zur Behandlung von soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel und weiteren Behandlungsoptionen erscheint nicht sinnvoll. Es wurde jedoch eine orientierende Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker durchgeführt.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie kommt zur Behandlung von NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren die chirurgische Resektion in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Entrectinib (Beschluss vom 18. Februar 2021)
 - Larotrectinib (Beschluss vom 2. April 2020)
- zu 4. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um ein tumoragnostisches (Histologie-unabhängiges) Anwendungsgebiet, in dem die Histologie bzw. Art der Tumorerkrankung nicht näher benannt wird.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Vor dem Hintergrund des tumoragnostischen Anwendungsgebietes sind sämtliche Entitäten und Histologien solider Tumore umfasst. Die NTRK-Genfusionen kommen dabei in den diversen Entitäten mit unterschiedlich starker Prävalenz vor, sodass es sich bei den Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv handelt. Für einige Tumorentitäten liegen Leitlinien-Empfehlungen spezifisch zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusionen vor. Aus diesen wird deutlich, dass für Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, für die keine anderen,

zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen und die noch keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben, die Therapie mit einem NTRK-Inhibitor in Abhängigkeit von der Tumorentität eine mögliche Therapieoption darstellt. Sofern Patientinnen und Patienten bereits einen NTRK-Inhibitor in einer vorherigen Therapielinie erhalten haben, wird in den Leitlinien dagegen kein erneuter Einsatz eines NTRK-Inhibitors empfohlen.

Aus diesem Grund wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in zwei Patientengruppen in Abhängigkeit von der Vorbehandlung mit einem oder mit keinem NTRK-Inhibitor unterschieden. Anhand der Vorbehandlung ergeben sich unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien.

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Für Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, für die außer NTRK-Inhibitoren keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen und die noch keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben, stehen neben Repotrectinib die zugelassenen Wirkstoffe Larotrectinib und Entrectinib zur Verfügung. Für die beiden Wirkstoffe Larotrectinib und Entrectinib liegen zudem Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.

Für die Nutzenbewertung von Larotrectinib hatte der pharmazeutische Unternehmer zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Larotrectinib vorgelegt, jedoch ohne einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen. Somit ermöglichten die vorgelegten Nachweise keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb festgestellt worden war, dass ein Zusatznutzen von Larotrectinib nicht belegt ist (Beschluss vom 2. April 2020).

In der Nutzenbewertung von Entrectinib war mit Beschluss vom 18. Februar 2021 ebenfalls festgestellt worden, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da die Bewertungen eines Zusatznutzens von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich war.

Neben Repotrectinib, Entrectinib und Larotrectinib gibt es bislang keine weiteren zugelassenen Arzneimittel oder andere diesbezüglich spezifische Behandlungsoptionen zur Behandlung von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion.

Von den klinischen Experten wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ausgeführt, dass eine Behandlung von Patientinnen und Patienten im Sinne einer Best-Supportive-Care nicht mehr als sachgerecht erachtet wird.

Vor dem Hintergrund, dass es sich vorliegend um ein Histologie-unabhängiges Anwendungsgebiet handelt und nur für wenige Tumorentitäten Evidenz konkret für

Patientinnen und Patienten mit einer NTRK-Genfusion vorliegt, wird es jedoch als sachgerecht erachtet, Best-Supportive-Care weiterhin als eine Therapieoption zu benennen. Da entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet Therapieoptionen, die nicht auf eine NTRK-Genfusion abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen haben oder ausgeschöpft sind, ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet auch im Sinne einer Best-Supportive-Care behandelt wird.

Daher wird für die Patientengruppe a), d.h. für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Larotrectinib, Entrectinib und Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Von dem vorliegenden Anwendungsgebiet sind ebenfalls Patientinnen und Patienten umfasst, die bereits mit einem NTRK-Inhibitor behandelt wurden. Für diese Behandlungssituation liegt nur sehr wenig Evidenz vor, zudem handelt es sich, wie bereits oben erläutert und von den klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren bestätigt, um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv. In den vorliegenden Leitlinien wird der Einsatz von Larotrectinib und Entrectinib ausschließlich empfohlen, sofern noch kein NTRK-Inhibitor eingesetzt wurde. Dies wird entsprechend der Ausführungen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung bestätigt, mit der Begründung, dass bislang keine validen Daten vorliegen.

Zudem bestätigen die klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Best-Supportive-Care als eine zweckmäßige Therapieoption im Anwendungsgebiet und erläutern, dass im Einzelfall weitere Therapieoptionen nach Ansprechen auf eine gezielte Therapie mit einem NTRK-Inhibitor zur Verfügung stünden. Die Evidenz für diese Fälle ist insbesondere vor dem Hintergrund des Histologie-unabhängigen Anwendungsgebietes jedoch äußerst limitiert. Auch aus den vorliegenden Leitlinien gehen diesbezüglich keine spezifischen Empfehlungen hervor.

Daher legt der G-BA für die Patientengruppe b) d.h. für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben, als zweckmäßige Vergleichstherapie für Repotrectinib Best-Supportive-Care fest.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Repotrectinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung für beide Patientenpopulationen:

Datenbasis:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung ausschließlich die Ergebnisse der noch laufenden, einarmigen, pivotalen Studie TRIDENT-1 (Phase 2) vor. In der Phase 2 werden Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Repotrectinib untersucht. Eingeschlossen wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, die anhand ihrer Tumorentität (NSCLC oder ein anderer solider Tumor), der vorliegenden Genfusion (ROS1 oder NTRK1-3) sowie anhand ihrer Vorbehandlung (mit oder ohne Tyrosin-Kinase-Inhibitor, Chemotherapie und Immuntherapie) in 6 verschiedene Kohorten aufgeteilt wurden.

Für diese Nutzenbewertung relevant sind die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit NTRK-positiven fortgeschrittenen soliden Tumoren, die noch keine Therapie mit einem NTRK-Inhibitor erhalten haben (Kohorte 5) oder die bereits 1 oder 2 Vorbehandlungen mit NTRK-Inhibitor erhalten haben (Kohorte 6).

Die Behandlung mit Repotrectinib erfolgte in der Studie ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Phase 2 der Studie ist die objektive Ansprechrates. Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Im Dossier legt der pU Daten zum zulassungsbegründenden Datenschnitt von Oktober 2023 vor.

Bewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat ausschließlich Ergebnisse der einarmigen Studie TRIDENT-1 (Phase 2) vorgelegt. Diese Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens sowohl für Patientenpopulation a) als auch für Patientenpopulation b) nicht geeignet, da kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Ein Zusatznutzen von Repotrectinib für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, ist daher nicht belegt. Auch für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Repotrectinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Augtyro ist als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren indiziert,

- die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben oder
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind “

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind
- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Zu a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Larotrectinib, Entrectinib und Best-Supportive-Care bestimmt.

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Ergebnisse der einarmigen Studie TRIDENT-1 (Phase 2) vorgelegt. Diese Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Ein Zusatznutzen von Repotrectinib ist daher nicht belegt.

Zu b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Best-Supportive-Care bestimmt.

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Ergebnisse der einarmigen Studie TRIDENT-1 (Phase 2) vorgelegt. Diese Daten sind für die Bewertung des

Zusatznutzens nicht geeignet, da kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Ein Zusatznutzen von Repotrectinib ist daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch ergeben sich insbesondere folgende Unsicherheiten:

Zunächst betrifft dies die Übertragung der Anteilswerte aus dem Verfahren zu Larotrectinib (Beschluss vom 2. April 2020) und die bereits im Beschluss zu Larotrectinib festgestellte hohe Unsicherheit hinsichtlich der Spanne von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion. Diese Anteilswerte wurden auch dem Beschluss zu Entrectinib (Beschluss vom 18. Februar 2021) zugrunde gelegt. Für das vorliegende Verfahren bilden diese Anteilswerte die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten beider Patientenpopulationen ab, obwohl eine Vorbehandlung mit einem NTRK-Inhibitor bei der Herleitung dieser Anteilswerte nicht berücksichtigt wurde. Dadurch ergeben sich für die vorliegende Bewertung weitere Unsicherheiten.

In dem hierauf folgenden Schritt der Herleitung erfolgt eine Aufteilung der Patientinnen und Patienten auf die beiden Patientenpopulationen a) und b). Hierbei stellt der pharmazeutische Unternehmer ein mathematisches Modell auf. Dafür trifft er die Annahme, dass sich die Anzahl der vorbehandelten Patientinnen und Patienten aus der Multiplikation der Anzahl der unvorbehandelten Patientinnen und Patienten mit dem Anteil des Erhalts eines NTRK-Inhibitors in der Erstlinie und mit dem Anteil einer Progression nach Beginn einer solchen Erstlinientherapie ergibt. Grundsätzlich sieht der G-BA dieses Modell sehr kritisch. Zudem sind die für das Modell eingesetzten Anteilswerte mit weiteren Unsicherheiten behaftet, welche sich unter anderem aus der Herleitung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die einen NTRK-Inhibitor in der Erstlinie erhalten haben sowie aus der Herleitung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die einen Progress unter einer Erstlinientherapie hatten, ergeben.

Aus den genannten Gründen werden die für den Beschluss zugrunde gelegten Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten sowohl für Patientenpopulation a) als auch für Patientenpopulation b) als sehr unsicher bewertet. Hierbei kann sowohl eine Überschätzung als auch eine Unterschätzung vorliegen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Augtyro (Wirkstoff: Repotrectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Oktober 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/augtyro-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Repotrectinib soll nur durch in der Therapie von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren, konkret in der Behandlung der jeweiligen Tumorentität erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte, und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Repotrectinib muss das Vorliegen einer NTRK-Genfusion in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Die Patienten der Patientengruppe b) der Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben, erhalten Best-Supportive-Care. Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Repotrectinib	Tag 1 – 14: 1 x täglich Ab Tag 15: kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Larotrectinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Entrectinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care ²	patientenindividuell unterschiedlich			

- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Repotrectinib	Tag 1 – 14: 1 x täglich Ab Tag 15: kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

² Bei einem Vergleich von Repotrectinib gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei der Dosierung in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) der pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren wurde die durchschnittlichen Körpermaße aus der KiGGS-Studie³ zugrunde gelegt. Die durchschnittliche Körpergröße der pädiatrischen Patientinnen ab einem Alter von 12 Jahren beträgt 153,27 cm, das durchschnittliche Körpergewicht 44,06 kg. Hieraus berechnet sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,38 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁴.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) der erwachsenen Patientinnen und Patienten wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁵.

Für Entrectinib entspricht die Untergrenze der angegebenen Spanne der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung nach Körperoberfläche bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. Diese beträgt 400 mg Entrectinib einmal täglich.

Für Entrectinib entspricht die Obergrenze der angegebenen Spanne der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung nach Körperoberfläche bei erwachsenen Patientinnen und Patienten. Diese beträgt 600 mg Entrectinib einmal täglich.

Die empfohlene Dosis für Larotrectinib bei Kindern und Jugendlichen beträgt 100 mg/m² zweimal täglich mit maximal 100 mg pro Dosis. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten

³ Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS), www.rki.de

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

⁵ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

ab einem Alter von 12 Jahren ergibt sich bei einer KOF von 1,38 m² die zu verabreichende Maximaldosis von 100 mg.

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Repotrectinib	160 mg	Tag 1 – 14: 160 mg Ab Tag 15: 320 mg	Tag 1 – 14: 1 x 160 mg Ab Tag 15: 2 x 160 mg	365	716 x 160 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Entrectinib	400 mg bis 600 mg	400 mg bis 600 mg	2 x 200 mg bis 3 x 200 mg	365	730 x 200 mg bis 1 095 x 200 mg
Larotrectinib	max. 100 mg	max. 200 mg	2 x 100 mg	365	730 x 100 mg
Best-Supportive-Care ²	patientenindividuell unterschiedlich				

- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Repotrectinib	160 mg	Tag 1 – 14: 160 mg Ab Tag 15: 320 mg	Tag 1 – 14: 1 x 160 mg Ab Tag 15: 2 x 160 mg	365	716 x 160 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnittsver- brauch nach Wirkstärke
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Repotrectinib 160 mg	60 HKP	10 226,34 €	1,77 €	580,74 €	9 643,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Entrectinib 200 mg	90 HKP	5 535,37 €	1,77 €	312,83 €	5 220,77 €
Larotrectinib 100 mg	56 HKP	5 420,30 €	1,77 €	306,26 €	5 112,27 €
Best-Supportive-Care ²	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzung: HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025

- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Repotrectinib 160 mg	60 HKP	10 226,34 €	1,77 €	580,74 €	9 643,83 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzung: HKP = Hartkapseln					

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der

Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem

Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Augtyro handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Es wurden keine Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben und/oder zur Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen gemacht.

Aufgrund der fehlenden Angaben kann daher nicht festgestellt werden, dass der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer die Relevanzschwelle von mindestens 5 Prozent erreicht oder überschritten hat.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. April 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Januar 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 30. April 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Repotrectinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. April 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Repotrectinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Oktober 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	13. April 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. September 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. September 2025 1. Oktober 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Oktober 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken