

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Repotrectinib (D-1199)

(Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv)

Vom 16. Oktober 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
1.	Therapiekosten	17
3.	Bürokratiekostenermittlung	42
4.	Verfahrensablauf	42
5.	Beschluss	45
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	77
B.	Bewertungsverfahren.....	100
1.	Bewertungsgrundlagen	100
2.	Bewertungsentscheidung	100
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	100
2.2	Nutzenbewertung	100
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	101
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	102
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	107
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	108
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	108
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	109

5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	109
5.2	Stellungnahme der Amgen GmbH.....	120
5.3	Stellungnahme des vfa	126
5.4	Stellungnahme der AIO, DGHO und DGP	130
D.	Anlagen	161
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	161
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	170

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 (D-1199) 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. August 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 (D-1199) 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 (D-1199) 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 (D-1199) (Augtyro) gemäß Fachinformation

AUGTYRO ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.10.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Repotrectinib:

- Crizotinib

- b1) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Repotrectinib:

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

- Pembrolizumab als Monotherapie
oder
- Atezolizumab als Monotherapie
oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)
oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)
oder
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)
oder
- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)
oder
- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

b2) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression < 50 %

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Repotrectinib:

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)
oder
- Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)
oder
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)
oder
- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)
oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

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. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Repotrectinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF-, EGFR-, Exon-20-, KRAS G12C, METex14 oder RET gerichtet) in Betracht kommt. Arzneimittel mit einer dementsprechenden Zulassung wurden daher nicht berücksichtigt. Zudem wurden Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie nicht berücksichtigt.

Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC grundsätzlich die Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbine, Erlotinib, Nintedanib, Atezolizumab, Bevacizumab, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Ramucirumab, Tislelizumab und Tremelimumab zur Verfügung. Zudem sind die Proteinkinaseinhibitoren Crizotinib und Entrectinib explizit zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen NSCLC zugelassen.

zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie; Beschlüsse vom 2. April 2020, 19. November 2021 und 20. März 2025)
- Ipilimumab (NSCLC, Erstlinie; Beschluss vom 3. Juni 2021)
- Nivolumab (NSCLC, Erstlinie; Beschluss vom 3. Juni 2021)
- Entrectinib (ROS1-positives NSCLC; Beschluss vom 18. Februar 2021)
- Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie; Beschlüsse vom 3. August 2017 und 19. September 2019)
- Durvalumab (NSCLC; Beschlüsse vom 4. April 2019 und 05. Oktober 2023)
- Tremelimumab (NSCLC; Beschluss vom 05. Oktober 2023)
- Tislelizumab (NSCLC; Beschluss vom 18. Juni 2025)
- Crizotinib (ROS1-positives NSCLC; Beschluss vom 16. März 2017)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzeligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu

klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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

Unter den unter Ziffer 1. Aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Repotrectinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF-, EGFR-, Exon-20, KRAS G12C, METex14 oder RET gerichtet) in Betracht kommt.

Da das ROS1-positive, nicht-kleinzelige Lungenkarzinom in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweist, blieben zudem Therapien unberücksichtigt, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde allgemein davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.

Das geplante Anwendungsgebiet von Repotrectinib umfasst die Behandlung von ROS1-TKI-naiven Patientinnen und Patienten und die Therapie von Patientinnen und Patienten, die mit einem ROS1-TKI vorbehandelt sind. Aufgrund dieser zwei distinkten Behandlungssituationen wurden vom G-BA zunächst zwei Teilstichpopulationen a und b gebildet, für die auf Basis der vorliegenden Evidenz und des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt worden sind.

Patientengruppe a) – keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor

In relevanten Leitlinien werden für Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC Crizotinib oder Entrectinib als Therapien der ersten Wahl empfohlen. Crizotinib und Entrectinib sind die einzigen Arzneimittel, die explizit zur Behandlung des ROS1-positiven, nicht-kleinzeligen Lungenkarzinoms zugelassen sind. Die Evidenz für beide Wirkstoffe in der vorliegenden Therapiesituation ist jedoch limitiert und beruht jeweils auf den Ergebnissen nichtvergleichender Studien.

In den Nutzenbewertungen konnte für Crizotinib und Entrectinib zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzeligen Lungenkarzinoms für nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten jeweils kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 16. März 2017 zu Crizotinib und Beschluss vom 18. Februar 2021 zu Entrectinib), da in der Gesamtschau keine vergleichenden Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib oder Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichten. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Entrectinib ist bis zum 31. Dezember 2027 befristet, da für Entrectinib eine offene randomisierte kontrollierte Phase-3-Studie mit Crizotinib als Komparator geplant war. Die entsprechende Studie MO41552 läuft derzeit. Insbesondere vor dem Hintergrund dieser noch ausstehenden vergleichenden Daten wird Entrectinib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die anderen im Anwendungsgebiet grundsätzlich zugelassenen Arzneimittel ist die Evidenz bezüglich des ROS1-positiven NSCLC limitiert und die entsprechenden Behandlungsoptionen werden in Leitlinien nicht bzw. weniger stark empfohlen.

Insgesamt wird somit für Repotrectinib in der Behandlung von Erwachsenen mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die noch nicht mit einem ROS1-Inhibitor vorbehandelt wurden, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie mit Crizotinib bestimmt.

Patientengruppe b) Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor

Entsprechend den Leitlinien wird für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom eine weitere antineoplastische Therapie empfohlen.

Nach Aussagen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren spielen Immuntherapien eine untergeordnete Rolle in der Behandlung des ROS1-positiven NSCLC.

Laut vorliegenden Leitlinien dagegen können diesbezüglich auch jene Therapieoptionen infrage kommen, die in der Erstlinientherapie für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne therapierbare Tumormutationen empfohlen werden (platinhaltige Chemo- bzw. Chemoimmuntherapie). Eine Empfehlung für eine erneute Therapie mit Crizotinib nach Erstlinienversagen geht nicht aus den Leitlinien hervor und für eine Therapie mit einem weiteren TKI in der Zweitlinie, wie z.B. Entrectinib, liegt keine Zulassung vor.

Auf dieser Grundlage werden vom G-BA insgesamt die (Chemo-)Immuntherapien sowie Chemotherapien entsprechend der Empfehlungen zur Erstlinienbehandlung bei Wild-Typ Patientinnen und Patienten als zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet.

Aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression wird darüber hinaus in zwei Teilstufen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % auf Tumorzellen (TC) differenziert:

Patientengruppe b1) -Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen empfehlen vorliegenden Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine Monotherapie mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab. Cemiplimab ist jedoch bei vorliegenden ROS1-Abberationen nicht zugelassen und kommt daher für die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem NSCLC nicht in Betracht.

Weiter werden in vorliegenden Leitlinien die Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Platin-haltigen Chemotherapie als Alternative zu den ICI-Monotherapien insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Remissionsdruck durch belastende Symptomatik, hohe Tumorlast bzw. rasches Tumorwachstum angesehen. Hierbei wird hinsichtlich der Therapieauswahl zwischen Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status (PS) 2) und Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) unterschieden. In vorliegenden Leitlinien wird auf die limitierte Datenlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2 verwiesen. Es werden dementsprechend in vorliegenden Leitlinien die Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 empfohlen.

Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie,

Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin sowie Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie eingesetzt werden.

Als Histologie-unabhängige Behandlungsoption steht zudem die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowie Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie zur Verfügung.

Bei dem Wirkstoff Tislelizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zusammenfassend sieht es der G-BA auf Basis auf der vorliegenden Evidenzlage als sachgerecht an, die ICI als Monotherapien sowie als Kombinationstherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen. Die Kombinationstherapien aus ICI und Chemotherapien sollen entsprechend der Leitlinienempfehlungen, nur für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0 und 1 eingesetzt werden.

b2) Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression < 50 %

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression in < 50 % der Tumorzellen werden in den vorliegenden Leitlinien die Therapieempfehlungen ebenfalls in Abhängigkeit vom ECOG-PS und Tumorhistologie formuliert.

Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0-1 werden in vorliegenden Leitlinien die Kombinationstherapien aus den ICI Atezolizumab, Nivolumab bzw. Pembrolizumab und Chemotherapie jeweils in Abhängigkeit von der Tumorhistologie empfohlen.

Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden.

Als Histologie-unabhängige Behandlungsoption steht die Kombinationstherapie Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie, Atezolizumab als Monotherapie sowie Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie zur Verfügung.

Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS 2 kann entsprechend der vorliegenden Leitlinien auch eine Chemotherapie eine relevante Therapieoption darstellen.

Die Wahl des Platin-Wirkstoffs unter den entsprechenden Platin-haltigen Chemotherapien orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität, wobei Cisplatin eine höhere Toxizität aufweist. Unter Berücksichtigung der Relevanz der Toxizität insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) sieht es der G-BA als sachgerecht an, für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 als Platin-Wirkstoff allein Carboplatin zu benennen, womit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbine oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird. Die Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel wird ebenfalls empfohlen und als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 bestimmt. Carboplatin ist im

Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patientinnen und Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Zusammenfassend sieht es der G-BA auf Basis der vorliegenden Evidenzlage als sachgerecht an, Atezolizumab als Monotherapie sowie die Kombinationstherapien aus ICI mit einer platinhaltigen Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen. Dabei sollen die Kombinationstherapien aus ICI und platinhaltiger Chemotherapie entsprechend den Leitlinienempfehlungen nur für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS 0 und 1 angewendet werden. Die Kombinationschemotherapien aus Carboplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum bzw. Carboplatin mit nab-Paclitaxel wurden dagegen nur für Patientinnen und Patienten ECOG PS 2 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die Patientengruppe b2) ist zu beachten, dass die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere, alternative Therapieoptionen umfasst. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.

Insgesamt sind die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen.

Zusätzlich wird bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapien zu den Patientengruppen b1 und b2 darauf hingewiesen, dass, sofern aus direkt vergleichenden Studien geeignete Daten vorliegen, die für den Nachweis eines Zusatznutzens in zwei Patientengruppen getrennt nach PD-L1-Expressionsstatus herangezogen werden können, im Dossier für die Nutzenbewertung eine, die jeweiligen Patientengruppen zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse als Hauptanalyse erfolgen soll. In diesem Fall sollen vollständige Subgruppenanalysen mit den Merkmalen der zusammengefassten Patientengruppen dargelegt werden.

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.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese im vorliegenden Beschluss um die alternative Behandlungsoption „Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie“ in den Patientengruppen b1) und b2) ergänzt und die Monotherapien mit Gemcitabin oder Vinorelbin aus der Patientengruppe b2) gestrichen. Laut aktueller Evidenz sollen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC für Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) unabhängig vom histologischen Status sowie unabhängig vom PD-L1-Status Immunchemotherapien angeboten werden. Für Patientinnen und Patienten mit NSCLC unabhängig der vorliegenden Histologie wird diesbezüglich einhellig auch Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie benannt. Eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin entspricht nicht mehr dem Standard im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aus diesem Grund

erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss zu ändern und damit an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Repotrectinib bleibt von dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unberührt

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Repotrectinib (D-1199) wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der noch laufenden, einarmigen, pivotalen Studie TRIDENT-1 vor. In dieser Phase-II-Studie 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 ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC mit und ohne Vorbehandlung (Kohorten 1-4).

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

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

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

Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse ohne Brückenkomparator auf Basis der Studie TRIDENT-1 und gepoolten Daten einzelner Arme aus fünf klinischen Studien (PROFILE 1001, OO-1201, Kohorte A von METROS, EUROCROSS und ROS1-Population in AcSé) gegenüber Crizotinib für die Endpunkte Gesamtüberleben, Tumorsprechen und progressionsfreies Überleben für Patientinnen und Patienten ohne TKI-Vorbehandlung vor.

Bewertung

Da es sich bei der Studie TRIDENT-1 um eine einarmige Studie handelt, ermöglicht diese keine Bewertung des Zusatznutzens von Repotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Nutzenbewertung von Repotrectinib nicht geeignet.

MAIC-Auswertungen unter Verwendung aggregierter Daten im Vergleichsarm werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet.

Für die Behandlung von Erwachsenen mit ROS1-positivem fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ohne TKI-Vorbehandlung ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

b1) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung ausschließlich die Ergebnisse der noch laufenden, einarmigen, pivotalen Phase-II-Studie TRIDENT-1 zu Erwachsenen mit ROS1-positivem fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer Vorbehandlung mit ROS1-Inhibitor vor, ohne weitere Angaben zu Anteilen der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % bzw. < 50 %.

Es liegt kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

b2) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression < 50 %

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung ausschließlich die Ergebnisse der noch laufenden, einarmigen, pivotalen Phase-II-Studie TRIDENT-1 zu Erwachsenen mit ROS1-positivem fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer Vorbehandlung mit ROS1-Inhibitor vor, ohne weitere Angaben zu Anteilen der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % bzw. < 50 %.

Es liegt kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer der im Beschluss getroffenen Feststellungen zur Patientenpopulation a) „Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor“ der Nutzenbewertung von Repotrectinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Vor dem Hintergrund, dass vergleichende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Repotrectinib gegenüber Crizotinib auf Basis der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie TRIDENT-III (NCT06140836) für Erwachsene mit ROS1-positivem NSCLC ohne Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Repotrectinib vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der Studie TRIDENT-III in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Nach Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren werden erste Daten Ende 2026 erwartet.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Juli 2027 als angemessen.

Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung von Repotrectinib zur Behandlung Erwachsener mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und ohne Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor nach Fristablauf sollen die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie TRIDENT-3 vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Repotrectinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Repotrectinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Repotrectinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt

2.1.5 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 erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 3 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Crizotinib bestimmt.

- b1) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene Immuncheckpoint-Inhibitoren sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie.

- b2) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression < 50 %

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene platinbasierte Chemotherapien, teils in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor sowie einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie.

Zu a)

Der pharmazeutische Unternehmer legte Daten der einarmigen Studie TRIDENT-1 für die Nutzenbewertung vor. Des Weiteren legte der pharmazeutische Unternehmer das Ergebnis einer Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse vor.

Die Studie TRIDENT-1 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

MAIC-Auswertungen unter Verwendung aggregierter Daten im Vergleichsarm werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

Ein Zusatznutzen von Repotrectinib zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ohne Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor ist somit nicht belegt.

In Bezug auf die Patientengruppe a) ist die Geltungsdauer des Beschlusses aufgrund der erwarteten Ergebnisse der Phase-III-Studie TRIDENT-3 bis zum 01. Juli 2027 befristet. Bei der Studie TRIDENT-3 handelt es sich um eine RCT zum Vergleich von Repotrectinib gegenüber Crizotinib.

Zu b1)

Der pharmazeutische Unternehmer legte Daten der einarmige Studie TRIDENT-1 für die Nutzenbewertung vor, welche für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Zu b2)

Der pharmazeutische Unternehmer legte Daten der einarmige Studie TRIDENT-1 für die Nutzenbewertung vor, welche für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen 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).

Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz für 2024 (59 851 Patientinnen und Patienten)² als Grundlage für die Berechnungen herangezogen. In den aktuellen Veröffentlichungen fehlen prognostische Daten. Aus diesem Grund ist eine Darstellung späterer Entwicklungen hier nicht möglich.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 %³ (44 050 bis 50 035 Patientinnen und Patienten).
2. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV⁴. Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIB befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV⁵. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB/IIIC beträgt 4,5 % bis 6,1 %⁶. In der Summe beträgt die Anzahl 34 073 bis 38 703 Patientinnen und Patienten.
3. Bei 1,5 % bis 3,7 % (661 bis 1 851 der Patientinnen und Patienten) liegt ein ROS1-positives fortgeschrittenes NSCLC vor⁷.
4. Davon erhalten 67,19 % (444 bis 1 244 der Patientinnen und Patienten) eine Erstlinientherapie und 32,81 % (217 bis 607 der Patientinnen und Patienten) kommen demnach für eine Zweitlinientherapie infrage⁸.
5. Bei 28,9% (63 bis 176 der Patientinnen und Patienten) beträgt die PD-L1-Expression ≥ 50 % und bei 71,1 % (154 bis 432 der Patientinnen und Patienten) < 50 %⁹.
6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,28 % ergeben sich in der Erstlinientherapie 388 bis 1086 Patientinnen und Patienten und in der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit des PD-L1-Status 55 bis 153 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 % und 135 bis 377 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 %.

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

² Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2024

³ Nutzenbewertungsverfahren D-655 Selpercatinib

⁴ Nutzenbewertungsverfahren D-923 Tremelimumab

⁵ 5 Tumorregister München ICD-10 C34: Nicht-kleinzelliges BC Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf

⁶ Nutzenbewertungsverfahren D-935 Cemiplimab

⁷ Nutzenbewertungsverfahren D-558 Entrectinib

⁸ Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2022; Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren; Auditjahr 2021 / Kennzahlenjahr 2020 [online]. 2022. URL https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutschekrebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierte_Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN_Lungenkrebszentren/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2022-A1_220601.pdf&cid=105102

⁹ Nutzenbewertungsverfahren D-705 Cemiplimab

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 (D-1199)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Oktober 2025):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/augtyro-epar-product-information_en.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Repotrectinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzeligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Ein validierter Test ist für die Auswahl der Patienten mit ROS1-positivem NSCLC erforderlich. Ein ROS1-positiver Status muss vor Einleitung der Therapie mit Repotrectinib 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.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m² KOF (Körperoberfläche) bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von 500 mg/m² KOF abgestellt.

Für Nivolumab beträgt die empfohlene Dosis 360 mg alle 3 Wochen in Kombination mit 1 mg/kg KG (Körpergewicht) Ipilimumab alle 6 Wochen und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen, wobei nach 2 Zyklen Chemotherapie die Behandlung mit 360 mg Nivolumab intravenös alle 3 Wochen in Kombination mit 1 mg/kg KG Ipilimumab intravenös alle 6 Wochen fortgesetzt wird.

Laut Fachinformation von Cisplatin beträgt im Falle einer Kombinationstherapie zur Behandlung von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen die typische Dosierung 80 mg/m² KOF, welche für die Kombination mit Vinorelbine herangezogen wird.

Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin 75 – 100 mg/m² KOF, in Kombination mit Docetaxel oder Pemetrexed 75 mg/m² KOF und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m² KOF.

Die beiden laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen von Pembrolizumab mit entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen werden in der Kostendarstellung aufgeführt.

Bei Gabe von subkutan appliziertem Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wird Atezolizumab zunächst in einer vier oder sechs Zyklen andauernden Induktionsphase in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin alle drei Wochen, gefolgt von einer Erhaltungsphase in Kombination mit Bevacizumab alle drei Wochen verabreicht.

Bei Gabe von subkutan appliziertem Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin wird Atezolizumab in einer vier oder sechs Zyklen andauernden Induktionsphase in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel alle drei Wochen gegeben, woraufhin die Erhaltungsphase mit der Atezolizumab-Monotherapie alle drei Wochen folgt.

Durvalumab wird in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen verabreicht, gefolgt von einer Durvalumab-Monotherapie und histologiebasierter Erhaltungstherapie mit Pemetrexed alle 4 Wochen inklusive einer fünften Dosis von Tremelimumab in Woche 16.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Repotrectinib	<u>Tag 1 – 14:</u> 1 x täglich <u>ab Tag 15:</u> kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Crizotinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0

- b1) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Repotrectinib	<u>Tag 1 – 14:</u> 1 x täglich <u>ab Tag 15:</u> kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab als Monotherapie				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Atezolizumab als Monotherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ipilimumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	2	2	4,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	2	3	6,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Vinorelbine	2 x pro 21-Tage-Zyklus	2	2	4,0
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
oder				
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)				
Induktionstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4,0 – 6,0
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4,0 – 6,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4,0 – 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4,0 – 6,0
Erhaltungstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 – 13,4	1	11,4 – 13,4
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 – 13,4	1	11,4 – 13,4
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)				
Induktionstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4,0 – 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4,0 – 6,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	3	12,0 – 18,0
Erhaltungstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 – 13,4	1	11,4 – 13,4
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)				
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Tremelimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4	3	12,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Vinorelbine	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8,0
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed				
Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10,0
Tremelimumab	1 x in Woche 16	1	1	1,0
Pemetrexed	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10,0

b2) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression < 50 %

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	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)				
Induktionstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4,0 – 6,0
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4,0 – 6,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4,0 – 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4,0 – 6,0
Erhaltungstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 – 13,4	1	11,4 – 13,4
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 – 13,4	1	11,4 – 13,4
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)				
Induktionstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4,0 – 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4,0 – 6,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	3	12,0 – 18,0
Erhaltungstherapie				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 – 13,4	1	11,4 – 13,4
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ipilimumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	2	2	4,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	2	3	6,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	2	2	4,0
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)				
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Tremelimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4	3	12,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Vinorelbine	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8,0
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed				
Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10,0
Tremelimumab	1 x in Woche 16	1	1	1,0
Pemetrexed	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10,0

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 Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche

Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹⁰.

a) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor

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	<u>Tag 1 – 14:</u> 160 mg <u>Ab Tag 15:</u> 320 mg	<u>Tag 1 – 14:</u> 1 x 160 mg <u>Ab Tag 15:</u> 2 x 160 mg	365,0	716 x 160 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Crizotinib	250 mg	500 mg	2 x 250 mg	365,0	730 x 250 mg

b1) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %

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	<u>Tag 1 – 14:</u> 160 mg <u>Ab Tag 15:</u> 320 mg	<u>Tag 1 – 14:</u> 1 x 160 mg <u>Ab Tag 15:</u> 2 x 160 mg	365,0	716 x 160 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

¹⁰ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Pembrolizumab als Monotherapie					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Atezolizumab als Monotherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	17,4	17,4 x 1 875 mg
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg = 77,7 mg	77,7 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	2,0	4 x 450 mg + 4 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	2,0	2 x 50 mg + 2 x 100 mg
	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	2,0	2 x 10 mg + 2 x 50 mg + 2 x 100 mg
	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	2,0	4 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	2,0	2 x 160 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m ² = 2 387,5 mg	2 387,5 mg	2 x 200 mg + 2 x 1 000 mg	4,0	8 x 200 mg + 8 x 1 000 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	6,0	12 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	2,0	4 x 100 mg + 2 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	2,0	2 x 1 000 mg
Vinorelbine	25 mg/m ² – 30 mg/m ² = 47,8 mg – 57,3 mg	47,8 mg – 57,3 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	4,0	4 x 50 mg – 4 x 50 mg + 4 x 10 mg
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 34,8 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Induktionstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	4 – 6	4 x 1 875 mg – 6 x 1 875 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 582,8 mg	582,8 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	4 – 6	4 x 400 mg + 8 x 100 mg – 6 x 400 mg + 12 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	4 – 6	12 x 400 mg – 18 x 400 mg
	Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	4 – 6
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	4 – 6	8 x 450 mg + 8 x 50 mg – 12 x 450 mg + 12 x 50 mg
Erhaltungstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 1 875 mg – 13,4 x 1 875 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 582,8 mg	582,8 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 400 mg + 22,8 x 100 mg – 13,4 x 400 mg + 26,8 x 100 mg
	oder				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	15 mg/kg = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	11,4 — 13,4	34,2 x 400 mg — 40,2 x 400 mg
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Induktionstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	4 – 6	4 x 1 875 mg — 6 x 1 875 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	4 – 6	8 x 450 mg + 8 x 50 mg — 12 x 450 mg + 12 x 50 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	12 – 18	24 x 100 mg — 36 x 100 mg
Erhaltungstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	11,4 — 13,4	11,4 x 1 875 mg — 13,4 x 1 875 mg
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	4,0	12 x 500 mg
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	4,0	12 x 25 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	4,0	8 x 450 mg + 8 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4,0	4 x 50 mg + 4 x 100 mg
	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4,0	4 x 10 mg + 4 x 50 mg + 4 x 100 mg
	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	4,0	8 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	4,0	4 x 160 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m ² = 2 387,5 mg	2 387,5 mg	2 x 200 mg + 2 x 1 000 mg	8,0	16 x 200 mg + 16 x 1 000 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	12,0	24 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m ²	334,3 mg	2 x 100 mg +	4,0	8 x 100 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	= 334,3 mg		1 x 150 mg		4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	4,0	4 x 1 000 mg
Vinorelbine	25 mg/m ² – 30 mg/m ² = 47,8 mg – 57,3 mg	47,8 mg – 57,3 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	8,0	8 x 50 mg – 8 x 50 mg + 8 x 10 mg
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	10,0	30 x 500 mg
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	1,0	3 x 25 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	10,0	10 x 1 000 mg

b2) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression < 50 %

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	<u>Tag 1 – 14:</u> 160 mg <u>Ab Tag 15:</u> 320 mg	<u>Tag 1 – 14:</u> 1 x 160 mg <u>Ab Tag 15:</u> 2 x 160 mg	365,0	716 x 160 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
oder					
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 34,8 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	17,4	17,4 x 1 875 mg
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Induktionstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	4 – 6	4 x 1 875 mg – 6 x 1 875 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 582,8 mg	582,8 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	4 – 6	4 x 400 mg + 8 x 100 mg – 6 x 400 mg + 12 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	4 – 6	12 x 400 mg – 18 x 400 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	4 – 6	4 x 150 mg + 8 x 100 mg – 6 x 150 mg + 12 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	4 – 6	8 x 450 mg + 8 x 50 mg – 12 x 450 mg + 12 x 50 mg
Erhaltungstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 1 875 mg – 13,4 x 1 875 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 582,8 mg	582,8 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 400 mg + 22,8 x 100 mg – 13,4 x 400 mg + 26,8 x 100 mg
	oder				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	15 mg/kg = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	11,4 — 13,4	34,2 x 400 mg — 40,2 x 400 mg
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Induktionstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	4 – 6	4 x 1 875 mg — 6 x 1 875 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	4 – 6	8 x 450 mg + 8 x 50 mg — 12 x 450 mg + 12 x 50 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	12 – 18	24 x 100 mg — 36 x 100 mg
Erhaltungstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	11,4 — 13,4	11,4 x 1 875 mg — 13,4 x 1 875 mg
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg = 77,7 mg	77,7 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	2,0	4 x 450 mg + 4 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	2,0	2 x 50 mg + 2 x 100 mg
	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	2,0	2 x 10 mg + 2 x 50 mg + 2 x 100 mg
	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	2,0	4 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	2,0	2 x 160 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m ² = 2 387,5 mg	2 387,5 mg	2 x 200 mg + 2 x 1 000 mg	4,0	8 x 200 mg + 8 x 1 000 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	6,0	12 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	2,0	4 x 100 mg + 2 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	2,0	2 x 1 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² – 30 mg/m ² = 47,8 mg – 57,3 mg	47,8 mg – 57,3 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	4,0	4 x 50 mg – 4 x 50 mg + 4 x 10 mg
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)					
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 34,8 x 50 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m ² = 2 387,5 mg	2 387,5 mg	2 x 200 mg + 2 x 1000 mg	34,8	69,6 x 200 mg + 69,6 x 1 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² – 30 mg/m ² = 47,8 mg – 57,3 mg	47,8 mg – 57,3 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg – 34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)					
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 34,8 x 50 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	4,0	12 x 500 mg
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	4,0	12 x 25 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	4,0	8 x 450 mg + 8 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4,0	4 x 50 mg + 4 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4,0	4 x 10 mg + 4 x 50 mg + 4 x 100 mg
	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	4,0	8 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	4,0	4 x 160 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m ² = 2 387,5 mg	2 387,5 mg	2 x 200 mg + 2 x 1 000 mg	8,0	16 x 200 mg + 16 x 1 000 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	12,0	24 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	4,0	8 x 100 mg + 4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	4,0	4 x 1 000 mg
Vinorelbine	25 mg/m ² – 30 mg/m ² = 47,8 mg – 57,3 mg	47,8 mg – 57,3 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	8,0	8 x 50 mg – 8 x 50 mg + 8 x 10 mg
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	10,0	30 x 500 mg
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	1,0	3 x 25 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	10,0	10 x 1 000 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapienkosten 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:

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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 1 875 mg	1 ILO	4 129,23 €	1,77 €	232,53 €	3 894,93 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	671,80 €	1,77 €	36,57 €	633,46 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	176,43 €	1,77 €	9,14 €	165,52 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,24 €	1,77 €	10,29 €	216,18 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,27 €	1,77 €	10,30 €	216,20 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,70 €	1,77 €	1,11 €	31,82 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,53 €	1,77 €	0,30 €	15,46 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Crizotinib 250 mg	60 HKP	5 426,22 €	1,77 €	0,00 €	5 424,45 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	1,77 €	23,94 €	490,07 €
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 105,19 €	1,77 €	116,94 €	1 986,48 €
Gemcitabin 1 000 mg	1 PIF	102,35 €	1,77 €	10,62 €	89,96 €
Gemcitabin 200 mg	1 PIF	28,85 €	1,77 €	0,83 €	26,25 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3 489,23 €	1,77 €	195,98 €	3 291,48 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 539,71 €	1,77 €	84,64 €	1 453,30 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,36 €	1,77 €	19,84 €	407,75 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,47 €	1,77 €	13,20 €	274,50 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,54 €	1,77 €	19,80 €	406,97 €
Pembrolizumab 100 mg	2 IFK	4 962,26 €	1,77 €	280,10 €	4 680,39 €
Pemetrexed 1 000 mg	1 IFK	1 124,81 €	1,77 €	52,84 €	1 070,20 €
Tremelimumab 25 mg	1 IFK	1 779,95 €	1,77 €	98,36 €	1 679,82 €
Vinorelbine 50 mg	1 IFK	152,64 €	1,77 €	6,71 €	144,16 €
Vinorelbine 10 mg	1 IFK	38,90 €	1,77 €	1,31 €	35,82 €

Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025

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.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Pemetrexed							
2 Zyklen Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)							
Dexamethason 2 x 4 mg ¹¹	20 x 4 mg TAB	24,61 €	1,77 €	1,05 €	21,79 €	6	21,79 €
Folsäure ¹² 350 – 1 000 µg/Tag	50 x 400 µg TAB	10,40 €	0,53 €	1,24 €	8,63 €	49	8,63 € – 14,74 €
	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	1,98 €	14,74 €		
Vitamin B12 ¹¹ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	5 x 1 000 µg ILO	4,95 €	0,25 €	0,22 €	4,48 €	1	4,48 €

¹¹ Festbetrag

¹² Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 – 1 000 µg angegeben ist.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)							
Dexamethason 2 x 4 mg ¹¹	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	12,0	17,37 €
Folsäure ¹² 350 – 1 000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	1,98 €	14,74 €	84,0	12,38 € – 24,76 €
Vitamin B12 ¹¹ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	2,0	1,48 €
10 Zyklen zu jeweils 28 Tagen (Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)							
Dexamethason 2 x 4 mg ¹¹	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	30,0	43,42 €
Folsäure ¹² 350 – 1 000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	1,98 €	14,74 €	281,0	41,42 € – 82,84 €
Vitamin B12 ¹¹ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	3,0	2,22 €
17,4 Zyklen Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie und Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)							
Dexamethason ¹¹ 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	52,2	75,55 €
Folsäure ¹² 350 – 1 000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	1,98 €	14,74 €	365	53,80 € – 107,60 €
Vitamin B12 ¹¹ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	6,8	5,04 €
Paclitaxel							
2 Zyklen Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)							
Dexamethason ¹¹ 2 x 20 mg p.o.	10 x 20 mg TAB	32,42 €	1,77 €	0,00 €	30,65 €	2	30,65 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg	5 x 4 mg ILO	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	2	17,55 €
Cimetidin 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	22,56 €	1,77 €	1,42 €	19,37 €	2	19,37 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
4 Zyklen							
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)							
Dexamethason ¹¹ 2 x 20 mg p.o.	10 x 20 mg TAB	32,42 €	1,77 €	0,00 €	30,65 €	4	30,65 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg	5 x 4 mg ILO	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	4	35,10 €
Cimetidin 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	22,56 €	1,77 €	1,42 €	19,37 €	4	19,37 €
4 – 6 Zyklen							
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)							
Dexamethason ¹¹ 2 x 20 mg p.o.	10 x 20 mg TAB	32,42 €	1,77 €	0,00 €	30,65 €	4 – 6	30,65 € – 52,32 €
	20 x 20 mg TAB	54,09 €	1,77 €	0,00 €	52,32 €		
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg	5 x 4 mg ILO	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	4 – 6	30,65 € – 52,65 €
Cimetidin 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	22,56 €	1,77 €	1,42 €	19,37 €	4 – 6	19,37 € – 38,74 €
17,4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen							
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)							
Dexamethason ¹¹ 2 x 20 mg p.o.	50 x 20 mg TAB	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €	17,4	81,51 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg	5 x 4 mg ILO	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	17,4	122,15 €
Cimetidin 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	22,56 €	1,77 €	1,42 €	19,37 €	17,4	67,41 €
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrierung und forcierte Diurese 2 Zyklen (Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie)							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	2	96,00 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	2	20,05 €
Hydrierung und forcierte Diurese 4 Zyklen Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	4	96,00 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €	4	34,98 €
	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	4	40,10 €
Hydrierung und forcierte Diurese 17,4 Zyklen (Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie)							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	17,4	167,04 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	17,4	104,66 € — 174,44 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung; AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht volumäglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäß und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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 dagegen, 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 mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor

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.

- b1) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %

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.

b2) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression < 50 %

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 Repotrectinib 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. Bezuglich 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.

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 (D-1199) 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 (D-1199) 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. Juli 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
AG § 35a	3. September 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Ggf.: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17.09.2025; 01.10.2025	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

5. 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 (D-1199)

(Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv)

Vom 16. Oktober 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BArz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Oktober 2025 (BArz AT 21.11.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Repotrectinib (D-1199) gemäß dem Beschluss vom 16. Oktober 2025 nach Nr. 6 folgende Angaben angefügt:**

Repotrectinib (D-1199)

Beschluss vom: 16. Oktober 2025

In Kraft getreten am: 16. Oktober 2025

BArz AT 16.12.2025 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Januar 2025):

AUGTYRO ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- b) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Crizotinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Repotrectinib (D-1199) gegenüber Crizotinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b1) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Atezolizumab als Monotherapie

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Repotrectinib (D-1199) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b2) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression < 50 %

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Repotrectinib (D-1199) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹³

- a) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunkt категория	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Зusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

- b1) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

¹³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-59), sofern nicht anders indiziert.

Endpunktategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

b2) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression < 50 %

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor
circa 390 bis 1090 Patientinnen und Patienten
- b1) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %
circa 55 bis 150 Patientinnen und Patienten
- b2) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression < 50 %
circa 140 bis 380 Patientinnen und Patienten

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 (D-1199)) 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 Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzellem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Ein validierter Test ist für die Auswahl der Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem NSCLC erforderlich. Ein ROS1-positiver Status muss vor Einleitung der Therapie mit Repotrectinib 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.

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Repotrectinib	115 083,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Crizotinib	65 997,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b1) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Repotrectinib	115 083,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab als Monotherapie	
Pembrolizumab	81 438,79 €
Atezolizumab als Monotherapie	
Atezolizumab	67 771,78 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Nivolumab	75 862,26 €
Ipilimumab	57 271,75 €
+ Carboplatin	991,84 €
+ Cisplatin	231,86 € – 286,88 €
+ Docetaxel	980,14 €
+ Gemcitabin	929,68 €
+ nab-Paclitaxel	4 893,00 €
+ Paclitaxel	1 911,94 €
+ Pemetrexed	2 140,40 €
+ Vinorelbine	576,64 € – 719,92 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Docetaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Docetaxel)	135 105,99 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Gemcitabin	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Gemcitabin)	135 055,53 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel)	139 018,85 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel)	136 037,79 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	67,57 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed)	136 266,25 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	34,90 € – 41,01 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Vinorelbina	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Vinorelbina)	134 702,49 € – 134 845,77 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Docetaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Docetaxel)	134 346,01 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,05 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Gemcitabin	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Gemcitabin)	134 295,55 € – 134 350,57 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,05 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Paclitaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Paclitaxel)	135 308,73 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	183,62 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed)	135 506,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	150,95 € – 157,06 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Vinorelbina	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Vinorelbina)	133 973,43 € – 134 116,71 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,05 €
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Pembrolizumab	81 438,79 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Carboplatin	8 629,00 €
Cisplatin	2 017,18 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin	
Gesamt (Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin)	108 689,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,39 € – 188,19 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin	
Gesamt (Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin)	102 077,45 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	406,09 € – 529,67 €
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Induktionstherapie (4 – 6 Zyklen)	
Atezolizumab	15 579,72 € – 23 369,58 €
Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15 mg/kg)	3 858,00 € – 5 787,00 € oder 7 601,52 € – 11 402,28 €
Paclitaxel	3 823,88 € – 5 735,82 €
Carboplatin	1 983,68 € – 2 975,52 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 € – 143,71 €
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab	44 402,20 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 52 192,06 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15 mg/kg)	10 995,30 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 12 924,30 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie) oder 21 664,33 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 25 465,09 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Bevacizumab-Dosierungsschemata)	<u>Kombination mit 7,5 mg/kg Bevacizumab:</u> 90 361,64 € – 93 265,42 € (4 – 6 Induktionszyklen) oder <u>Kombination mit 15 mg/kg Bevacizumab:</u> 106 645,95 € – 109 549,73 € (4 – 6 Induktionszyklen)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 € – 143,71 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Induktionstherapie	
Atezolizumab	15 579,72 € – 23 369,58 €
Carboplatin	1 983,68 € – 2 975,52 €
nab-Paclitaxel	9 786,00 € – 14 679,00 €
Gesamt Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (Induktionstherapie)	27 349,40 € – 41 024,10 €
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab	44 402,20 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 52 192,06 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl)	79 541,46 € – 85 426,30 €
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Durvalumab	23 837,76 €
Tremelimumab	20 157,84 €
Gesamt (Durvalumab + Tremelimumab; 4 Zyklen)	43 995,60 €
+ 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie	
Carboplatin	1 983,68 €
Cisplatin	463,72 € – 573,76 €
+ Docetaxel	1 960,28 €
+ Gemcitabin	1 859,36 €
+ nab-Paclitaxel	9 786,00 €
+ Paclitaxel	3 823,88 €
+ Pemetrexed	4 280,80 €
+ Vinorelbine	1 153,28 € – 1 439,84 €
Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Durvalumab	59 594,40 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	5 039,46 €
Gesamt	64 633,86 €
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed	
Durvalumab	59 594,40 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	5 039,46 €
+ Pemetrexed	10 702,00 €
Gesamt	75 335,86 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	87,06 € – 128,48 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Docetaxel (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Docetaxel (4 Zyklen)	47 939,56 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Docetaxel (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	112 573,42 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)	47 838,64 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	112 472,50 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (4 Zyklen)	55 765,28 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	120 399,14 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Paclitaxel (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Paclitaxel (4 Zyklen)	49 803,16 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Paclitaxel (4 Zyklen)	114 437,02 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
+ Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie und Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed (4 Zyklen)	50 260,08 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	31,23 € – 43,61 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (mit Pemetrexed)	125 595,94 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	118,29 € – 172,09 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Vinorelbine (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Vinorelbine (4 Zyklen)	47 132,56 € – 47 419,12 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Vinorelbine (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	111 766,42 € – 112 052,98 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Docetaxel (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Docetaxel (4 Zyklen)	46 419,60 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Docetaxel (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	111 053,46 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)	46 318,68 € – 46 428,72 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	110 952,54 € – 111 062,58 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Paclitaxel (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Paclitaxel (4 Zyklen)	48 345,04 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	216,10 € – 221,22 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Paclitaxel (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	112 978,90 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	216,10 € – 221,22 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie und Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed (4 Zyklen)	48 740,12 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	162,21 € – 179,71 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (mit Pemetrexed)	124 075,98 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	249,27 € – 308,19 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Vinorelbin (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Vinorelbin (4 Zyklen)	45 674,44 € – 45 961,00 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Vinorelbine (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	110 308,30 € – 110 594,86 €
Gesamte zusätzliche notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab als Monotherapie					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 oder 17,4	870 € oder 1 740 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7	870 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0	400 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6	600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0	400 €
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 oder 17,4	870 € oder 1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	17,4	1 740 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Lösung				
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Induktionstherapie					
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Erhaltungstherapie					
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	11,4 – 13,4	1 140 € – 1 340 €
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Induktionstherapie					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	12,0 – 18,0	1 200 € – 1 800 €
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	8,0	800 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	12,0	1 200 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	8,0	800 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	10,0	1 000 €
+ Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	1,0	100 €
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	10,0	1 000 €

b2) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression < 50 %

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Repotrectinib	115 083,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Pembrolizumab	81 438,79 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Carboplatin	8 629,00 €
Cisplatin	2 017,18 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin	
Gesamt (Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin)	108 689,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,39 € – 188,19 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin	
Gesamt (Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin)	102 077,45 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	406,09 € – 529,67 €
Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)	
Atezolizumab	67 771,78 €
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Induktionstherapie (4 – 6 Zyklen)	
Atezolizumab	15 579,72 € – 23 369,58 €
Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15 mg/kg)	3 858,00 € – 5 787,00 € oder 7 601,52 € – 11 402,28 €
Paclitaxel	3 823,88 € – 5 735,82 €
Carboplatin	1 983,68 € – 2 975,52 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 € – 143,71 €
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab	44 402,20 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 52 192,06 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15 mg/kg)	10 995,30 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 12 924,30 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie) oder 21 664,33 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 25 465,09 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Bevacizumab-Dosierungsschemata)	<u>Kombination mit 7,5 mg/kg Bevacizumab:</u> 90 361,64 € – 93 265,42 € (4 – 6 Induktionszyklen) <u>Kombination mit 15 mg/kg Bevacizumab:</u> 106 645,95 € – 109 549,73 € (4 – 6 Induktionszyklen)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 € – 143,71 €
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Induktionstherapie	
Atezolizumab	15 579,72 € – 23 369,58 €
Carboplatin	1 983,68 € – 2 975,52 €
nab-Paclitaxel	9 786,00 € – 14 679,00 €
Gesamt Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (Induktionstherapie)	27 349,40 € – 41 024,10 €
Erhaltungstherapie	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Atezolizumab	44 402,20 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 52 192,06 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl)	79 541,46 € – 85 426,30 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Nivolumab	75 862,26 €
Ipilimumab	57 271,75 €
+ Carboplatin	991,84 €
+ Cisplatin	231,86 € – 286,88 €
+ Docetaxel	980,14 €
+ Gemcitabin	929,68 €
+ nab-Paclitaxel	4 893,00 €
+ Paclitaxel	1 911,94 €
+ Pemetrexed	2 140,40 €
+ Vinorelbin	576,64 € – 719,92 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Docetaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Docetaxel)	135 105,99 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Gemcitabin	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Gemcitabin)	135 055,53 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel)	139 018,85 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel)	136 037,79 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	67,57 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed)	136 266,25 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	34,90 € – 41,01 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Vinorelbin	
Gesamt	134 702,49 € – 134 845,77 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
(Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Vinorelbin)	
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Docetaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Docetaxel)	134 346,01 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,05 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Gemcitabin	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Gemcitabin)	134 295,55 € – 134 350,57 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,05 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Paclitaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Paclitaxel)	135 308,73 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	183,62 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed)	135 506,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	150,95 € – 157,06 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Vinorelbin	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Vinorelbin)	133 973,43 € – 134 116,71 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,05 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)	
Carboplatin + Docetaxel	
Carboplatin	8 631,10 €
Docetaxel	8 527,22 €
Gesamt (Carboplatin + Docetaxel)	17 158,32 €
Carboplatin + Gemcitabin	
Carboplatin	8 631,10 €
Gemcitabin	8 088,22 €
Gesamt (Carboplatin + Gemcitabin)	16 719,32 €
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	8 631,10 €
Paclitaxel	16 633,88 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt (Carboplatin + Paclitaxel)	25 264,98 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	271,07 €
Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	8 631,10 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Gesamt (Carboplatin + Pemetrexed)	27 252,58 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,39 € – 188,19 €
Carboplatin + Vinorelbin	
Carboplatin	8 631,10 €
Vinorelbin	5 016,77 € – 6 263,31 €
Gesamt (Carboplatin + Vinorelbin)	13 647,87 € – 14 894,41 €
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)	
Carboplatin	8 629,00 €
nab-Paclitaxel	42 569,10 €
Gesamt (Carboplatin + nab-Paclitaxel)	51 198,10 €
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Durvalumab	23 837,76 €
Tremelimumab	20 157,84 €
Gesamt (Durvalumab + Tremelimumab; 4 Zyklen)	43 995,60 €
+ 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie	
Carboplatin	1 983,68 €
Cisplatin	463,72 € – 573,76 €
+ Docetaxel	1 960,28 €
+ Gemcitabin	1 859,36 €
+ nab-Paclitaxel	9 786,00 €
+ Paclitaxel	3 823,88 €
+ Pemetrexed	4 280,80 €
+ Vinorelbin	1 153,28 € – 1 439,84 €
Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Durvalumab	59 594,40 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	5 039,46 €
Gesamt	64 633,86 €
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed	
Durvalumab	59 594,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
+ Einmalgabe Tremelimumab	5 039,46 €
+ Pemetrexed	10 702,00 €
Gesamt	75 335,86 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	87,06 € – 128,48 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Docetaxel (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Docetaxel (4 Zyklen)	47 939,56 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Docetaxel (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	112 573,42 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)	47 838,64 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	112 472,50 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (4 Zyklen)	55 765,28 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	120 399,14 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Paclitaxel (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Paclitaxel (4 Zyklen)	49 803,16 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Paclitaxel (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	114 437,02 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie und Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed (4 Zyklen)	50 260,08 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	31,23 € – 43,61 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (mit Pemetrexed)	125 595,94 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	118,29 € – 172,09 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Vinorelbine (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Vinorelbine (4 Zyklen)	47 132,56 € – 47 419,12 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Vinorelbine (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	111 766,42 € – 112 052,98 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Docetaxel (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Docetaxel (4 Zyklen)	46 419,60 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Docetaxel (4 Zyklen) +	111 053,46 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)	46 318,68 € – 46 428,72 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	110 952,54 € – 111 062,58 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Paclitaxel (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Paclitaxel (4 Zyklen)	48 345,04 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	216,10 € – 221,22 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Paclitaxel (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	112 978,90 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	216,10 € – 221,22 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie und Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed (4 Zyklen)	48 740,12 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	162,21 € – 179,71 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (mit Pemetrexed)	124 075,98 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	249,27 € – 308,19 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Vinorelbin (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Vinorelbin (4 Zyklen)	45 674,44 € – 45 961,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Vinorelbin (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	110 308,30 € – 110 594,86 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 oder 17,4	870 € oder 1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					

Induktionstherapie					
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Erhaltungstherapie					
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	11,4 – 13,4	1 140 € – 1 340 €
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Induktionstherapie					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	12,0 – 18,0	1 200 € – 1 800 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7	870 €

Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0	400 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6	600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0	400 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	34,8	3 480 €

Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Vinorelbine	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	34,8	3 480 €
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	52,2	5 220 €
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €

Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	8,0	800 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	12,0	1 200 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	8,0	800 €
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	10,0	1 000 €
+ Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	1,0	100 €
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	10,0	1 000 €

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- b) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor

- 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.
- b1) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %
- 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.
- b2) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression < 50 %
- 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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

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

Bei dem Arzneimittel Repotrectinib handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

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.

II Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Oktober 2025 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelungen befristet:
Die zu der Patientengruppe
 - a) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor
getroffenen Feststellungen in den Nummern 1,2,3,4, 5 und 6 sind bis zum 01. Juli 2027 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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
(nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv)**

Vom 16. Oktober 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BArz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Oktober 2025 (BArz AT 21.11.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Repotrectinib gemäß dem Beschluss vom 16. Oktober 2025 nach Nummer 6 folgende Angaben angefügt:

Repotrectinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Januar 2025):

AUGTYRO ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Crizotinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Repotrectinib gegenüber Crizotinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b1) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Atezolizumab als Monotherapie

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasiertem Chemotherapy (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapy (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

oder

- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapy (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einem qualifizierten elektronischen Siegel versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Repotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression < 50 %

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

oder

- Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

oder

- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbine oder Gemcitabin oder Doce-taxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Repotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:^{*}

a) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied

Ø: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-59), sofern nicht anders indiziert.



- b1) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

- b2) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor
circa 390 bis 1 090 Patientinnen und Patienten
- b1) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$
circa 55 bis 150 Patientinnen und Patienten
- b2) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$
circa 140 bis 380 Patientinnen und Patienten

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 Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzeligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.



Ein validierter Test ist für die Auswahl der Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem NSCLC erforderlich. Ein ROS1-positiver Status muss vor Einleitung der Therapie mit Repotrectinib 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.

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Repotrectinib	115 083,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Crizotinib	65 997,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b1) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Repotrectinib	115 083,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab als Monotherapie	
Pembrolizumab	81 438,79 €
Atezolizumab als Monotherapie	
Atezolizumab	67 771,78 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)	
Nivolumab	75 862,26 €
Ipilimumab	57 271,75 €
+ Carboplatin	991,84 €
+ Cisplatin	231,86 € – 286,88 €
+ Docetaxel	980,14 €
+ Gemcitabin	929,68 €
+ nab-Paclitaxel	4 893,00 €
+ Paclitaxel	1 911,94 €
+ Pemetrexed	2 140,40 €
+ Vinorelbine	576,64 € – 719,92 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Docetaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Docetaxel)	135 105,99 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Gemcitabin	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Gemcitabin)	135 055,53 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel	



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel)	139 018,85 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel)	136 037,79 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	67,57 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed)	136 266,25 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	34,90 € – 41,01 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Vinorelbine	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Vinorelbine)	134 702,49 € – 134 845,77 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Docetaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Docetaxel)	134 346,01 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,05 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Gemcitabin	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Gemcitabin)	134 295,55 € – 134 350,57 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,05 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Paclitaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Paclitaxel)	135 308,73 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	183,62 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed)	135 506,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	150,95 € – 157,06 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Vinorelbine	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Vinorelbine)	133 973,43 € – 134 116,71 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,05 €
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)	
Pembrolizumab	81 438,79 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Carboplatin	8 629,00 €
Cisplatin	2 017,18 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin	
Gesamt (Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin)	108 689,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,39 € – 188,19 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin	
Gesamt (Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin)	102 077,45 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	406,09 € – 529,67 €
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)	
Induktionstherapie (4 – 6 Zyklen)	
Atezolizumab	15 579,72 € – 23 369,58 €
Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15 mg/kg)	3 858,00 € – 5 787,00 € oder 7 601,52 € – 11 402,28 €
Paclitaxel	3 823,88 € – 5 735,82 €
Carboplatin	1 983,68 € – 2 975,52 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 € – 143,71 €
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab	44 402,20 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 52 192,06 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15 mg/kg)	10 995,30 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 12 924,30 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie) oder 21 664,33 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 25 465,09 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Bevacizumab-Dosierungsschemata)	Kombination mit 7,5 mg/kg Bevacizumab: 90 361,64 € – 93 265,42 € (4 – 6 Induktionszyklen) oder Kombination mit 15 mg/kg Bevacizumab: 106 645,95 € – 109 549,73 € (4 – 6 Induktionszyklen)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 € – 143,71 €
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)	
Induktionstherapie	
Atezolizumab	15 579,72 € – 23 369,58 €
Carboplatin	1 983,68 € – 2 975,52 €
nab-Paclitaxel	9 786,00 € – 14 679,00 €
Gesamt Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (Induktionstherapie)	27 349,40 € – 41 024,10 €
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab	44 402,20 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 52 192,06 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl)	79 541,46 € – 85 426,30 €
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)	
Durvalumab	23 837,76 €
Tremelimumab	20 157,84 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Gesamt (Durvalumab + Tremelimumab; 4 Zyklen)	43 995,60 €
+ 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie	
Carboplatin	1 983,68 €
Cisplatin	463,72 € – 573,76 €
+ Docetaxel	1 960,28 €
+ Gemcitabin	1 859,36 €
+ nab-Paclitaxel	9 786,00 €
+ Paclitaxel	3 823,88 €
+ Pemetrexed	4 280,80 €
+ Vinorelbine	1 153,28 € – 1 439,84 €
Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Durvalumab	59 594,40 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	5 039,46 €
Gesamt	64 633,86 €
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed	
Durvalumab	59 594,40 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	5 039,46 €
+ Pemetrexed	10 702,00 €
Gesamt	75 335,86 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	87,06 € – 128,48 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Docetaxel (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Docetaxel (4 Zyklen)	47 939,56 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Docetaxel (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	112 573,42 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)	47 838,64 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	112 472,50 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (4 Zyklen)	55 765,28 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	120 399,14 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Paclitaxel (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Paclitaxel (4 Zyklen)	49 803,16 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Paclitaxel (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	114 437,02 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed (± Antikörper-Erhaltungstherapie und Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed (4 Zyklen)	50 260,08 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	31,23 € – 43,61 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (mit Pemetrexed)	125 595,94 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	118,29 € – 172,09 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Vinorelbine (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Vinorelbine (4 Zyklen)	47 132,56 € – 47 419,12 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Vinorelbine (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	111 766,42 € – 112 052,98 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Docetaxel (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Docetaxel (4 Zyklen)	46 419,60 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Docetaxel (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	111 053,46 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)	46 318,68 € – 46 428,72 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	110 952,54 € – 111 062,58 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Paclitaxel (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Paclitaxel (4 Zyklen)	48 345,04 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	216,10 € – 221,22 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Paclitaxel (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	112 978,90 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie und Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed (4 Zyklen)	48 740,12 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	162,21 € – 179,71 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (mit Pemetrexed)	
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	124 075,98 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Vinorelbine (\pm Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Vinorelbine (4 Zyklen)	45 674,44 € – 45 961,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Vinorelbine (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	110 308,30 € – 110 594,86 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025)



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
--------------------------	------------------	-----------------	----------------	------------------------------------	------------------------------------

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Pembrolizumab als Monotherapie

Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 oder 17,4	870 € oder 1 740 €
---------------	---	-------	---	---------------	--------------------

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7	870 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0	400 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6	600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Vinorelbine	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0	400 €

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 oder 17,4	870 € oder 1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)					
Induktionstherapie					
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Erhaltungstherapie					
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	11,4 – 13,4	1 140 € – 1 340 €
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)					
Induktionstherapie					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	12,0 – 18,0	1 200 € – 1 800 €
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	8,0	800 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	12,0	1 200 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	8,0	800 €

Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed

Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	10,0	1 000 €
+ Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	1,0	100 €
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	10,0	1 000 €

b2) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression < 50 %

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
--------------------------	---

Zu bewertendes Arzneimittel:

Repotrectinib	115 083,04 €
---------------	--------------

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

Pembrolizumab	81 438,79 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Carboplatin	8 629,00 €
Cisplatin	2 017,18 €

Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin

Gesamt (Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin)	108 689,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,39 € – 188,19 €

Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin

Gesamt (Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin)	102 077,45 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	406,09 € – 529,67 €

Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)

Atezolizumab	67 771,78 €
--------------	-------------

Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

Induktionstherapie (4 – 6 Zyklen)

Atezolizumab	15 579,72 € – 23 369,58 €
Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15 mg/kg)	3 858,00 € – 5 787,00 € oder 7 601,52 € – 11 402,28 €
Paclitaxel	3 823,88 € – 5 735,82 €
Carboplatin	1 983,68 € – 2 975,52 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 € – 143,71 €
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab	44 402,20 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 52 192,06 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15 mg/kg)	10 995,30 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 12 924,30 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie) oder 21 664,33 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 25 465,09 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Bevacizumab-Dosierungsschemata)	Kombination mit 7,5 mg/kg Bevacizumab: 90 361,64 € – 93 265,42 € (4 – 6 Induktionszyklen) oder Kombination mit 15 mg/kg Bevacizumab: 106 645,95 € – 109 549,73 € (4 – 6 Induktionszyklen)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 € – 143,71 €
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)	
Induktionstherapie	
Atezolizumab	15 579,72 € – 23 369,58 €
Carboplatin	1 983,68 € – 2 975,52 €
nab-Paclitaxel	9 786,00 € – 14 679,00 €
Gesamt Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (Induktionstherapie)	27 349,40 € – 41 024,10 €
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab	44 402,20 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 52 192,06 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl)	79 541,46 € – 85 426,30 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)	
Nivolumab	75 862,26 €
Ipilimumab	57 271,75 €
+ Carboplatin	991,84 €
+ Cisplatin	231,86 € – 286,88 €
+ Docetaxel	980,14 €
+ Gemcitabin	929,68 €
+ nab-Paclitaxel	4 893,00 €
+ Paclitaxel	1 911,94 €
+ Pemetrexed	2 140,40 €
+ Vinorelbine	576,64 € – 719,92 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Docetaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Docetaxel)	135 105,99 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Gemcitabin	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Gemcitabin)	135 055,53 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel)	139 018,85 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel)	136 037,79 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	67,57 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed)	136 266,25 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	34,90 € – 41,01 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Vinorelbin	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Vinorelbin)	134 702,49 € – 134 845,77 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Docetaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Docetaxel)	134 346,01 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,05 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Gemcitabin	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Gemcitabin)	134 295,55 € – 134 350,57 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,05 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Paclitaxel	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Paclitaxel)	135 308,73 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	183,62 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed)	135 506,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	150,95 € – 157,06 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Vinorelbin	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Vinorelbin)	133 973,43 € – 134 116,71 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,05 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)	
Carboplatin + Docetaxel	
Carboplatin	8 631,10 €
Docetaxel	8 527,22 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Gesamt (Carboplatin + Docetaxel)	17 158,32 €
Carboplatin + Gemcitabin	
Carboplatin	8 631,10 €
Gemcitabin	8 088,22 €
Gesamt (Carboplatin + Gemcitabin)	16 719,32 €
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	8 631,10 €
Paclitaxel	16 633,88 €
Gesamt (Carboplatin + Paclitaxel)	25 264,98 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	271,07 €
Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	8 631,10 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Gesamt (Carboplatin + Pemetrexed)	27 252,58 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,39 € – 188,19 €
Carboplatin + Vinorelbin	
Carboplatin	8 631,10 €
Vinorelbin	5 016,77 € – 6 263,31 €
Gesamt (Carboplatin + Vinorelbin)	13 647,87 € – 14 894,41 €
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)	
Carboplatin	8 629,00 €
nab-Paclitaxel	42 569,10 €
Gesamt (Carboplatin + nab-Paclitaxel)	51 198,10 €
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)	
Durvalumab	23 837,76 €
Tremelimumab	20 157,84 €
Gesamt (Durvalumab + Tremelimumab; 4 Zyklen)	43 995,60 €
+ 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie	
Carboplatin	1 983,68 €
Cisplatin	463,72 € – 573,76 €
+ Docetaxel	1 960,28 €
+ Gemcitabin	1 859,36 €
+ nab-Paclitaxel	9 786,00 €
+ Paclitaxel	3 823,88 €
+ Pemetrexed	4 280,80 €
+ Vinorelbin	1 153,28 € – 1 439,84 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Durvalumab	59 594,40 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	5 039,46 €
Gesamt	64 633,86 €
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed	
Durvalumab	59 594,40 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	5 039,46 €
+ Pemetrexed	10 702,00 €
Gesamt	75 335,86 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	87,06 € – 128,48 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Docetaxel (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Docetaxel (4 Zyklen)	47 939,56 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Docetaxel (4 Zyklen) +	
Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	112 573,42 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)	47 838,64 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin (4 Zyklen) +	
Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	112 472,50 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (4 Zyklen)	55 765,28 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (4 Zyklen) +	
Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	120 399,14 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Paclitaxel (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Paclitaxel (4 Zyklen)	49 803,16 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Paclitaxel (4 Zyklen) +	
Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	114 437,02 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiiekosten/Patientin bzw. Patient
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed (± Antikörper-Erhaltungstherapie und Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed (4 Zyklen)	50 260,08 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	31,23 € – 43,61 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (mit Pemetrexed)	125 595,94 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	118,29 € – 172,09 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Vinorelbine (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Vinorelbine (4 Zyklen)	47 132,56 € – 47 419,12 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Vinorelbine (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	111 766,42 € – 112 052,98 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Docetaxel (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Docetaxel (4 Zyklen)	46 419,60 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Docetaxel (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	111 053,46 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)	46 318,68 € – 46 428,72 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	110 952,54 € – 111 062,58 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Paclitaxel (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Paclitaxel (4 Zyklen)	48 345,04 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient				
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	216,10 € – 221,22 €				
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Paclitaxel (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	112 978,90 €				
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	216,10 € – 221,22 €				
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed (± Antikörper-Erhaltungstherapie und Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)					
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed (4 Zyklen)	48 740,12 €				
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	162,21 € – 179,71 €				
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (mit Pemetrexed)	124 075,98 €				
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	249,27 € – 308,19 €				
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Vinorelbine (± Antikörper-Erhaltungstherapie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)					
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Vinorelbine (4 Zyklen)	45 674,44 € – 45 961,00 €				
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €				
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Vinorelbine (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne Pemetrexed)	110 308,30 € – 110 594,86 €				
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130,98 € – 136,10 €				
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025)					
Sonstige GKV-Leistungen:					
Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 oder 17,4	870 € oder 1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
--------------------------	------------------	-----------------	----------------	------------------------------------	------------------------------------

Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

Induktionstherapie

Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €

Erhaltungstherapie

Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	11,4 – 13,4	1 140 € – 1 340 €
-------------	---	-------	---	-------------	-------------------

Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

Induktionstherapie

Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	12,0 – 18,0	1 200 € – 1 800 €

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7	870 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0	400 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6	600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/Einheit	Anzahl/Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0	400 €

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL

Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	34,8	3 480 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	34,8	3 480 €

Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	52,2	5 220 €

Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	8,0	800 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/Einheit	Anzahl/Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	12,0	1 200 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Vinorelbine	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	8,0	800 €

Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed

Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	10,0	1 000 €
+ Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	1,0	100 €
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	10,0	1 000 €

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor

- 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.

b1) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$

- 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.

b2) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$

- 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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

6. Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Repotrectinib handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Es wurden keine Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeföhrten 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 Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer 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.

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Oktober 2025 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelungen befristet:
Die zu der Patientengruppe
a) Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor
getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3, 4, 5 und 6 sind bis zum 1. Juli 2027 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. April 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Repotrectinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Repotrectinib (Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv) - Gemeinsamer Bundesau



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Repotrectinib (Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Repotrectinib
- **Handelsname:** Augtyro
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom, nicht-kleinzeliges (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
- **Vorgangsnummer:** 2025-05-01-D-1199

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 473,84 kB)

Modul 2

(PDF 555,61 kB)

Modul 3A

(PDF 1,35 MB)

Modul 3B

(PDF 1,77 MB)

Modul 4A

(PDF 3,00 MB)

Anhang zu Modul 4A

(PDF 10,80 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1205/>

01.08.2025 - Seite 1 von 5

Modul 4B

(PDF 4,11 MB)

Anhang zu Modul 4B

(PDF 16,65 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,21 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Repotrectinib (Augtyro)

AUGTYRO ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a. Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Repotrectinib: Crizotinib

b. Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Repotrectinib:

- Pembrolizumab als Monotherapie oder
- Atezolizumab als Monotherapie oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1) oder
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1) oder
- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

c. Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Repotrectinib:

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1) oder
- Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) oder
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1) oder
- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1) oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1) oder
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind) oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Repotrectinib (Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv) - Gemeinsamer Bundesau

Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2) oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

Stand der Information: April 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 824,97 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 263,16 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2025

- Mündliche Anhörung: 08.09.2025

Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spartenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile **Stellungnahme - Repotrectinib - 2025-05-01-D-1199**). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.09.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Repotrectinib (Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv) - Gemeinsamer Bundesauftrag
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.05.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. September 2025 um 11:45 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Repotrectinib (D-1199)**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.08.2025
Amgen GmbH	12.08.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2025
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie	25.08.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Kähm	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Wiesner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Land	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Bluhmki	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Fr. Glas	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, AIO, DGP						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Griesinger	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Priv.-Doz. Dr. Eberhardt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Huber	nein	ja	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22. August 2025
Stellungnahme zu	Repotrectinib / AUGTYRO® im Anwendungsgebiet B: Fortgeschrittenes ROS1-positives NSCLC (Vorgangsnummer 2025-05-01-D-1199) IQWiG-Berichte – Nr. 2061, Dossierbewertung, A25-59, Version 1.0, 30.07.2025
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Entfällt	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einleitung</p> <p>Repotrectinib ist zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem, c-Ros Onkogen 1-(ROS1)-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) indiziert. Diese Patient:innen stellen eine kleine, hoch vulnerable Population mit seltener Treibermutation dar. Beim metastasierten NSCLC lag die relative 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 1998 bis 2020 nur bei 7,8 % [1], wobei die Prognose bei Vorliegen der ROS1-Treibermutation deutlich ungünstiger ist. Häufig auftretende Hirnmetastasen in dieser Indikation verschlechtern die Prognose zusätzlich [2–5].</p> <p>Vor Zulassung von Repotrectinib bestand die Standardtherapie für Patient:innen mit fortgeschrittenem, ROS1-positiven NSCLC aus den ROS1-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) der ersten Generation - Crizotinib und Entrectinib. Diese zeigen aufgrund der Entwicklung von Resistenzmutationen häufig nur eine begrenzte Wirksamkeitsdauer. Im Therapieverlauf treten zudem häufig Hirnmetastasen auf. TKI der ersten Generation zeigen hier meist nur eine begrenzte bzw. kurz anhaltende intrakranielle Wirksamkeit. Nach Versagen dieser TKI-Therapie stand bislang keine nachfolgende zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung.</p> <p>Angesichts dieser begrenzten therapeutischen Möglichkeiten besteht ein dringender und unbestrittener Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Therapien, die gleichzeitig die Lebensqualität</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhalten – sowohl bei TKI-naiven Patient:innen als auch bei solchen mit Vorbehandlung durch einen ROS1-TKI (im Folgenden TKI-vorbehandelte Patient:innen). Von besonderer klinischer Relevanz sind hierbei die Vermeidung und Überwindung von Resistenzmutationen sowie die Wirksamkeit bei bestehenden und einer Verhinderung sich neu entwickelnder Hirnmetastasen.</p> <p>Repotrectinib, als erster ROS1-TKI der zweiten Generation, wurde gezielt zur Überwindung von Resistenzmutationen entwickelt. Zudem weist Repotrectinib ein geringes Potenzial zur Resistenzbildung auf und kann gemäß Zulassung wirksam bei TKI-naiven und TKI-vorbehandelten Patienten eingesetzt werden.</p> <p>Repotrectinib zeigt ein langanhaltendes, tiefes Ansprechen und ein bedeutsames progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben bei gleichzeitig guter Verträglichkeit – auch bei Patient:innen mit Hochrisikofaktoren wie Hirnmetastasen und Resistenzmutationen. Darüber hinaus erhält Repotrectinib die Lebensqualität und stabilisiert oder verbessert im Behandlungsverlauf patientenberichtete krankheitsspezifische Symptome wie Fatigue, Appetitverlust, Husten und Schmerzen.</p> <p>Bei den TKI-naiven Patient:innen weist die im Dossier beschriebene Evidenz außerdem darauf hin, dass Repotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Crizotinib zu einer mindestens vergleichbaren Ansprechraten führt, das Risiko für Resistenzmutationen deutlich reduziert,</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das intrakranielle Wirksamkeitsprofil bedeutsam verbessert, sowie das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben signifikant, und die Dauer des Ansprechens deutlich verlängert.</p> <p>Fazit:</p> <p>Repotrectinib ist für molekular definierte Krankheitsentitäten indiziert, deren Merkmale mit den Orphan-Kriterien vergleichbar sind (selten, schwerwiegend und mit hohem medizinischen Bedarf). Vor diesem Hintergrund sollte die vorliegende Evidenzlage und der klinische Nutzen in diesem besonderen Versorgungskontext beurteilt werden.</p> <p>Repotrectinib stellt eine wirksame, im zentralen Nervensystem (ZNS) aktive und resistenzüberwindende Therapieoption dar, die gezielt den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf bei Patient:innen mit fortgeschrittenem, ROS1-positivem NSCLC adressiert. Repotrectinib wurde daher bereits als Therapieempfehlung in nationale und internationale Leitlinien aufgenommen.</p> <p>Für TKI-naive Patient:innen zeigt Repotrectinib auf Basis der vorliegenden, bestverfügbareren Evidenz unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung sowie der Ergebnisse des indirekten Vergleichs einen klinisch relevanten Vorteil gegenüber der ZVT Crizotinib. Daher leitet Bristol Myers Squibb (BMS) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Repotrectinib gegenüber der ZVT für diese Patientenpopulation ab.</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mit den Ergebnissen aus der einarmigen Studie TRIDENT-1 liegt – im Gegensatz zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten ZVT in Form von nicht zielgerichteten Therapieoptionen (d.h. platinbasierte Chemotherapien, Immuncheckpoint-Inhibitoren oder Chemoimmuntherapie) – erstmals klinisch relevante Evidenz in TKI-vorbehandelten Patient:innen vor. Damit gibt es nun auch für diese Patient:innen eine wirksame und gut verträgliche zielgerichtete Therapieoption. Eine formale Ableitung eines Zusatznutzens wird seitens BMS weiterhin nicht vorgenommen.</p> <p>Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> <p>BMS hält den indirekten Vergleich von Repotrectinib gegenüber Crizotinib für TKI-naive Patient:innen trotz bestehender Limitationen für sachgerecht, insbesondere unter Berücksichtigung der Seltenheit und Schwere der Erkrankung sowie des hohen medizinischen Bedarfs.</p> <p>Für die TRIDENT-3-Studie, die ausschließlich TKI-naive Patient:innen umfasst, sind Ergebnisse der finalen Analyse nicht vor Ende 2027 zu erwarten. Aus Sicht von BMS liefert die bestehende Evidenz bereits wichtige Ansatzpunkte für die Einordnung der Nutzenbewertung und spiegelt zugleich den medizinischen Nutzen von Repotrectinib sowie den hohen therapeutischen Bedarf bei TKI-naiven und TKI-vorbehandelten Patient:innen in dieser seltenen Indikation wider.</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Einzelnen nimmt BMS nachfolgend zu diesen Punkten Stellung.	
S. I.8, Absatz (Abs.) 8 bis S. I.9, Abs. 2 und S. I.16, Abs. 1 und S. I.17, Abs. 5 bis S. I.17, Abs. 6 und S. I.18, Abs. 3 bis	<p>Eignung des indirekten Vergleichs von Repotrectinib und Crizotinib für die Nutzenbewertung</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erachtet den im Dossier vorgelegten indirekten Vergleich von Repotrectinib gegenüber der ZVT Crizotinib bei TKI-naiven Patient:innen als nicht geeignet für die Nutzenbewertung, da kein Brückenkomparator vorhanden ist und im Vergleichsarm nur aggregierte Daten verwendet wurden [6].</p> <p>Nach Ansicht von BMS stellt dieser indirekte Vergleich die bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung in dieser Patientenpopulation dar. Er wurde mit der gebotenen methodischen Zurückhaltung unter Berücksichtigung seiner Limitationen zur Einordnung der Ergebnisse der einarmigen TRIDENT-1-Studie herangezogen. Vor dem Hintergrund der klinischen Relevanz sowie Robustheit der Ergebnisse (naiver vs. adjustierter Vergleich), der schweren, seltenen Erkrankung und des hohen therapeutischen Bedarfs ist der gewählte Ansatz aus Sicht von BMS geeignet, eine valide und nachvollziehbare Einordnung</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der noch laufenden, einarmigen, pivotalen Studie TRIDENT-1 vor. In dieser Phase-II-Studie 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.</p> <p>Für diese Nutzenbewertung relevant sind die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC mit und ohne Vorbehandlung (Kohorten 1-4).</p> <p>Die Behandlung mit Repotrectinib erfolgte in der Studie ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation.</p> <p>Primärer Endpunkt der Phase-II-der Studie ist die objektive Ansprechraten. Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.18, Abs. 4	<p>der Ergebnisse der TRIDENT-1-Studie innerhalb des Nutzenbewertungsverfahrens zu ermöglichen.</p> <p>Fazit: Aus Sicht von BMS sollten die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Repotrectinib gegenüber Crizotinib Eingang in die Ableitung des Zusatznutzens für Repotrectinib finden.</p>	<p>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zum zulassungsbegründenden Datenschnitt von Oktober 2023 vor.</p> <p>Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse ohne Brückenkomparator auf Basis der Studie TRIDENT-1 und gepoolten Daten einzelner Arme aus fünf klinischen Studien (PROFILE 1001, OO-1201, Kohorte A von METROS, EUCROSS und ROS1-Population in AcSé) gegenüber Crizotinib für die Endpunkte Gesamtüberleben, Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben für Patientinnen und Patienten ohne TKI-Vorbehandlung vor.</p> <p><u>Bewertung</u></p> <p>Da es sich bei der Studie TRIDENT-1 um eine einarmige Studie handelt, ermöglicht diese keine Bewertung des Zusatznutzens von Repotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Nutzenbewertung von Repotrectinib nicht geeignet.</p> <p>MAIC-Auswertungen unter Verwendung aggregierter Daten im Vergleichsarm werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet.</p> <p>Für die Behandlung von Erwachsenen mit ROS1-positivem fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ohne TKI-Vorbehandlung ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.15, Abs. 5	<p>Laufende TRIDENT-3-Studie</p> <p>Bei der TRIDENT-3 handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) zum Vergleich von Repotrectinib gegenüber der ZVT Crizotinib bei erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC, die noch keine Vorbehandlung mit einem ROS1-TKI erhalten haben.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung gibt das IQWiG den Zeitpunkt der Interimsanalyse basierend auf der ihm vorliegenden Protokollversion (Protocol Amendment 03 EU) korrekt mit etwa 47,5 Monaten nach Randomisierung des ersten Studienteilnehmenden an.</p> <p>Laut der aktuellen Protokollversion (Protocol Amendment 04 EU) ist die erste Interimsanalyse nun bereits etwa 29 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten bzw. der ersten Patientin vorgesehen; eine finale Analyse soll nach etwa 41 Monaten erfolgen [7].</p> <p>Weitere Protokolländerungen beinhalten u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none">- eine Reduktion der Fallzahl von 230 auf 190 Patient:innen- die Ermöglichung eines optionalen Cross-Overs von Crizotinib auf Repotrectinib nach Progression- die Herausnahme des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) aus der Testhierarchie	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - die Anpassung der statistischen Methodik <p>Fazit:</p> <p>Aufgrund der Protokolländerungen sind Ergebnisse der Interimsanalyse (bzw. der finalen Analyse) nicht vor Ende 2026 (bzw. Ende 2027) zu erwarten. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass eine Entblindung der Daten für BMS zum Zeitpunkt der Interimsanalyse ausschließlich erfolgt, sofern der gemäß aktueller Protokollversion präspezifizierte Vorteil von Repotrectinib gegenüber Crizotinib im progressionsfreien Überleben statistisch gezeigt werden kann.</p> <p>Aus Sicht von BMS spiegelt die mit dem Dossier bereits vorliegende Evidenz den medizinischen Nutzen von Repotrectinib und den hohen therapeutischen Bedarf in dieser seltenen Indikation hinreichend wider.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival; Diagnosejahr 1998–2020. Erstellungsdatum: 03.01.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nichtkleinzell.-BC-Survival.pdf, aufgerufen am 20.08.2025.
2. Hanibuchi M, Kim S-J, Fidler IJ, Nishioka Y. The molecular biology of lung cancer brain metastasis: an overview of current comprehensions and future perspectives. *J Med Invest* 2014; 61(3-4):241–53. doi: 10.2152/jmi.61.241.
3. Yuan J, Cheng Z, Feng J, Xu C, Wang Y, Zou Z et al. Prognosis of lung cancer with simple brain metastasis patients and establishment of survival prediction models: a study based on real events. *BMC Pulm Med* 2022; 22(1):162. doi: 10.1186/s12890-022-01936-w.
4. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol* 2018; 13(11):1717–26. doi: 10.1016/j.jtho.2018.07.001.
5. Ou S-HI, Zhu VW. CNS metastasis in ROS1+ NSCLC: An urgent call to action, to understand, and to overcome. *Lung Cancer* 2019; 130:201–7. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.02.025.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 2061, Repotrectinib (NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 30.07.2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8726/2025-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Repotrectinib_D-1199.pdf, aufgerufen am 20.08.2025.
7. Bristol Myers Squibb. Repotrectinib. Protocol Amendment 04 EU to the Clinical Protocol CA1271030. Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 3 Trial of Repotrectinib Versus Crizotinib in Participants with Locally Advanced or Metastatic Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)-naïve ROS1-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (TRIDENT-3); 2025.

5.2 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	12.08.2025
Stellungnahme zu	Repotrectinib (NSCLC, ROS1+)
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	-

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- I.8 – 36-38	<p>Anmerkungen: <i>„Die Betrachtung 1-armiger Daten zur Behandlung mit Repotrectinib aus der Studie TRIDENT-1 ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist damit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Da die einarmige Studie TRIDENT-1 die bestverfügbare Evidenz darstellt, ist diese für die Ableitung des Zusatznutzen heranzuziehen.</p> <p>Begründung: In der Onkologie wird in begründeten Fällen eine behördliche Zulassung auf der Grundlage von Erkenntnissen aus einarmigen Studien der klinischen Prüfung erteilt. Dies trifft insbesondere auf onkologische Indikationen zu, die Patientinnen und Patienten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten und hohem Therapiebedarf betreffen. Hier ist ein schneller Zugang zu neuen Therapien notwendig und wird durch die Zulassung – im spezifischen Fall auch auf einer einarmigen Studie – ermöglicht (1). Zudem liegen ROS1-Mutationen nur bei 1 % bis 2 % der NSCLC Patientinnen und Patienten vor (2). Gerade für diese kleine Patientenpopulation mit einer seltenen Mutation, die sehr von einer zielgerichteten</p>	<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 3 Patientengruppen unterschieden:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Crizotinib bestimmt.</p> <p>b1) <u>Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene Immuncheckpoint-Inhibitoren sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie.</p> <p>b2) <u>Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression < 50 %</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene platinbasierte Chemotherapien, teils in Kombination mit einem</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie profitiert, sind randomisierte, kontrollierte Studien schwer zu realisieren.</p> <p>Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) nimmt diese Thematik ebenfalls auf, indem sie einarmige Studien in Ihrem Arbeitspapier als mögliche Studien für eine Zulassung erwähnt (3).</p> <p>Daher – und weil die Zulassungsstudie die best verfügbare Evidenz darstellt – ist diese in der Zusatznutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>Immuncheckpoint-Inhibitor sowie einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie.</p> <p><u>Zu a)</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte Daten der einarmigen Studie TRIDENT-1 für die Nutzenbewertung vor. Des Weiteren legte der pharmazeutische Unternehmer das Ergebnis einer Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse vor.</p> <p>Die Studie TRIDENT-1 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.</p> <p>MAIC-Auswertungen unter Verwendung aggregierter Daten im Vergleichsarm werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet.</p> <p>Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Repotrectinib zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ohne Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor ist somit nicht belegt.</p> <p>In Bezug auf die Patientengruppe a) ist die Geltungsdauer des Beschlusses aufgrund der erwarteten Ergebnisse der Phase-III-Studie</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>TRIDENT-3 bis zum 01. Juli 2027 befristet. Bei der Studie TRIDENT-3 handelt es sich um eine RCT zum Vergleich von Repotrectinib gegenüber Crizotinib.</p> <p><u>Zu b1)</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte Daten der einarmige Studie TRIDENT-1 für die Nutzenbewertung vor, welche für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p> <p><u>Zu b2)</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte Daten der einarmige Studie TRIDENT-1 für die Nutzenbewertung vor, welche für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Beaver JA, Howie LJ, Pelosof L , et al. 2018. A 25-Year Experience of US Food and Drug Administration Accelerated Approval of Malignant Hematology and Oncology Drugs and Biologics: A Review. JAMA Oncol. 4(6): 849-56.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5618>
2. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS , et al. 2024. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology %J Journal of the National Comprehensive Cancer Network 22(4): 249-74.
<http://dx.doi.org/10.6004/nccn.2204.0023>
3. European Medicines Agency (EMA) 2020. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. URL:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [Abgerufen am: 10.01.2025]

5.3 Stellungnahme des vfa

Datum	22.08.2025
Stellungnahme zu	Repotrectinib (Augtyro)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2025 eine Nutzenbewertung zu Repotrectinib (Augtyro) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Repotrectinib wird unter anderem als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ROS1- positivem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) angewendet. Der G-BA unterteilt in Patient:innen, (A) die keine Vorbehandlung mit einem ROS1- Inhibitor erhalten haben, (B1) die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben und mit einer PD-L1- Expression $\geq 50\%$, sowie (B2) die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben und mit einer PD-L1- Expression $< 50\%$. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für Patientengruppe (A) Crizotinib fest. Für die Patientengruppen (B1) und (B2) legt der G-BA mehrere Arzneimittelkombinationen fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen für alle Patientengruppen als nicht belegt an.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der AIO, DGHO und DGP

Datum	22. August 2025
Stellungnahme zu	Repotrectinib ROS1
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Repotrectinib (Augtyro®) ist das dritte Verfahren beim ROS1-positiven nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC). Repotrectinib ist zugelassen für die Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittener Erkrankung und Nachweis einer ROS1-Genfusion, und bei mit einem TKI vorbehandelten Pat. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.				

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznu-tzen
keine Vortherapie mit einem ROS1-Inhibitor	• Crizotinib	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
nach Vortherapie mit einem ROS1-Inhibitor, PD-L1 ≥50	• Immuncheckpoint-Inhibitor Monotherapie oder in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie	-		nicht belegt	-
nach Vortherapie mit einem ROS1-Inhibitor, PD-L1 <50	• Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie • Chemotherapie, Mono- oder Kombinationstherapie	-		nicht belegt	-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht vollständig den aktuellen Empfehlungen. Für Pat. ohne gezielte ROS-1-Vortherapie steht auch Entrectinib als zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung. Die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren ist beim ROS1-positiven+ NSCLC nicht belegt. Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Repotrectinib ist TRIDENT-1, eine offene, multizentrische Phase I/II-Studie. Repotrectinib führte bei nicht vorbehandelten Pat. zu einer Remissionsrate bei 75,7%, einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 27,4 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 44,4 Monaten. Die Ansprechraten bei Pat. mit ZNS-Metastasen lag bei 84,6%. Unerwünschte Ereignisse im Schweregrad ≥ 3 traten bei 29% der Pat. auf, die dokumentierte Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 7%. In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Repotrectinib aus der Studie RATIONALE 304 den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)), sowohl bei TKI-naiven als auch bei TKI-vorbehandelten Pat. Der Bericht des IQWiG konzentriert sich auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT. <p>Repotrectinib ist ein weiterer, hochwirksamer TKI beim ROS1-positiven NSCLC mit hoher ZNS-Wirksamkeit. Eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber den bereits zugelassenen TKI ist aufgrund fehlender direkter Vergleiche nicht möglich.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Mehr als 50% der Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im fortgeschrittenen Stadium III oder im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl dieser Pat. ist der Therapieanspruch nicht kurativ [1, 2]. Ausnahme</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sind Pat. im neu definierten, sog. oligometastatischen Stadium M1b, z. B. mit solitären Nebennieren-, ZNS-, Lungen- oder Knochenmetastasen, bei denen ein potenziell kurativer Therapieansatz in Frage kommt.	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Bei 1-2 % aller Pat. mit nicht-kleinzeligem Lungenkarzinom (NSCLC) ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement mit Beteiligung des <i>ROS1</i>-Gens nachweisbar. Zahlreiche <i>ROS1</i>-Fusionsvarianten sind beschrieben, aber klinisch wahrscheinlich nicht relevant. Sie führen zur Überexpression von ROS1 (Proto-onogene tyrosine-protein kinase). Am häufigsten beim NSCLC sind <i>CD74-ROS1</i>-Genfusionen. Der Nachweis von <i>ROS1</i>-Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom und jüngerem Lebensalter.</p> <p><i>ROS1</i>-translozierte NSCLC weisen im Vergleich zu anderen NSCLC-Subgruppen vermehrt thromboembolische Ereignisse auf, die frühzeitig erkannt und behandelt werden sollten. Die thrombotische Diathese wird vermutlich durch die effektive Therapie des NSCLC verbessert. Insbesondere bei Pat. mit Risikofaktoren wie Übergewicht, Einnahme von Kontrazeptiva und fehlender Bewegung sollte eine prophylaktische Antikoagulation empfohlen werden.</p> <p>Bei Pat. mit aktivierenden <i>ROS1</i>-Translokationen sind bisher Crizotinib und Entrectinib zugelassen. Repotrectinib ist ein hochpotenter <i>ROS1</i>- und NTRK-TKI. Als Typ I TKI konkurriert Repotrectinib mit Adenosintriphosphat (ATP) an der ATP-Bindungsstelle der aktivierte Kinase und hemmt die Phosphorylierung von Tyrosinresten.</p> <p>Ergebnisse der Zulassungsstudie von Repotrectinib beim <i>ROS1</i>-positiven NSCLC sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Tabelle 2: Repotrectinib beim *ROS1*-positiv, fortgeschrittenen NSCLC

Erstautor /	Pat.	Kontrolle	Neue	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁵

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Jahr			Therapie			(HR ⁴)	(HR ⁴)
TRIDENT-1 [3, 4], Dossier	<i>ROS1+</i> , nicht mit TKI vorbehandelt	-	Repotrectinib	116	75,7 ⁶	27,4	44,4
	<i>ROS1+</i> , nicht mit TKI vorbehandelt	-	Repotrectinib	106	49,1	9,2	25,1

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Repotrectinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht vollständig den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Als gezielt wirksamer TKI wurden zwischenzeitlich auch Entrectinib zugelassen.</p> <p>Grundsätzlich ist die Wirksamkeit von Immunkontroll-Punkt-Inhibitoren beim ROS1+ NSCLC nicht gesichert. Ob das auch für Pat. mit sehr hoher PD-L1 Expression gilt, ist offen.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt keine schriftliche Äußerung der Fachgesellschaften vor.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. Aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Repotrectinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF-, EGFR-, Exon-20, KRAS G12C, METex14 oder RET gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>Da das ROS1-positive, nicht-kleinzellige Lungenkarzinom in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweist, blieben zudem Therapien unberücksichtigt, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde allgemein davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.</p> <p>Das geplante Anwendungsgebiet von Repotrectinib umfasst die Behandlung von ROS1-TKI-naiven Patientinnen und Patienten und die Therapie von Patientinnen und Patienten, die mit einem ROS1-TKI vorbehandelt sind. Aufgrund dieser zwei distinkten Behandlungssituationen wurden vom G-BA zunächst</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zwei Teilpopulationen a und b gebildet, für die auf Basis der vorliegenden Evidenz und des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt worden sind.</p> <p><u>Patientengruppe a) – keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor</u></p> <p>In relevanten Leitlinien werden für Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC Crizotinib oder Entrectinib als Therapien der ersten Wahl empfohlen. Crizotinib und Entrectinib sind die einzigen Arzneimittel, die explizit zur Behandlung des ROS1-positiven, nicht-kleinzeligen Lungenkarzinoms zugelassen sind. Die Evidenz für beide Wirkstoffe in der vorliegenden Therapiesituation ist jedoch limitiert und beruht jeweils auf den Ergebnissen nichtvergleichender Studien.</p> <p>In den Nutzenbewertungen konnte für Crizotinib und Entrectinib zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzeligen Lungenkarzinoms für nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten jeweils kein Zusatznutzen</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>festgestellt werden (Beschluss vom 16. März 2017 zu Crizotinib und Beschluss vom 18. Februar 2021 zu Entrectinib), da in der Gesamtschau keine vergleichenden Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib oder Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Entrectinib ist bis zum 31. Dezember 2027 befristet, da für Entrectinib eine offene randomisierte kontrollierte Phase-3-Studie mit Crizotinib als Komparator geplant war. Die entsprechende Studie MO41552 läuft derzeit. Insbesondere vor dem Hintergrund dieser noch ausstehenden vergleichenden Daten wird Entrectinib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für die anderen im Anwendungsgebiet grundsätzlich zugelassenen Arzneimittel ist die Evidenz bezüglich des ROS1-positiven NSCLC limitiert und die entsprechenden Behandlungsoptionen werden in Leitlinien nicht bzw. weniger stark empfohlen.</p> <p>Insgesamt wird somit für Repotrectinib in der Behandlung von Erwachsenen mit ROS1-positivem,</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die noch nicht mit einem ROS1-Inhibitor vorbehandelt wurden, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie mit Crizotinib bestimmt.</p> <p><u>Patientengruppe b) Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor</u></p> <p>Entsprechend den Leitlinien wird für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, metastasiertem, nicht-kleinzellem Lungenkarzinom eine weitere antineoplastische Therapie empfohlen.</p> <p>Nach Aussagen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren spielen Immuntherapien eine untergeordnete Rolle in der Behandlung des ROS1-positiven NSCLC.</p> <p>Laut vorliegenden Leitlinien dagegen können diesbezüglich auch jene Therapieoptionen infrage kommen, die in der Erstlinientherapie für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne therapierbare Tumormutationen empfohlen werden (platinhaltige Chemo- bzw. Chemoimmuntherapie). Eine Empfehlung für eine erneute Therapie mit</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Crizotinib nach Erstlinienversagen geht nicht aus den Leitlinien hervor und für eine Therapie mit einem weiteren TKI in der Zweitlinie, wie z.B. Entrectinib, liegt keine Zulassung vor.</p> <p>Auf dieser Grundlage werden vom G-BA insgesamt die (Chemo-)Immuntherapien sowie Chemotherapien entsprechend der Empfehlungen zur Erstlinienbehandlung bei Wild-Typ Patientinnen und Patienten als zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet.</p> <p>Aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression wird darüber hinaus in zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % auf Tumorzellen (TC) differenziert:</p> <p><u>Patientengruppe b1) -Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$</u></p> <p>Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen empfehlen vorliegenden Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine Monotherapie mit den</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab. Cemiplimab ist jedoch bei vorliegenden ROS1-Abberationen nicht zugelassen und kommt daher für die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem NSCLC nicht in Betracht.</p> <p>Weiter werden in vorliegenden Leitlinien die Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Platin-haltigen Chemotherapie als Alternative zu den ICI-Monotherapien insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Remissionsdruck durch belastende Symptomatik, hohe Tumorlast bzw. rasches Tumowachstum angesehen. Hierbei wird hinsichtlich der Therapieauswahl zwischen Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status (PS) 2) und Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) unterschieden. In vorliegenden Leitlinien wird auf die limitierte Datenlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2 verwiesen. Es werden dementsprechend in vorliegenden Leitlinien die Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Chemotherapie für</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 empfohlen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin sowie Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie eingesetzt werden.</p> <p>Als Histologie-unabhängige Behandlungsoption steht zudem die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowie Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie zur Verfügung.</p> <p>Bei dem Wirkstoff Tislelizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und platinhaltiger Chemotherapie für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Zusammenfassend sieht es der G-BA auf Basis auf der vorliegenden Evidenzlage als sachgerecht an, die ICI als Monotherapien sowie als Kombinationstherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen. Die Kombinationstherapien aus ICI und Chemotherapien sollen entsprechend der Leitlinienempfehlungen, nur für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0 und 1 eingesetzt werden.</p> <p><u>b2) Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression < 50 %</u></p> <p>Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression in < 50 % der Tumorzellen werden in den vorliegenden Leitlinien die Therapieempfehlungen ebenfalls in Abhängigkeit vom ECOG-PS und Tumorhistologie formuliert.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0-1 werden in vorliegenden Leitlinien die Kombinationstherapien aus den ICI Atezolizumab,</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nivolumab bzw. Pembrolizumab und Chemotherapie jeweils in Abhängigkeit von der Tumorhistologie empfohlen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden.</p> <p>Als Histologie-unabhängige Behandlungsoption steht die Kombinationstherapie Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie, Atezolizumab als Monotherapie sowie Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie zur Verfügung.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS 2 kann entsprechend der vorliegenden Leitlinien auch eine Chemotherapie eine relevante Therapieoption darstellen.</p> <p>Die Wahl des Platin-Wirkstoffs unter den entsprechenden Platin-haltigen Chemotherapien</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität, wobei Cisplatin eine höhere Toxizität aufweist. Unter Berücksichtigung der Relevanz der Toxizität insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) sieht es der G-BA als sachgerecht an, für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 als Platin-Wirkstoff allein Carboplatin zu benennen, womit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbine oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird. Die Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel wird ebenfalls empfohlen und als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 bestimmt. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patientinnen und Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).</p> <p>Zusammenfassend sieht es der G-BA auf Basis der vorliegenden Evidenzlage als sachgerecht an, Atezolizumab als Monotherapie sowie die</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kombinationstherapien aus ICI mit einer platinhaltigen Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen. Dabei sollen die Kombinationstherapien aus ICI und platinhaltiger Chemotherapie entsprechend den Leitlinienempfehlungen nur für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS 0 und 1 angewendet werden. Die Kombinationschemotherapien aus Carboplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum bzw. Carboplatin mit nab-Paclitaxel wurden dagegen nur für Patientinnen und Patienten ECOG PS 2 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für die Patientengruppe b2) ist zu beachten, dass die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere, alternative Therapieoptionen umfasst. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>Insgesamt sind die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen.</p> <p>Zusätzlich wird bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapien zu den Patientengruppen b1 und b2 darauf hingewiesen, dass, sofern aus direkt vergleichenden Studien geeignete Daten vorliegen, die für den Nachweis eines Zusatznutzens in zwei Patientengruppen getrennt nach PD-L1-Expressionsstatus herangezogen werden können, im Dossier für die Nutzenbewertung eine, die jeweiligen Patientengruppen zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse als Hauptanalyse erfolgen soll. In diesem Fall sollen vollständige Subgruppenanalysen mit den Merkmalen der zusammengefassten Patientengruppen dargelegt werden.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>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.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese im vorliegenden Beschluss um die alternative Behandlungsoption „Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie“ in den Patientengruppen b1) und b2) ergänzt und die Monotherapien mit Gemcitabin oder Vinorelbin aus der Patientengruppe b2) gestrichen. Laut aktueller Evidenz sollen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC für Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) unabhängig vom histologischen Status sowie</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unabhängig vom PD-L1-Status Immunchemotherapien angeboten werden. Für Patientinnen und Patienten mit NSCLC unabhängig der vorliegenden Histologie wird diesbezüglich einhellig auch Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie benannt. Eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin entspricht nicht mehr dem Standard im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss zu ändern und damit an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.</p> <p>Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Repotrectinib bleibt von dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unberührt</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie TRIDENT-1, eine offene, multizentrische Basket-Studie. Der letzte Datenschnitt erfolgte im September 2024.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit NSCLC und war einer der sekundären Studienendpunkte in TRIDENT-1. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 44,4 Monaten für TKI-naive und bei 25,1 Monaten für TKI-vorbehandelte Pat.</p> <p>In den Folgetherapie wurden andere TKI nur bei etwa einem Fünftel der Pat. eingesetzt.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war ein weiterer, sekundärer Studienendpunkt. Der Median lag bei TKI-naiven Pat. bei 27,4 Monaten, bei vorbehandelten Pat. bei 9,2 Monaten.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Basket-Studie. Die Ansprechraten lag bei den TKI-naiven Pat. bei 75,7%. Die intrakranielle Ansprechraten lag bei den TKI-naiven Pat. bei 84,6%.	
	4. 3. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30 erfasst. Die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitszustand blieben unter Repotrectinib in der Studie TRIDENT-1 sowohl bei den TKI-naiven als auch bei den vorbehandelten Patienten insgesamt stabil.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Das Nebenwirkungsspektrum von Repotrectinib entspricht im Wesentlichen der Substanzklasse. Unerwünschte Ereignisse sind übersichtlich in der Primärpublikation aufgeführt, siehe Tabelle 3. Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [4]	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Treatment-Emergent Adverse Events (N=426)</th></tr> <tr> <th>Event, n (%)</th> <th>Any Grade</th> <th>Grade ≥3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td align="center" colspan="2"><i>no. of patients (%)</i></td></tr> <tr> <td>Any adverse event</td> <td>422 (99)</td> <td>216 (51)</td> </tr> <tr> <td>Any grade adverse event occurring in ≥15% of patients</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dizziness</td> <td>264 (62)</td> <td>11 (3)</td> </tr> <tr> <td>Dysgeusia</td> <td>224 (53)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>162 (38)</td> <td>1 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>160 (38)</td> <td>33 (8)</td> </tr> <tr> <td>Paresthesia</td> <td>143 (34)</td> <td>3 (1)</td> </tr> <tr> <td>Dyspnea</td> <td>117 (28)</td> <td>27 (6)[*]</td> </tr> <tr> <td>Alanine aminotransferase increase</td> <td>99 (23)</td> <td>8 (2)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>95 (22)</td> <td>4 (1)</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment-Emergent Adverse Events (N=426)			Event, n (%)	Any Grade	Grade ≥3		<i>no. of patients (%)</i>		Any adverse event	422 (99)	216 (51)	Any grade adverse event occurring in ≥15% of patients			Dizziness	264 (62)	11 (3)	Dysgeusia	224 (53)	0	Constipation	162 (38)	1 (<1)	Anemia	160 (38)	33 (8)	Paresthesia	143 (34)	3 (1)	Dyspnea	117 (28)	27 (6) [*]	Alanine aminotransferase increase	99 (23)	8 (2)	Fatigue	95 (22)	4 (1)	
Treatment-Emergent Adverse Events (N=426)																																									
Event, n (%)	Any Grade	Grade ≥3																																							
	<i>no. of patients (%)</i>																																								
Any adverse event	422 (99)	216 (51)																																							
Any grade adverse event occurring in ≥15% of patients																																									
Dizziness	264 (62)	11 (3)																																							
Dysgeusia	224 (53)	0																																							
Constipation	162 (38)	1 (<1)																																							
Anemia	160 (38)	33 (8)																																							
Paresthesia	143 (34)	3 (1)																																							
Dyspnea	117 (28)	27 (6) [*]																																							
Alanine aminotransferase increase	99 (23)	8 (2)																																							
Fatigue	95 (22)	4 (1)																																							

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ataxia	90 (21) 1 (<1)
	Aspartate aminotransferase increase	89 (21) 9 (2)
	Nausea	85 (20) 3 (1)
	Muscular weakness	85 (20) 8 (2)
	Headache	79 (18) 0
	Blood creatine phosphokinase increase	75 (18) 15 (4)
	Weight increase	67 (16) 11 (3)
	Memory impairment	65 (15) 1 (<1)
	Cough	64 (15) 1 (<1)
		Any Grade Treatment-Emergent Adverse Events
	Discontinuation of therapy	31 (7)
	Leading to dose reduction	163 (38)
	Leading to dose interruption	213 (50)

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table border="1" data-bbox="291 524 1347 651"> <tr> <td data-bbox="291 524 842 579">Serious adverse event</td><td data-bbox="842 524 1347 579">147 (34)</td></tr> <tr> <td data-bbox="291 579 842 651">Fatal adverse event</td><td data-bbox="842 579 1347 651">19 (4)</td></tr> </table> <p data-bbox="291 722 1347 865">Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrades waren Schwindel (58 %), Geschmacksstörungen (50%) und Parästhesie (30%). Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Schweregrad ≥ 3 traten bei 29% auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im Grad ≥ 3 waren Anämie (4 %) und erhöhte Kreatinphosphokinase (4 %).</p> <p data-bbox="291 889 1347 928">Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 7%.</p>	Serious adverse event	147 (34)	Fatal adverse event	19 (4)	
Serious adverse event	147 (34)					
Fatal adverse event	19 (4)					
	<p data-bbox="291 960 1347 992">4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p data-bbox="291 1016 1347 1119">Der Bericht des IQWiG konzentriert sich auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT und fasst zusammen, dass für die vorliegenden Fragestellungen der Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.				

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Repotrectinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [5].</p> <table><tr><td>ESMO-MCBS v1.1</td><td>Repotrectinib</td><td>TKI naiv</td><td>3</td></tr><tr><td></td><td>Repotrectinib</td><td>TKI vorbehandelt</td><td>3</td></tr></table>	ESMO-MCBS v1.1	Repotrectinib	TKI naiv	3		Repotrectinib	TKI vorbehandelt	3	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
ESMO-MCBS v1.1	Repotrectinib	TKI naiv	3							
	Repotrectinib	TKI vorbehandelt	3							
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Repotrectinib wird in dieser Indikation als Monotherapie, nicht mit ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. Diskussion</p> <p>Das ROS1-positive NSCLC ist eine kleine, distinkte Tumorentität. Formal erfüllt sie die Kriterien einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug Status). Klinisch und biologisch unterscheidet sich das ROS-1 positive NSCLC durch die Histologie (fast ausschließlich Adenokarzinome), Geschlecht (>50% Frauen), jüngeres Alter (Median etwa 55 Jahre) und das häufige Auftreten von ZNS Metastasen.</p> <p>Nach Crizotinib und Entrectinib steht mit Repotrectinib jetzt der dritte TKI zur Verfügung. Der G-BA hat Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Weitere wirksame Arzneimittel sind (in alphabetischer Reihenfolge) Brigatinib, Cabozantinib, Ceritinib und Lorlatinib. Diese Arzneimittel sind bei distinkten, molekular definierten NSCLC-Entitäten zugelassen, aber nicht in der Subgruppe des ROS1-positiven NSCLC.</p> <p><u>Vergleich mit anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren</u></p> <p>Im indirekten Vergleich sind die Remissionsraten der drei zugelassenen TKI vergleichbar. Das mediane progressionsfreie Überleben ist bei Repotrectinib länger [6], allerdings sind diese Daten aufgrund des fehlenden, direkten Vergleichs zurückhaltend zu interpretieren. Ein Vergleich mit Registerdaten wurde nicht in das Dossier aufgenommen. Relevant ist die hohe Wirksamkeit bei Hirnmetastasen.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Repotrectinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„AUGTYRO ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert.“</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 3 Patientengruppen unterschieden:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Crizotinib bestimmt.</p> <p>b1) <u>Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Repotrectinib ist ein weiterer, hochwirksamer TKI beim ROS1-positiven NSCLC mit hoher ZNS-Wirksamkeit. Eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber den bereits zugelassenen TKI ist aufgrund fehlender direkter Vergleiche nicht möglich.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene Immuncheckpoint-Inhibitoren sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie.</p> <p>b2) <u>Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC); Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor und mit einer PD-L1-Expression < 50 %</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene platinbasierte Chemotherapien, teils in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor sowie einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie.</p> <p><u>Zu a)</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte Daten der einarmigen Studie TRIDENT-1 für die Nutzenbewertung vor. Des Weiteren legte der pharmazeutische Unternehmer das Ergebnis einer Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse vor.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Studie TRIDENT-1 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.</p> <p>MAIC-Auswertungen unter Verwendung aggregierter Daten im Vergleichsarm werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet.</p> <p>Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Repotrectinib zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ohne Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor ist somit nicht belegt.</p> <p>In Bezug auf die Patientengruppe a) ist die Geltungsdauer des Beschlusses aufgrund der erwarteten Ergebnisse der Phase-III-Studie TRIDENT-3 bis zum 01. Juli 2027 befristet. Bei der Studie TRIDENT-3 handelt es sich um eine RCT zum Vergleich von Repotrectinib gegenüber Crizotinib.</p> <p><u>Zu b1)</u></p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der pharmazeutische Unternehmer legte Daten der einarmige Studie TRIDENT-1 für die Nutzenbewertung vor, welche für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p> <p><u>Zu b2)</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte Daten der einarmige Studie TRIDENT-1 für die Nutzenbewertung vor, welche für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, April 2025, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, April 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ et al.: Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial. Ann. Oncol 34:S787–S788, 2023. DOI:[10.1016/j.annonc.2023.09.2405](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2405)
4. Drilon A, Camodge DR, Lin JJ et al.: Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 390:118-131, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2302299](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302299)
5. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
6. Wolf J, Goring S, Lee A et al.: Population-Adjusted Indirect Treatment Comparisons of Repotrectinib Among Patients with ROS1+ NSCLC. Cancers 17:748, 2025. DOI: [10.3390/cancers17050748](https://doi.org/10.3390/cancers17050748)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Repotrectinib (D-1199)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. September 2025

von 11:45 Uhr bis 12:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Dr. Kähm

Frau Dr. Wiesner

Frau Land

Herr Dr. Bluhmki

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)**:

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie**:

Herr Prof. Dr. Huber

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Glas

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Repotrectinib zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, ROS1-positiv. Wir haben es mit einer Markteinführung zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer BMS, von den Fachgesellschaften Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie bekommen. Als weiterer pharmazeutischer Unternehmer hat Amgen eine Stellungnahme abgegeben. Von den Verbänden hat sich der vfa geäußert.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Dr. Kähm, Frau Dr. Wiesner, Frau Land und Herr Dr. Bluhmki, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie Herr Professor Dr. Huber, für Amgen Frau Glas sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für BMS?

Frau Land (BMS): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Land, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Frau Land (BMS): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium und sehr geehrte Anwesende! Wir danken Ihnen für die Möglichkeit, heute zur Nutzenbewertung von Repotrectinib bei ROS1-positivem, nicht-kleinzellem Lungenkarzinom Stellung zu nehmen. Zu Beginn möchte ich kurz unser Team vorstellen: Die Dossiererstellung wurde von Katharina Kähm geleitet, unterstützt von Tobias Bluhmki aus der Biostatistik und Miriam Wiesner aus der medizinischen Abteilung. Mein Name ist Lena Land, und ich leite bei Bristol-Myers Squibb den Bereich Market Access Onkologie.

Repotrectinib ist indiziert für Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, einer kleinen und besonders vulnerablen Patientenpopulation mit einer seltenen genetischen Alteration. Angesichts der limitierten therapeutischen Optionen besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf, insbesondere im Hinblick auf Hirnmetastasen, Therapieversagen unter verfügbaren TKI und die eingeschränkte Lebensqualität der Betroffenen. Was heißt das konkret? Bereits zum Zeitpunkt der Diagnose weisen viele Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem NSCLC Hirnmetastasen auf. Das zentrale Nervensystem stellt zudem im Krankheitsverlauf eine häufige Progressionslokalisation dar. Das Auftreten von Hirnmetastasen verkürzt die Überlebenszeit und ist oft mit schwerwiegenden Symptomen wie neurologischen Ausfällen, Persönlichkeitsveränderungen oder kognitiven Beeinträchtigungen verbunden. Zudem entwickeln sich unter der Therapie mit TKI der ersten Generation häufig Resistenzen, sodass die Behandlung meist nur begrenzt wirksam ist und die Erkrankung nach einer gewissen Zeit erneut fortschreitet.

Die im Nutzendossier vorgelegten Daten basieren auf der einarmigen Multikohortenstudie TRIDENT-1, die sowohl TKI-naive als auch TKI-vorbehandelte Patientinnen und Patienten einschließt. Für die TKI-naive Patientenpopulation wurde unter Berücksichtigung eines indirekten Vergleichs gegenüber Crizotinib unter Berücksichtigung der Besonderheiten dieser seltenen molekular definierten Indikationen ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet. Repotrectinib zeigte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz ein tiefes und langanhaltendes Tumoransprechen sowie ein bedeutsames progressionsfreies und Gesamtüberleben bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, auch bei Patientinnen und Patienten mit Hochrisikofaktoren wie Resistenzmutationen oder Hirnmetastasen.

Darüber hinaus erhält Repotrectinib die Lebensqualität und stabilisiert oder verbessert im Behandlungsverlauf patientenberichtete zentrale Symptome wie Fatigue, Appetitverlust, Husten und Schmerzen. Repotrectinib stellt mit einem innovativen Behandlungsansatz somit eine wirksame Therapieoption dar, die insbesondere bei klinisch herausfordernden Situationen wie Hirnmetastasen und therapiebedingten Resistzenzen den Patienten mit ROS1-positivem NSCLC neue Perspektiven eröffnet. – Wir danken Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und freuen uns nun auf den weiteren wissenschaftlichen Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Land, für diese Einführung. – Sie haben zu Beginn ausgeführt und am Schluss noch einmal insbesondere Problematik der Hirnmetastasen adressiert, deshalb davon abgeleitet meine Frage an die Kliniker: Wir haben das Problem, dass wir keinen direkten Vergleich von Repotrectinib mit der zVT vornehmen können, aber in Ihrer Stellungnahme haben Sie als Kliniker auf die hohe ZNS-Wirksamkeit von Repotrectinib hingewiesen. Das hat auch Frau Land gerade getan. Vor diesem Hintergrund wäre es für uns sehr wichtig, wie Sie den Stellenwert als weiteren TKI in der vorliegenden Therapiesituation, insbesondere unter Berücksichtigung der ZNS-Wirksamkeit, beurteilen. Darüber hinaus haben Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme die Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren beim ROS1-positivem NSCLC noch einmal adressiert. Deshalb die allgemeine Frage: Wie beurteilen Sie den Stellenwert dieser Immuncheckpoint-Inhibitoren konkret im vorliegenden Anwendungsgebiet? Das wäre zum Eingang wichtig, dann können wir auf die Details eingehen. Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht wieder den Anfang machen und zusammenfassen, wie unsere Diskussion war. Ich schiebe einen Punkt vorher, den wir gerade nicht adressiert haben. Es ist schon etwas schwierig, hier jetzt Anhörungen hintereinander zu haben vom kleinzelligen Lungenkarzinom mit Orphan-Drug-Status und für ROS1-positive ohne Orphan-Drug-Status. Das ist mühsam. Das müsste aligned werden. Es ist einfach schwierig für uns. Wir sehen schon, dass das ROS1-positive Lungenkarzinom etwas Eigenes ist. Es sind mehr Nichtraucher betroffen, es sind mehr Frauen betroffen, es sind Nieraucher dabei. Es gibt ein thromboembolisches Risiko, also eine besondere Nebenwirkungsrate oder Paraneoplasie-Rate. Insofern ist es schon ein definiertes Krankheitsbild. Dazu gehört auch – das hat der pharmazeutische Unternehmer eben sehr deutlich gesagt – die besondere Häufigkeit, dass Hirnmetastasen auftauchen. Insofern sind wir hochinteressiert, dass es eine Weiterentwicklung gibt, auch nach Crizotinib. Trotzdem ist es jetzt so, dass hier über 200 Patienten eingeschlossen wurden. Da könnte man sich eigentlich auch eine randomisierte Studie vorstellen. Dann wären wir noch ein Stückchen weiter, was den Zusatznutzen angehen würde.

Die Punkte, die wir von uns aus adressiert hatten, was die Vergleichstherapie angeht: Entrectinib wäre inzwischen eine zweckmäßige Vergleichstherapie, weil es auch mit der Zulassung übereinstimmt. Der spezielle Punkt: Im neoadjuvanten/adjuvanten Bereich diskutieren wir, ob einzelne dieser besonderen Entitäten – dazu gehört auch ROS1 – wirklich dieselbe Empfindlichkeit gegenüber Immuncheckpoint-Inhibitoren haben. Ich sage das so vorsichtig, weil wir in der Gesamtgruppe sind und die Gruppe nicht so hoch ist. Aber insgesamt sind wir nicht völlig überzeugt davon, dass die Wirksamkeit dieselbe ist, und ich glaube, wenn

ich heute alle unsere Kollegen fragen würde, wie sie einen Patienten mit ROS1-positivem Lungenkarzinom behandeln würden, dann käme nicht zuerst der Immuncheckpoint-Inhibitor.

Dazu kommt noch ein anderes Problem. Beim Beginn einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren gibt es das Phänomen der Pseudoprogression. Die Metastasen werden am Anfang größer, drücken mehr und machen mehr neurologische Symptome. Alles das ist sozusagen etwas, was man bei diesen Patienten nicht macht, sondern dann greift man zu dem Kinase-Inhibitor, der eine Chance hat, innerhalb von vier bis sechs Wochen eine Remission zu zeigen. Das erklärt unsere zurückhaltende Formulierung.

Insgesamt: Klar, das ist ein hochwirksames Medikament, aber es gibt im Umfeld Diskussionen, die nicht so gut beantwortet werden können, dass wir sagen können, das ist jetzt ein wirklich fest quantifizierbarer Zusatznutzen. Dafür spricht auch, dass die ESMO-Skala, die wir gerne dafür verwenden, hier eine 3 gegeben hat, also etwas intermediär. Das liegt aber im Wesentlichen daran, dass der direkte Vergleich fehlte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Eberhardt und Herrn Griesinger. Herr Eberhardt, bitte

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich schließe mich dem an und will vielleicht noch ergänzen. Erstens. Obwohl wir hier eine Studie mit 200 Patienten haben, muss man sagen, die ROS-positiven Patienten sind extrem selten. Wir haben in Essen am Anfang zwei Jahre gebraucht, um den ersten Patienten zu sehen. Das ist schon etwas sehr Seltenes.

Nummer zwei: Wir können auch nicht alle molekular gezielten Veränderungen in den gleichen Topf werfen. Wir haben hier eine Fusion. Wir haben keine Mutation, wir haben auch keine Translokation, wir haben eine Fusion, und wir haben Fusionspartner. Die Fusionspartner können unterschiedlich sein. Das heißt, wir haben eine Heterogenität, und das macht es relativ schwierig, weil es für diese Untergruppen sehr wenig Evidenz gibt. Das muss man leider sagen. Es ist insgesamt bekannt, dass die ROS-Patienten sehr lange leben. Das hat die Kölner Gruppe schon relativ früh festgestellt, die auch gleich eine sehr schöne Patientengruppe zusammengestellt hat. Aber was wir jetzt mehr sehen, je mehr Patienten man findet, ist, dass Heterogenität da ist.

Zu der Bemerkung, wie man ROS-Patienten mit der Immuntherapie behandelt: Nun, ich würde ganz klar sagen, ich würde es nicht machen. Ich würde primär Crizotinib nehmen oder eines der wirksamen Medikamente. Dass die Immuntherapie hier gar nicht wirkt, dazu hat man zu wenig Erfahrung, muss ich ganz offen sagen. Wir haben so wenige Patienten, die dann progradient geworden sind, bei denen wir hinterher gewechselt haben, aber wir wechseln dann eher auf einen anderen TKI, muss ich ganz offen gestehen.

Dass die ZNS-Wirksamkeit dieses Medikaments Repotrectinib besonders gut ist, kann man an den Nebenwirkungen sehen. Wir sehen, dass hier neurogene Nebenwirkungen sind. Das ist ein Zeichen dafür, dass das Medikament tatsächlich über die Blut-Hirn-Schranke tritt. Das Phänomen kennen wir beim Lorlatinib auch, das neuropsychiatrisch diese Nebenwirkungen macht und auf die Hirnmetastasen besonders gut wirkt. Insofern ist das ein besonderer Effekt des Repotrectinib, und das können wir nutzen; denn selbst wenn wir mittlerweile die Möglichkeit haben, einzelne Metastasen immer schön mit Stereotaxie zu behandeln, aber bei den Patienten mit so einer molekularen Veränderung sind das doch meistens kleinere und multiple Metastasen. Das sind eher nicht einzelne Metastasen, sodass es doch besser ist, wir haben etwas, was tatsächlich durch die Blut-Hirn-Schranke hindurchkommt und besonders gut wirkt. Ich denke, dass das, wie es Bernhard Wörmann geschildert hat, für uns eine zusätzliche Möglichkeit ist, die Patienten zu behandeln und selektioniert bei Patienten mit Hirnmetastasen Repotrectinib einzusetzen. Das ist für uns auf jeden Fall eine sehr gute Ergänzung des Portfolios.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich kann das nur unterstreichen und vielleicht ergänzen. Ganz klar: ROS1-positive Patienten sind ähnlich zu sehen wie ALK-positive Patienten. Das heißt, sie haben ein hohes Risiko für eine ZNS-Metastasierung. Das wäre der erste Punkt. Insofern sind hier ähnliche Diskussionen, die wir damals bei den ALK-positiven Patienten, insbesondere die ZNS-Gängigkeit betreffend, geführt haben, genauso anzuwenden.

Der zweite Punkt ist, dass Repotrectinib ganz klar eine Fortentwicklung ist. Repotrectinib greift Resistenzmutationen ab, die unter den bisher gängigen Medikamenten wie Crizotinib oder Entrectinib und auch beim Lorlatinib, was nicht zugelassen ist, aber gerne als Off-Label-Use benutzt wird, nämlich die 2032G greift das ab und hat dort eine hohe Effektivität.

Zur Frage, warum keine Phase-III-Studie durchgeführt worden ist: Die läuft bzw. ist gerade abgeschlossen worden. Die TRIDENT-Studie ist eine Phase-III-Studie, die das Repotrectinib in der Erstlinientherapie gegenüber Crizotinib eingesetzt hat. Hierzu kann ich sagen, ob Entrectinib wirklich besser ist, sei dahingestellt. Es gibt momentan überhaupt keine Daten, dass Entrectinib besser ist als Crizotinib, selbst bei ZNS-metastasierten Patienten. Auch hierzu gibt es eine Phase-III-Studie der Firma Roche, die Entrectinib gegen Crizotinib getestet hat.

Betreffs der Immuntherapie ein ganz klares Statement von meiner Seite: Wir würden Immuntherapie nicht einsetzen, weder in der Monotherapie noch in der Therapie. Wenn ich einen ROS1-positiven Patienten nach Radiochemotherapie habe, dann gibt es die Möglichkeit, Durvalumab einzusetzen. Das würde ich nicht machen. Wenn ein Patient alle TKI ausgeschöpft hat, dann ist Pemetrexed eine sehr gern gegebene Therapie und Cis- oder Carboplatin. Auch hier würde ich tatsächlich für meine Patienten keinen Immunkontroll-Inhibitor sogar zur Chemotherapie dazusetzen, weil ich die Befürchtung hätte, dass ich keine Effektivität, aber ein hohes Risiko für Nebenwirkungen hätte. Das wären sozusagen meine Statements zu dem, was schon diskutiert worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. Jetzt habe ich Herrn Huber. Herr Wörmann, Sie haben die Hand auch noch oben. Ist das neu oder alt?

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Ich bin neu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Huber, Sie sind auf alle Fälle neu. Dann gebe ich Ihnen das Wort und frage danach Herrn Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Meine ist raus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Huber, bitte.

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Ich will nur ein wenig modifizieren. Ich denke, ich kann all das unterstützen, was gesagt worden ist. Ich will nur sagen, in einem wiederholten Rezidiv muss man überlegen, ob es immer noch ROS1, die Treibermutation, oder alleinige Treibermutation ist. Das heißt, hier könnte sich unter Umständen bei etwas anderer Situation dann doch eine Indikation für eine Immuntherapie ergeben, aber nicht vorne und auch nicht, wenn weiterhin ROS1 die Treibermutation ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. Dazu hat sich Herr Griesinger gemeldet. Bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Genau, eine Sache will ich noch zu Protokoll geben: Die Daten, die sowohl aus Amerika als auch aus Köln kamen, waren immer so, dass das ROS1-positive Lungenkarzinom eine besonders günstige Entität ist und dass diese Patienten besonders lange leben. Das ist vielleicht bei einer Gruppe von Patienten tatsächlich der Fall. Ich möchte nur darauf hinweisen, wir haben bei der zweiten Studie mitgemacht und mehrere Patienten eingeschlossen, insbesondere jüngere Frauen. Wir haben gesehen, dass die teilweise einen katastrophal aggressiven Verlauf haben. Wir wissen nicht genau, ob das mit den Fusionspartnern zusammenhängt. Es hing nicht mit Co-Mutationen zusammen. Der Glaube, dass es immer eine sehr langsam fortschreitende Erkrankung ist, das ist nicht so. Es gibt extrem aggressive Verläufe, wo die Patienten innerhalb von sechs Monaten tot sind.

Insofern ist gerade ein Zweitgenerations- oder Drittgenerations-TKI – ich glaube, hier wäre es jetzt ein Zweitgenerations-TKI – für die ROS1-positiven Patienten wirklich extrem wichtig. Und auch hier gilt: best thing first. Deshalb ist es auf jeden Fall eine Erweiterung unseres Spektrums und sehr welcome, weil es, wie gesagt, sehr aggressive Verläufe gibt, die wir nicht vorhersehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor. Griesinger. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Nur eine Ergänzung: Das, was Frank Griesinger jetzt gesagt hat, hatte ich schon am Anfang mit der Heterogenität und den Fusionspartnern erwähnt. Das ist wahrscheinlich der Hintergrund mit den Fusionspartnern. Ich will einmal sehr anschaulich machen, was passiert, wenn man am Anfang von dem abweicht, was wir gelinde gesagt immer machen wollen. Ich bekam eine Patientin zur Zweitmeinung aus dem Ausland. Die ist im Ausland mit einer ROS1-Fusion diagnostiziert worden. Dann haben ihr die Kollegen – ich will nicht sagen, warum – eine Kombination aus Chemo- und Immuntherapie gegeben. Das war eine junge Frau, die massive Komplikationen mit einer Pneumonitis entwickelte und für mehrere Wochen hochdosiert mit Kortikoiden behandelt werden musste. Das heißt, sie konnte für mehrere Wochen nicht die molekulare gezielte Therapie bekommen und ist darunter mit dem Tumor progredient geworden. Auf meine Bitte hin ist dann sofort mit Crizotinib begonnen worden, und dann ging es ihr hinterher besser. Aber es war sehr schwierig, in diese Pneumonitis hinein irgendetwas anderes zu geben, auch Crizotinib zu geben. Das zeigt noch einmal, dass wir da nicht einfach mal so „rumfummeln“ können, sondern wir müssen, wenn so etwas ist, primär mit Crizotinib oder einem TKI anfangen, der eine Wirksamkeit hat. Wenn wir anfangen, herumzuversuchen und der Meinung sind, wir können jetzt einmal Chemo- und Immuntherapie versuchen, weil das sonst so toll ist, dann können wir damit auch völlig nach hinten arbeiten. Das wollte ich hier nur einmal als klinisches Beispiel angeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eberhardt. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? – Frau Dr. Ludwig vom GKV-Spitzenverband. Frau Ludwig, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Was ich von den Klinikern gerne noch wissen würde, weil ich es noch nicht so genau verstanden habe, ist die Zweitlinientherapie, also nach Versagen von Crizotinib. Dazu habe ich etwas unterschiedliche Aussagen gehört, nur Chemotherapie oder doch vielleicht mit Immuncheckpoint-Inhibitor. Spielt der PD-L1-Status da eine Rolle? Wird der bestimmt? Das wäre die Frage und eine zweite Frage aus Interesse: Spielt bei den Patienten für die Therapie der ECOG-Status eine Rolle?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich denke, wir würden immer versuchen, einen zweiten TKI zuerst einzusetzen, zumal man relativ schnell sieht, ob das wirkt. Innerhalb von vier oder acht Wochen kann man sagen, ob man die Krankheit stabilisieren kann. Frank Griesinger hat bereits darauf hingewiesen, es gibt aus den ersten Studien dazu Hinweise, dass die Kombination mit einer Pemetrexed-haltigen Kombination bei den ROS-Patienten besonders gut wirkt, und dann sollte man es bitte schön machen. Wenn man den Eindruck hat, dass das nach dem Zweitlinien-TKI dann doch wieder progredient ist, dann würden wir eher eine alleinige Cis-Pem-Therapie versuchen. Mit Immuncheckpoint hier „rumzufummeln“, das kann man hinterher vielleicht als letzte Wiese noch einmal überlegen, aber das würde ich nicht zu früh machen, und zwar genau aus dem Grund, was ich eben gesagt habe. Wenn man da nämlich noch eine Komplikation erzielt, dann wird es umso schwieriger, hinterher überhaupt etwas einzuschätzen.

Was Sie fragen mit dem ECOG: Ein progredienter Patient hat natürlich nicht mehr so einen guten ECOG. Das heißt, da haben Sie schon 0, 1 oder 2. Bei einem ECOG von 2, der tumorbedingt ist, würde nichts dagegen sprechen, dass wir da noch eine Behandlungsoption

machen würden. Es ist so, dass man dann zum Beispiel supportive Therapie macht, dann wird der ECOG schon wieder etwas besser und dann macht man die Behandlung. Also 0 bis 2 würde man in so einer Situation durchaus überlegen. Wir kennen die Situation, wenn die Therapie molekular gezielt wirkt, dann haben wir hinterher möglicherweise dramatische Verbesserungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Gibt es dazu Ergänzungen? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde es vielleicht nur mit zwei Sätzen ergänzen, Frau Ludwig. Der Punkt mit dem ECOG-Status ist, dass in den Studien nicht differenziert wird, ob das Lungenkarzinom oder allgemeine Krankheitssymptomatik ist, weil der Patient zum Beispiel älter ist und schwere andere Erkrankungen hat. Es ist für uns immer ein Problem, wenn wir formal eine Zulassung für den ECOG-Status 0 bis 1 bekommen. Wenn wir völlig davon überzeugt sind, dass der schlechte ECOG-Status nicht durch das Lungenkarzinom bedingt ist, dann behandeln wir ihn natürlich, auch wenn das formal darüber wäre. Es ist eine sehr kritische Frage, die Sie stellen, aber mit den Daten, die wir aus den Studien bekommen, nicht beantwortbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Ludwig, Nachfrage oder Frage beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Die Frage wäre beantwortet. Ich hätte noch eine weitere Frage an den pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Eben wurde die TRIDENT-III-Studie erwähnt, die vergleichende Studie gegenüber Crizotinib. Wann erwarten Sie da die Ergebnisse?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bluhmki, bitte.

Herr Dr. Bluhmki (BMS): Laut der aktuellen Protokollversion, die wir mit der Stellungnahme eingereicht haben, ist die erste Interimsanalyse etwa 29 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten vorgesehen. Dementsprechend sind Ergebnisse von dieser frühestens Ende 2026 zu erwarten, vorausgesetzt, der präspezifizierte Vorteil von Repotrectinib gegenüber Crizotinib im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben kann statistisch gezeigt werden. Andernfalls ist eine zweite finale Analyse vorgesehen, und nach aktueller Projektion sind deren Ergebnisse nicht vor Ende 2027 zu erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bluhmki. Frau Ludwig, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann gebe ich Ihnen, Frau Land, wenn Sie möchten, die Gelegenheit, zusammenzufassen. Danach gehen wir sofort in die nächste Anhörung mit weitestgehender Personenidentität über.

Frau Land (BMS): Vielen Dank für die intensive Diskussion. Es wurden relevante Aspekte besprochen, die ich sehr gerne noch einmal kurz zusammenfasse: Wir haben über den Stellenwert von Repotrectinib in der Versorgung gesprochen. Repotrectinib ist der erste TKI der zweiten Generation, der bei einer kleinen Patientenpopulation und insbesondere bei Resistenzmutationen nach vorheriger TKI-Therapie der ersten Generation sowie bei Metastasen im zentralen Nervensystem einen hohen medizinischen Bedarf adressiert. Aus Sicht von BMS ist die bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Der indirekte Vergleich gegenüber Repotrectinib bei TKI-naiven Patientinnen und Patienten sollte angesichts der klinischen Relevanz der Ergebnisse, der schweren seltenen Erkrankung und des hohen therapeutischen Bedarfs für die Ableitung eines Zusatznutzens berücksichtigt werden. Zusammenfassend bietet Repotrectinib sowohl TKI-naiven als auch vorbehandelten

Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC eine wirksame Therapieoption, auch bei therapeutisch herausfordernden Situationen wie Hirnmetastasen und Resistenzen und deckt somit den bestehenden therapeutischen Bedarf. – Damit bedanke ich mich im Namen des Teams.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Wir danken auch Ihnen zunächst vorläufig, weil wir in vier Minuten wieder zusammen sind. Ich bedanke mich ebenfalls bei den klinischen Experten. Herr Professor Huber, Herr Dr. Eberhardt, Sie sind bei der nächsten Anhörung, glaube ich, nicht mehr dabei. Schönen restlichen Tag und viel Spaß. In drei Minuten geht es weiter. Danke schön und bis gleich.

Schluss der Anhörung: 12:12 Uhr



Gemeinsamer
Bundesausschuss

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-018 Repotrectinib

Stand: April 2023

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Repotrectinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLCs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. <ul style="list-style-type: none">Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit aktivierenden EGFR-Mutationen und ALK-Mutationen wurden nicht berücksichtigt.Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">Lorlatinib (ALK-positives NSCLC, nach ALK-Inhibitor): Beschluss vom 01.09.2022Cemiplimab (NSCLC, Erstlinie, Monotherapie): Beschluss vom 20.01.2022Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie, Monotherapie): Beschluss vom 19.11.2021Nivolumab (NSCLC, Erstlinie, Kombination): Beschluss vom 03.06.2021Ipilimumab (NSCLC, Erstlinie, Kombination): Beschluss vom 03.06.2021Entrectinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 18.02.2021Brigatinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie): Beschluss vom 15.10.2020Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie, Kombination): Beschluss vom 02.04.2020Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie, Kombination): Beschluss vom 02.04.2020Lorlatinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie): Beschluss vom 22.11.2019Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie, Kombination): Beschluss vom 19.09.2019Brigatinib (ALK-positives NSCLC, nach Crizotinib): Beschluss vom 04.07.2019Durvalumab (NSCLC): Beschluss vom 04.04.2019Alectinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie): Beschluss vom 21.06.2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Repotrectinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLCs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	<ul style="list-style-type: none">• Alectinib (ALK-positives NSCLC, nach Crizotinib):• Atezolizumab (NSCLC):• Ceritinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie):• Dabrafenib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation):• Trametinib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation):• Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie, Monotherapie):• Ceritinib (ALK-positives NSCLC, nach Crizotinib):• Crizotinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie):• Crizotinib (ROS1-positives NSCLC):• Pembrolizumab (NSCLC, nach Chemotherapie):• Crizotinib (ALK-positives NSCLC):• Nivolumab (NSCLC, nicht-plattenepitheliale Histologie):• Ramucirumab (NSCLC):• Nintedanib (NSCLC):	Beschluss vom 19.10.2017 Beschluss vom 16.03.2018 Beschluss vom 01.02.2018 Beschluss vom 19.10.2017 Beschluss vom 19.10.2017 Beschluss vom 03.08.2017 Beschluss vom 16.03.2017 Beschluss vom 16.06.2016 Beschluss vom 16.03.2017 Beschluss vom 02.02.2017 Beschluss vom 15.12.2016 Beschluss vom 20.10.2016 Beschluss vom 01.09.2016 Beschluss vom 18.06.2015
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<p>Richtlinien:</p> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 28.10.2022) – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):</p> <ul style="list-style-type: none">• Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzeligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie	Siehe systematische Literaturrecherche

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Repotrectinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLCs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung)
--------------------------------------	---

Zu bewertendes Arzneimittel:

Repotrectinib	Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Repotrectinib ist zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzeligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen indiziert.
---------------	--

Chemotherapien:

Cisplatin L01XA01 Generisch	<ul style="list-style-type: none">- Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms.- Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
-----------------------------------	---

Docetaxel L01CD02 generisch	Nicht-kleinzeliges Bronchialkarzinom: <ul style="list-style-type: none">- Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzellem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.- Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzellem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.
-----------------------------------	--

Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
------------------------------------	--

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Repotrectinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLCs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	<u>Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome:</u> Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinziges Bronchialkarzinom [...].
Paclitaxel L01CD01 generisch	<u>Fortgeschrittenes nicht-kleinziges Bronchialkarzinom (NSCLC):</u> Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzellen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzellen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Pemetrexed L01BA04 generisch	<ul style="list-style-type: none">- Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzellen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.- Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzellen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist.- Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzellen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
Vindesin	Kombinationschemotherapie:

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Repotrectinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLCs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

L01CA03 Eldesine®	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzeliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung des nicht kleinzeligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).

Proteinkinaseinhibitoren:

Crizotinib L01ED01 Xalkori®	XALKORI als Monotherapie wird angewendet bei: <ul style="list-style-type: none">Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzeligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)
Entrectinib L01EX14 Rozlytrek®	Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1- positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzellem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.
Erlotinib L01EB02 Tarceva®	<u>Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom (NSCLC)</u> <ul style="list-style-type: none">Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Bei Patienten mit Tumoren ohne aktivierende EGFR-Mutationen ist Tarceva angezeigt, wenn andere Therapieoptionen als ungeeignet erachtet werden.
Nintedanib L01EX09 Vargatef®	Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.

Antikörper:

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Repotrectinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLCs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Atezolizumab L01FF05 Tecentriq®	<ul style="list-style-type: none">- Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der TC oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben- Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.- Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALKpositivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden.- Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzellem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.
Durvalumab L01FF03 Imfinzi®	IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.
Ipilimumab L01FX04 YERVOY®	YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.
Nivolumab L01FF01	<u>Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom (NSCLC)</u>

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Repotrectinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLCs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Opdivo®	<ul style="list-style-type: none">- OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.- OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.
Pembrolizumab L01FF02 KEYTRUDA®	<ul style="list-style-type: none">- KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.- KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.- KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.
Ramucirumab L01FG02 Cyramza®	Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-018 (Repotrectinib)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 14. März 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	23
Referenzen	26

Abkürzungsverzeichnis

ALK	anaplastic lymphoma kinase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GOR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
PS	Performance Status
RR	Response Rate
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 03.06.2021 durchgeführt, die folgenden am 13.06.2022 und 17.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 3548 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 9 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Elliott J et al., 2020 [1].

ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

We sought to assess the relative effects of individual anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- Treatment-naïve or experienced participants with phase III or IV ALK-positive and/or ROS1-positive NSCLC.

Intervention:

- ALK inhibitors (e.g, crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib, ensartinib, and entrectinib)

Komparator:

- Placebo, chemotherapy, radiotherapy, another ALK inhibitor, or the same ALK inhibitor at a different dose.

Endpunkte:

- The primary outcome was treatment-related death. Secondary outcomes were overall survival, progression-free survival, and SAEs as reported by the study authors. Studies were not selected for inclusion based on reported outcomes.

Recherche/Suchzeitraum:

- we searched Embase, Ovid MEDLINE, MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, as well as the Cochrane Library on Wiley (July 23, 2019).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's ROB tool for RCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 RCTs

Charakteristika der Population/Studien:

- between 28 and 376 participants with ALK-positive NSCLC.
- **No RCTs involved participants with ROS1 NSCLC. (daher keine weitere Extraktion der Qualität und Ergebnisse)**

Anmerkung/Fazit der Autoren

Few studies have enrolled participants with ROS1 mutations, and additional research is need in this area.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [3,4].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie;

Zielsetzung/Fragestellung

Ziele der vorliegenden S3-Leitlinie sind:

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsentierte Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Lungenkarzinoms
- Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: gezielte Aktualisierung der Version von 2018

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu den zugrundeliegenden Evidenzen ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Diese Version der S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig maximal jedoch 5 Jahre (2027).

Recherche/Suchzeitraum:

- Aktualisierung für den Zeitraum 2016-2022

LoE

- entsprechend den Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

GoR

- Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2018“) unterschieden in A/B/0, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln

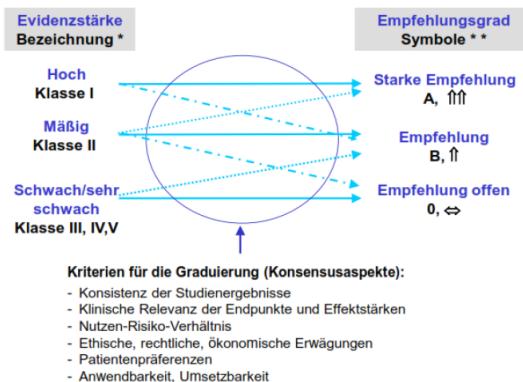


Abbildung 1: Schema zur Darstellung der Kriteriengestützen Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.

* blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten „body of evidence“, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

**: Empfehlungsgradzuordnung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“, Neutral-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“) / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [1]

8 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

8.6 Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie)

8.6.8 Systemtherapie bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC)

ROS1-Fusionsgene finden sich in ca. 1-2 % der NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie. Eine Testung vor Beginn der Erstlinientherapie ist obligat.

Erstlinientherapie

8.121	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib oder Entrectinib angeboten werden. Bei ZNS metastasierten ROS-1 + NSCLC soll Entrectinib angeboten werden.	
Level of Evidence 3b	[1154] , [1155] , [1156] , [1157] , [1158] , [1159]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Drei prospektive Studien belegen die hohe Wirksamkeit von Crizotinib in Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-Fusionsgen-positivem NSCLC.

Eine US-amerikanische Phase I Studie rekrutierte in der Expansionskohorte 50 ROS1 + Patienten, davon 7 Patienten in der Erstlinientherapie [1158]. Die Effektivität war wie folgt: 6% CR, 66% PR, 18% SD, somit 90% DCR. Das mediane PFS war 19.2 Monate (95% CI, 14.4 – NR). Das Sicherheitsprofil entsprach dem bei der Behandlung von ALK + NSCLC Patienten mit Crizotinib [1158]. Eine Phase II Studie in 127 vorbehandelten ostasiatischen ROS1 positiven Patienten ergab eine ORR (investigator-assessed) von 71.7% (95% CI, 63.0% - 79.3%), mit 17 kompletten Remissionen und ein medianes PFS von 15.9 Monaten (95% CI, 12.9 – 24) bei guter Verträglichkeit [1154]. In einer prospektiven europäischen Phase II Studie mit 34 ROS1 positiven Patienten war die ORR (investigator-assessed) 70% (95% CI: 51–85) und das mediane PFS 20.0 Monate (95% CI: 10.1–n.e.) bei ebenfalls guter Verträglichkeit [1155]. In einer retrospektiven europäischen Analyse fand sich bei 29 auswertbaren ROS1+ NSCLC Patienten, die mit Crizotinib behandelt worden waren, eine ORR von 80% und eine DCR von 87%, das mediane PFS betrug hier jedoch nur 9.1 Monate [1159].

Auch wenn zum Vergleich von Crizotinib mit Chemotherapie keine randomisierten Studienergebnisse vorliegen, ist die Empfehlung aufgrund der im Vergleich sowohl zu Erstlinien- als auch zur

Rezidivchemotherapie (s.o.) überragenden Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit in 3 prospektiven Studien eindeutig zugunsten des Crizotinib.

Seit Mai 2020 ist auch der Tyrosinkinaseinhibitor Entrectinib für die Erstlinientherapie des ROS1 positiven metastasierten NSCLC zugelassen. Die Zulassung beruht auf der integrierten Auswertung von 3 frühen (Phase I,II) Studien [1157]. Die Ansprechrate (ORR) betrug bei 53 auswertbaren Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ROS1 positivem NSCLC, die zum großen Teil vorbehandelt, aber TKI-naiv waren, 77%; (95% CI 64-88), die mediane Ansprechdauer (DOR) 24.6 Monate (95% CI 11.4-34.8). Das Medikament war gut verträglich, ca. ein Drittel hatte Grad 3,4 Nebenwirkungen, häufig Gewichtszunahme und Neutropenie. 11% der Patienten hatten schwere Nebenwirkungen (SAEs), tödliche Nebenwirkungen traten nicht auf. Bemerkenswert war die ZNS-Wirksamkeit mit einer intrazerebralen Ansprechrate von 55% (95% CI 32-77), darunter 20% komplette Remissionen und einer Ansprechdauer von 12.6 Monaten [1157]. Aufgrund der hohen ZNS-Wirksamkeit, die so bei Crizotinib nicht berichtet wird, gilt Entrectinib als Mittel der Wahl bei ROS1 positiven Patienten mit ZNS-Metastasen.

Zweitlinientherapie (bei Crizotinib-Versagen)

8.122	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei akquirierter ROS1-TKI-Resistenz sollte eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
	Konsens	
8.123	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Bei systemischem Progress (mit und ohne ZNS-Metastasen) unter Therapie mit Crizotinib sollte, sofern keine G2032R-Resistenzmutation vorliegt, primär eine Therapie mit Lorlatinib (Cave: Off-Label-Use) angeboten werden. Bei G2032R-Resistenzmutation sollte die Behandlung mit Platin-basierter Chemotherapie angeboten werden. Alternativ kann der Einschluss in eine Studie mit einem Nächstgenerations-ROS1-Inhibitor (z. B. Repotrectinib) oder die Behandlung mit dem Multikinase-Inhibitor Cabozantinib angeboten werden.	
	Starker Konsens	
8.124	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei Nachweis von "off-target", ROS1-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell systemisch therapiertbar sind (z.B. aktivierende KIT-Mutation), sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungstatus angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.125	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	<p>Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden.</p> <p>Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte bei ROS1+ Tumoren eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen.</p>	
Starker Konsens		

Hintergrund

Bei ROS1+ NSCLC nach Crizotinib-Versagen kommt als häufigster Resistenzmechanismus die gatekeeper G2032R Mutation in ca. 40% der Fälle vor [1160]. Die wirksamste Substanz dagegen heutzutage ist der Next-Generations-ROS1-Inhibitor Repotrectinib (TPX-0005), der ein Ansprechen in der Mehrheit (60%, n=5) der G2032R-positiven Crizotinib-resistenten Fälle in der first-in-human Phase I/II Studie TRIDENT-1 erzielt hat [1161]. Dagegen wurden mit Lorlatinib unter G2032R-positiven Fällen zwar Krankheitsstabilisierungen (n=4/4), aber keine partielle Remissionen in der Phase I/II Studie erreicht [1162]. Die Ansprechraten bei Crizotinib-resistenten Fällen war 44% für Repotrectinib in der Dosis ≥160mg/Tag (n=9) und 35% für Lorlatinib [1163]. Eine weitere Therapieoption in der Crizotinib-resistenten Situation ist Cabozantinib, welches eine Ansprechraten von ca. 25% (n=4) gezeigt hat und auch Aktivität gegen die G2032R Mutation [1164], [1165]. Aufgrund der nicht unerheblichen Toxizität von Cabozantinib, welches in Deutschland zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen ist, sollte, v.a. bei Chemotherapie-naiven Patienten, eine Platin-basierte Chemotherapie im Rezidiv nach Crizotinib erwogen werden. Patienten mit ROS1 Fusion scheinen besser auf Chemotherapie anzusprechen als ROS1-Wildtyp Patienten, in 2 retrospektiven Analysen, wenn auch mit sehr kleinen Fallzahlen, wurde ein hohes OS von z.T. mehreren Jahren für nur mit Chemotherapie behandelte ROS1 positive Patienten, bevorzugt für Pemetrexed-haltige Chemotherapien, berichtet [1166], [1167].

Für Patienten im Crizotinib-Versagen und non-G2032R Resistenzmutation oder ohne Resistenzmutation in ROS1 stellt Lorlatinib die erste Therapieoption dar, auch aufgrund der guten ZNS-Gängigkeit. In einer Phase I/II Studie mit 69 ROS1 positiven Patienten war die Effektivität stark von der Therapielinie abhängig. Die ORR bei TKI naiven Patienten war in 21 Patienten 62% (95% CI 38-82), in 40 Crizotinib-vorbehandelten Patienten nur noch 35% (ohne Kenntnis des Resistenzmutations-Status). Das intrakranielle Ansprechen war vergleichbar mit 64% in TKI-naiven Patienten und 50% in Crizotinib-vorbehandelten Patienten. Alternativen und Optionen bei sequentieller Therapie, sind, wie oben beschrieben, Chemotherapie, Cabozantinib (off-label) und Repotrectinib (klinische Studie).

Entrectinib (Kapitel 8.6.8) ist nicht gegen die bekannten Resistenzmutationen gegen Crizotinib wirksam. Repotrectinib ist insgesamt gut verträglich mit Schwindel (49%), Dysgeusie (48%), Parästhesie (28%) und Obstipation (20%) als Hauptnebenwirkungen in der Phase I/II Studie [1161]. Die Nebenwirkungen von Lorlatinib sind ähnlich wie bei der Behandlung von ALK+ NSCLC (s. dort). Häufigste Grad 3 Nebenwirkungen von Cabozantinib sind eine Erhöhung der Lipase (15%, asymptomatisch), ALT (8%), AST (8%), Thrombopenie (8%) und Hypophosphatämie (8%), und es erfolgt die Notwendigkeit einer Dosisreduktion in ca. 73% der Patienten [1168].

Analog zu der Therapiestrategie bei EGFR+ und ALK+ NSCLC sollte auch bei ROS1+ NSCLC eine Lokaltherapie nach umfassender Bildgebung mittels PET/CT und Hirn-MRT erwogen werden (s. Kap. xx) [1169]. Im Falle, dass der NGS Befund eine sonstige, potentiell therapierbare akquirierte Alteration ergibt, kann der Patient ggf. im Rahmen einer Studie oder ggf. off-label oder im Rahmen von Compassionate-Use bzw. Extended Access Programs weiterbehandelt werden; allerdings ist das bei ROS1+ NSCLC noch selten er als bei EGFR+ und ALK+ NSCLC [1160], [1170]. Ist keine molekulär zielgerichtete Therapieoption mehr möglich, werden diese Patienten in Abhängigkeit von ihrem Allgemeinzustand analog Patienten mit EGFR-/ALK-negativen NSCLC behandelt (Chemoimmuntherapie oder Chemotherapie).

Referenzen

- 1154. Wu Y, Yang J, Kim D, Lu S, Zhou J, Seto T, 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(14):1405-1411. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29596029/>
- 1155. Michels S, Massutí B, Schildhaus H, Franklin J, Sebastian M, Felip E, et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol.* 2019;14(7):1266-1276. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30978502/>

1156. Landi L, Chiari R, Tiseo M, D'Incà F, Dazzi C, Chella A, et al. Crizotinib in. Clin Cancer Res. 2019;25(24):7312-7319. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416808/>
1157. Drilon A, Siena S, Dziadziszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. 2020; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838015/>
1158. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014;371:1963-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25264305>
1159. Mazieres J, Zalcman G, Crino L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. J Clin Oncol. 2015;33:992-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667280>
1160. Gainor JF, Tseng D, Yoda S, Dagogo-Jack I, Friboulet L, Lin JJ, et al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO Precis Oncol. 2017;2017
1161. Cho BC, Drilon AE, Doebele RC, Kim D, Lin JJ, Lee J, et al. Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (TRIDENT-1 study). Journal of Clinical Oncology. 2019; 37:9011-9011. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9011
1162. Solomon BJ, Martini JF, Ou SH, Chiari R, Soo RA, Bearz A, et al. Efficacy of lorlatinib in patients (pts) with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and ROS1 kinase domain mutations. Annals of Oncology. 2018;29:viii495. URL: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy292.003>
1163. Shaw A, Solomon B, Chiari R, Riely G, Besse B, Soo R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2019;20(12):1691-1701. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669155/>
1164. Sun T, Niu X, Chakraborty A, Neal J, Wakelee H. Lengthy Progression-Free Survival and Intracranial Activity of Cabozantinib in Patients with Crizotinib and Ceritinib-Resistant ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2019;14(2):e21-e24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217491/>
1165. Katayama R, Kobayashi Y, Friboulet L, Lockerman E, Koike S, Shaw A, et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer. Clin Cancer Res. 2015;21(1):166-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25351743/>
1166. Scheffler M, Bos M, Gardizi M, König K, Michels S, Fassunke J, et al. PIK3CA mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): genetic heterogeneity, prognostic impact and incidence of prior malignancies. Oncotarget. 2015;6(2):1315-26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25473901/>
1167. Wiesweg M, Eberhardt W, Reis H, Ting S, Savvidou N, Skiba C, et al. High Prevalence of Concomitant Oncogene Mutations in Prospectively Identified Patients with ROS1-Positive Metastatic Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2017;12(1):54-64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27575422/>
1168. Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, Wang L, Ni A, Albano M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2016;17(12):1653-1660. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27825636/>
1169. Occhipinti M, Falcone R, Onesti C, Botticelli A, Mazzuca F, Marchetti P, et al. Crizotinib plus radiotherapy in brain oligoprogressive NSCLC. J Thorac Dis. 2017;9(11):E985-E989. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268554/>
1170. McCoach C, Le A, Gowan K, Jones K, Schubert L, Doak A, et al. Resistance Mechanisms to Targeted Therapies in. Clin Cancer Res. 2018;24(14):3334-3347. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636358/>

Singh N et al., 2022 [2,6,9].

ASCO (American Society of Clinical Oncology), Ontario Health (Cancer Care Ontario)

Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations updating the 2021 ASCO and Ontario Health (Cancer Care Ontario) guideline on systemic therapy for patients with stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) with driver alterations.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale und informale Konsensusprozesse durchgeführt und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche bis 2021
- Updates der Recherche in August 2022 und Nov 2022 führten zu keinen Änderungen der Empfehlungen in der vorliegenden Indikation

LoE / GoR

Term	Definitions
Quality of evidence	
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect
Strength of recommendation	
Strong	In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention
Weak	In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not

ROS1 First-Line

Recommendation 5.1. For patients with ROS1 rearrangement, a PS of 0-2, and previously untreated NSCLC, clinicians may offer crizotinib or entrectinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

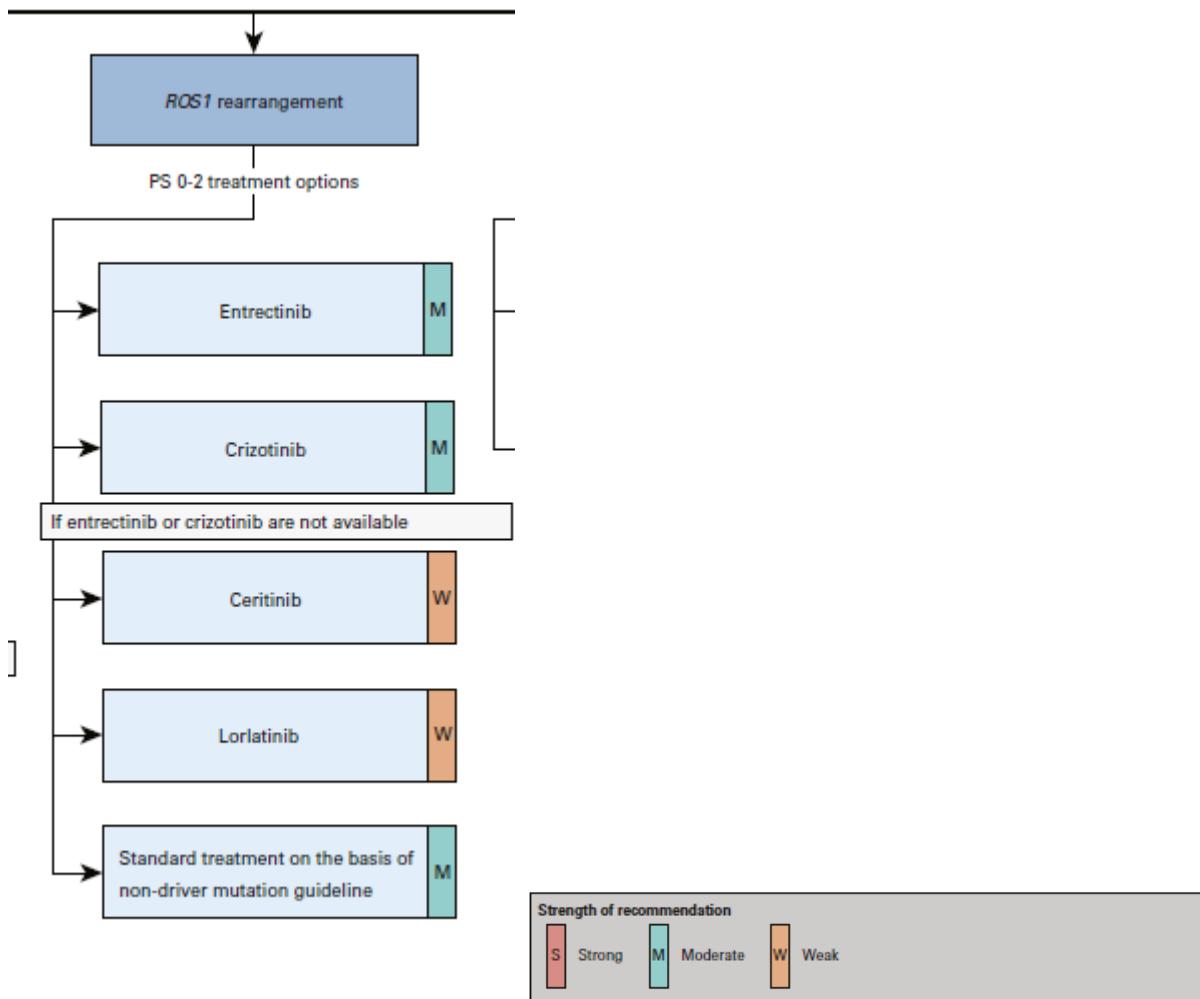
Recommendation 5.2. For patients with ROS1 rearrangement, a PS of 0-2, and previously untreated NSCLC, clinicians may offer standard therapy based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 5.3. For patients with ROS1 rearrangement, a PS of 0-2, and previously untreated NSCLC, clinicians may offer ceritinib or lorlatinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

Literature review and analysis. For the first option, two studies investigated crizotinib in the systematic review. EUROCROSS included 34 patients with ROS1, crizotinib for all lines, and the primary outcome was RR with a 73% result.⁴⁴ ROS1 positivity was confirmed by FISH. Sinus bradycardia occurred in 47% of patients. The second was a single-arm, ongoing, study in which 127 patients received three or fewer prior treatment lines, 98% of whom had nonsquamous cell carcinoma. ROS1 positivity was confirmed by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR). The primary outcome of RR was 72%.⁴⁵ The PFS was 15 months, and the OS data were immature. 25% of participants had grade 3-4 AEs.

The systematic review found no new evidence in first-line ceritinib since the 2017 guideline. Shaw et al⁴⁶ published the results of an ongoing study on lorlatinib in multiple lines. Positivity of ROS1 was determined by FISH or RT-PCR or next-generation sequencing. There were 47 patients in the phase II portion (of 69 total). The sample size was not predefined or based on power calculations. The primary outcome was RR: 62% in the 21 patients who had not received prior treatment and 35% in those with prior crizotinib. The AEs with the highest rates were hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia.

Investigators conducted a pooled analysis of patients with ROS1 rearrangements in the ALKA-372-001, STARTRK-1, and STARTRK-2 studies of entrectinib (included phase I studies).⁴⁷ There were 53 patients with lung cancer, and the primary outcome was RR, which was 77% (95% CI, 64 to 88); the PFS was 19months. 35% of patients experienced grade 3 and grade 4 treatment-related AEs (authors described as ontarget treatment-emergent adverse events).^{47(p266)}



ROS1 Second-Line

Recommendation 6.1. For patients with ROS1 rearrangement and a PS of 0-2, previously treated with ROS1-targeted therapy, clinicians should offer standard therapy based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 6.2. For patients with ROS1 rearrangement and a PS of 0-2, and previously treated with nontargeted therapy first-line, clinicians may offer crizotinib or entrectinib or ceritinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

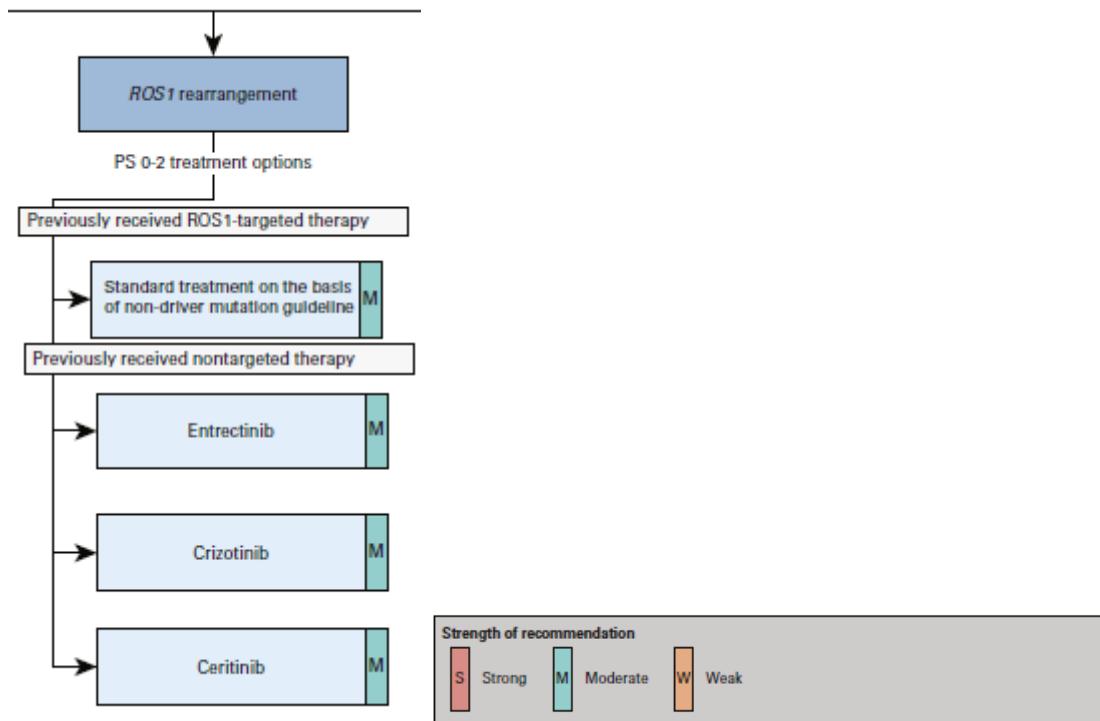
Literature review and analysis. The EUROCROSS trial,⁴⁴ Wu et al,⁴⁵ and Shaw et al⁴⁶ studies discussed under ROS1 first-line also included patients who received prior therapy. Two studies were found that included

patients with prior treatment. The first,⁴⁸ METROS, was a single-arm study of crizotinib, with cohorts of 26 patients (each) with ROS1 or MET alterations who had received one or more prior regimens of chemotherapy. ROS1 rearrangement and MET amplification were tested with FISH centrally. At the study's end, the investigators confirmed MET mutation by direct sequencing. The RR, the primary outcome, was 65% (of those with ROS1), and the PFS for patients in the ROS1 cohort was 22.8 (95% CI, 15.2 to 30.3) months. SAEs were reported in 50% of the patients. Another study included 32 patients receiving second-line ceritinib.⁴⁹ The results for the primary outcome of RR were 62%. The PFS was 9.3 months for all patients on study and 19.3 months for the subgroup of patients who had not received prior crizotinib. The OS was 24 months. Fifty percent of patients had SAEs (as investigators defined).

Clinical interpretation. Approximately 1%-2% of patients with nonsquamous, NSCLC may have ROS1 translocation, although the actual incidence may vary and depends on the population under study. This mutation is more common in nonsmokers/remote smokers. Patients with ROS1 rearrangements were not explicitly excluded from chemotherapy or most immunotherapy/combination chemotherapy-immunotherapy studies, but the number of patients with ROS1 rearrangements on any of these studies is likely extremely low.

The systematic review did not identify any RCTs comparing targeted agents such as crizotinib, entrectinib, ceritinib, or lorlatinib with either chemotherapy or chemotherapy/immunotherapy, and no RCTs were identified that compared two ROS1 inhibitor therapies with each other. The 2017 guidelines recommended crizotinib in the first- or second-line setting. Since that time, further phase II data were published with crizotinib, including the cohort in the 2017 guidelines described by Goto et al and subsequently published by Wu et al and a separate European cohort of 34 patients published by Michels et al. The consistency of an over 70% RR, a median PFS 12 months, and a 1-year OS of more than 80% in separate phase II trials was felt by the Expert Panel to represent a very high likelihood of a clinically meaningfully benefit for these patients.^{44,45} Similar high RRs were found with entrectinib on an ongoing pooled analysis of three studies (77%), with a median PFS of 19 months. Ceritinib had an RR of 62%, and all patients were pretreated with chemotherapy, whereas lorlatinib had an RR of 62% in noncrizotinib pretreated patients. Although comparing phase II data regarding toxicity is a challenge, there are sufficient toxicity data to reasonably conclude that lorlatinib has more side effects.

In patients whose disease progresses on targeted therapy—typically crizotinib—there was a paucity of data, as only two patients in the ceritinib study received prior crizotinib. The lorlatinib study included 40 patients pretreated with crizotinib, with an RR of 35% and a median PFS of 8.5 months.⁴⁶ These data were insufficient to recommend this therapy in this setting, and not clearly better than chemotherapy or chemotherapy/immunotherapy.



Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations (siehe Owen DH et al, 2023 [7].)

Clinical Question	Recommendation	Type; Evidence Quality; Strength of Recommendation
New or updated recommendations		
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC, non-SCC, and no contraindications to bevacizumab?	7.2. Bevacizumab should not be added to pemetrexed plus carboplatin or given as maintenance with pemetrexed for patients who do not have contraindications to bevacizumab. Note that first-line platinum chemotherapy alone without immunotherapy is not considered standard of care but may be considered in patients ineligible for immunotherapy	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak
Unchanged recommendations		
Which patients with stage IV NSCLC should be treated with chemotherapy?	For patients with PS of 0 or 1 receiving chemotherapy, a combination of two cytotoxic drugs is recommended. Platinum combinations are recommended over nonplatinum therapy; however, nonplatinum therapy combinations are recommended for patients who have contraindications to platinum therapy. Chemotherapy may also be used to treat selected patients with PS of 2 who desire aggressive treatment after a thorough discussion of the risks and benefits of such treatment	—
	Because there is no cure for patients with stage IV NSCLC, early concomitant palliative care assistance has improved the survival and well-being of patients and is therefore recommended	—
What is the most effective first-line therapy for patients with non-SCC and high PD-L1 (TPS ≥ 50%) status, and PS 0-1?	<p>For patients with high PD-L1/PD-1 expression (TPS ≥ 50%), in the absence of contraindications to immune checkpoint inhibitor therapies, non-SCC PS 0-1</p> <p>1.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab</p> <p>1.2. Clinicians may offer pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed</p> <p>1.3. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab</p> <p>1.4. For patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel</p> <p>1.5. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent atezolizumab</p> <p>1.6. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent cemiplimab</p> <p>1.7. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy</p> <p>1.8. There are insufficient data to recommend any other checkpoint inhibitors or to recommend combination checkpoint inhibitors or any other combinations of immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the first-line setting</p>	<p>Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate</p> <p>Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak</p> <p>Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong</p> <p>Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong</p> <p>Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak</p> <p>Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p>
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC, non-SCC, and no contraindications to bevacizumab?	<p>7.1. For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the Update Committee recommends the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every 3 weeks, except for patients with SCC histologic type, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression (no change)</p> <p>7.2. See updated recommendation above</p>	—

Clinical Question	Recommendation	Type; Evidence Quality; Strength of Recommendation
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with non-SCC, and negative or unknown PD-L1 status (TPS 0%-49%), and PS 0-1?	<p>For patients with negative (< 1% or unknown) and low positive (TPS 1%-49%) PD-L1 expression, nonsquamous cell carcinoma, PS 0-1, AND are eligible for chemotherapy and pembrolizumab</p> <p>2.1. Clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed</p> <p>2.2. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab</p> <p>2.3. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel</p> <p>2.4. (Patients who have the above characteristics) AND have contraindications to/declines immunotherapy, clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based two drug combinations as outlined in the 2015 update</p> <p>2.5. (Patients with above characteristics) AND have contraindications to/declines immunotherapy AND not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer nonplatinum based two-drug therapy as outlined in the 2015 update</p> <p>2.6. For patients with low positive PD-L1 expression (TPS 1%-49%), non-SCC, PS 0-1, AND who are ineligible for or decline combination of doublet platinum ± pembrolizumab, clinicians may offer single-agent pembrolizumab</p> <p>2.7. In addition to 2020 options, for patients with negative (0%) and low positive PD-L1 expression (TPS 1%-49%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy</p>	Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with PS 2, non-SCC?	In the context of shared decision making, combination therapy, single-agent therapy, or palliative therapy alone may be used for patients in this population with PS of 2	<p>Chemotherapy—Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Weak</p> <p>Palliative care—Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong</p>
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with SCC, and high PD-L1 status (TPS ≥ 50%), and PS 0-1?	<p>For patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%) squamous cell carcinoma, PS 0-1, in the absence of contraindications to immune checkpoint inhibitor therapy</p> <p>3.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab</p> <p>3.2. Clinicians may offer pembrolizumab/carboplatin/paclitaxel or nab-paclitaxel</p> <p>3.3. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent atezolizumab</p> <p>3.4. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent cemiplimab</p> <p>3.5. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy</p>	<p>—</p> <p>Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate</p> <p>Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong</p> <p>Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong</p> <p>Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak</p>

Clinical Question	Recommendation	Type; Evidence Quality; Strength of Recommendation
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with SCC, and negative or unknown PD-L1 status (TPS 0%-49%), and PS 0-1?	<p>For patients with negative (TPS 0%, < 1%, or unknown) and/or low positive (TPS 1%-49%) PD-L1 expression and squamous cell carcinoma, in the absence of contraindications to immune checkpoint inhibitor therapies</p> <p>4.1. Clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/ (paclitaxel or nab-paclitaxel)</p> <p>4.2. (For patients who have the above characteristics) AND with contraindications to immunotherapy AND not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer standard chemotherapy with non-platinum-based two drug combinations as outlined in the 2015 update</p> <p>4.3. (For patients with contraindications to immunotherapy) AND not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer standard chemotherapy with non-platinum-based two drug combinations as outlined in the 2015 update</p> <p>4.4. Patients with low positive PD-L1 (TPS 1%-49%) AND who are ineligible for or decline combination of doublet platinum/pembrolizumab AND have contraindications to doublet chemotherapy, clinicians may offer single-agent pembrolizumab, in the absence of contraindications to immune checkpoint therapies</p> <p>4.5. In addition to 2020 recommendations 4.1-4.4, for patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1%-49%) PD-L1 expression, SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy</p>	Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC, SCC, and PS 2?	In the context of shared decision making, combination chemotherapy, single-agent therapy, or palliative therapy alone may be used for patients with the characteristics described in clinical question A3a	Chemotherapy—Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Weak Palliative care—Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong
What is the most effective therapy for patients with non-SCC who have received one prior chemotherapy regimen?	<p>5.1. For patients with non-SCC who received an immune checkpoint inhibitor and chemotherapy as first-line therapy, clinicians may offer paclitaxel plus bevacizumab in the second-line setting</p> <p>The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone. This recommendation has not changed. Age alone is not a contraindication to chemotherapy for NSCLC</p>	Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak
What is the most effective third-line therapy for patients with stage IV NSCLC and PS 0-1?	6.1. For the majority of patients with non-SCC, who received chemotherapy with or without bevacizumab and immune checkpoint inhibitor therapy (in either sequence), clinicians should offer the options of single-agent pemetrexed or docetaxel or paclitaxel plus bevacizumab in the third-line setting	Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak
Is there a role for cytotoxic therapy for patients who have received three prior regimens and good PS?	Data are not sufficient to make a recommendation for or against using cytotoxic drugs as fourth-line therapy; patients should consider experimental treatment, clinical trials, and continued best supportive (palliative) care	—

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; non-SCC, nonsquamous cell carcinoma; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-1, programmed cell death protein-1; PD-L1, programmed death ligand-1; PS, performance status; SCC, squamous cell carcinoma; TPS, tumor proportion score.

Referenzen

44. Michels S, Massuti B, Schildhaus HU, et al: Safety and efficacy of crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS): A European phase II clinical trial. J Thorac Oncol 14:1266-1276, 2019
45. 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 36: 1405-1411, 2018
46. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al: Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: A multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 20:1691-1701, 2019
47. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al: Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: Integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 21:261-270, 2020
48. Landi L, Chiari R, Tiseo M, et al: Crizotinib in MET-deregulated or ROS1-rearranged pretreated non-small cell lung cancer (METROS): A phase II, prospective, multicenter, two-arms trial. Clin Cancer Res 25:7312-7319, 2019
49. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al: Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. J Clin Oncol 35:2613-2618, 2017

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [5].

Lung cancer: diagnosis and management

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17).

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig. Die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nur durch die Verlinkung mit den jeweiligen Technology Appraisals (TAXXX) dargestellt;

Recherche/Suchzeitraum:

- NICE initially produced guidance on the diagnosis and treatment of lung cancer in February 2005, which was substantially updated and replaced in 2011 and has since been partially updated in March 2019. However pleural interventions were not included in either update, and so the recommendations below on pleural effusion date back to development of the original guideline in February 2005.
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018.

In March 2019, we reviewed the evidence and made new recommendations on:

- intrathoracic lymph node assessment
- brain imaging for people with non-small-cell lung cancer
- radical radiotherapy (including stereotactic ablative radiotherapy [SABR]) for people with non-small-cell lung cancer
- chemoradiotherapy and surgery for people with stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer
- thoracic radiotherapy and prophylactic cranial irradiation for people with small-cell lung cancer

We checked this guideline in June 2019. We found no new evidence that affects the recommendations in this guideline.

September 2022:

We have produced treatment pathways bringing together NICE recommended treatment options from this guideline and relevant technology appraisal guidance on advanced non-small-cell lung cancer (squamous and non-squamous). The treatment pathways cover the recommended treatment options at each decision point.

LoE

- trifft nicht zu

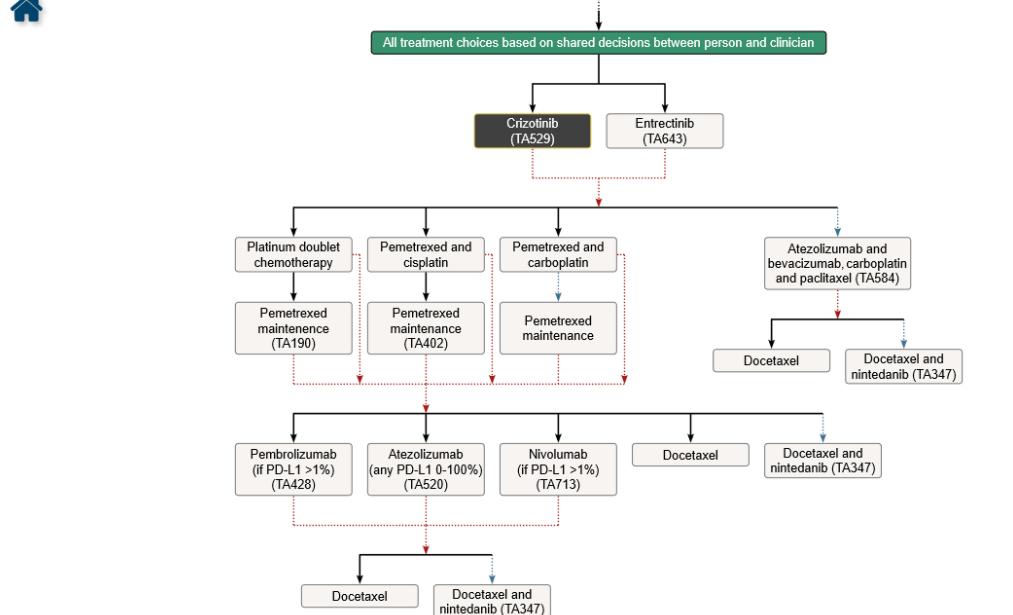
GoR

- To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.

1.8 Systemic anti-cancer therapy (SACT) for advanced non-small-cell lung

Non-squamous non-small-cell lung cancer

ROS-1 positive



Cancer Drugs Fund
 TA000
 Disease progression
 NHSE policy

NICE National Institute for
Health and Care Excellence

Non-squamous > ROS-1 positive > September 2022

Passiglia F et al., 2020 [8].

Italian Association of Medical Oncologyg (AIOM)

Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines

Zielsetzung/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.
Update einer bereits bestehenden LL

LoE / GoR

GRADE

The global quality of evidence was defined as follow:

- High (high grade of confidence in the study results): high probability that the estimated effect is similar to the true effect.
- Moderate (moderate grade of confidence in the study results): moderate probability that the estimated effect is similar to the true effect, but limited possibility that it is substantially different.
- Low (low grade of confidence in the study results): limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with high possibility that it is substantially different.
- Very low (very low grade of confidence in the study results): very limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with very high possibility that it is substantially different.

Strength of recommendation The strength of clinical recommendations is graduated on four levels according to their clinical relevance, considering the benefit/risk outcomes ratio, the quality of evidence and other additional variables (equity, acceptability, feasibility, and patients' preference):

- Strong for: The intervention should be considered as the treatment of choice (benefits are higher than risks)
- Conditional for: The intervention may be considered as treatment of choice (not sure that benefits are higher than risks)

Conditional against: The intervention should not be considered as treatment of choice, except for selected cases after discussion with the patient (not sure that benefits are higher than risks)

Empfehlung

Clinical Recommendations for the Treatment of oncogene-addicted advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ROS1</i> rearrangements, first-line therapy with crizotinib should be considered as treatment of choice.	Strong for

Clinical Recommendations for the Treatment of non oncogene-addicted advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Moderate	For patients with EGFR/ALK wild-type, advanced NSCLC and PD-L1 TPS $\geq 50\%$, first-line therapy with Pembrolizumab should be considered as treatment of choice	Strong for
Low	For patients with advanced, non-squamous NSCLC who completed 4–6 cycles of first-line chemotherapy with platinum-pemetrexed and experienced partial response or stable disease, maintenance therapy with single agent pemetrexed until disease progression or unacceptable toxicities could be considered as a treatment option.	Conditional for
Moderate	For patients with advanced NSCLC who experienced disease progression after first-line chemotherapy, immunotherapy with nivolumab, or atezolizumab, or pembrolizumab (PD-L1 TPS $\geq 1\%$), should be considered as a treatment of choice	Strong for
Very low	For patients with advanced lung adenocarcinoma who experienced disease progression after first-line chemotherapy, the combination of nintedanib plus docetaxel could be considered as a treatment option.	Conditional for

3.1.3. *ROS1*-rearranged disease

With some exceptions, ALK- and *ROS1*-driven diseases are targeted by the same inhibitors, whose administration generates unprecedented results in the peculiar population of *ROS1*-rearranged NSCLC. The relative rarity of *ROS1* rearrangements precludes the randomization of *ROS1*-positive patients in trials comparing *ROS1* inhibitors with chemotherapy and the evidence sustaining its administration in the frontline setting are driven from single-arm studies.

Crizotinib is the only inhibitor approved for the treatment of *ROS1*-positive disease, currently recommended as treatment of choice in firstline setting (Table 1). Crizotinib has been evaluated in several phase 2 trials, mainly in chemotherapy-pretreated patients (Bergethon et al., 2012; Michels et al., 2019; Wu et al., 2018c; Landi et al., 2019). The results obtained in *ROS1*-rearranged NSCLC patients included in the phase 1 PROFILE 1001 study have been recently updated (Shaw et al., 2014b; Shaw et al., 2019). ORR, median PFS e median OS were respectively 72 %, 19.3 and 51.4 months. The adoption of beyond progression strategies and the local treatment of oligoprogressive disease (Liu et al., 2018) likely contributed to these long survival outcomes, as well as the peculiar activity of pemetrexed-based regimens (Mazières et al., 2015) along with the availability of several novel-generation ALK/*ROS1* inhibitors under clinical evaluation. Among these latter, lorlatinib and repotrectinib have showed the most promising results. In *ROS1*-positive, crizotinib-pretreated patients, in the context of a phase 2 trial, lorlatinib demonstrated an ORR of 26 %, stable disease (almost invariably with disease shrinkage) 47 %, median PFS 8.5 months, while more than 50 % of patients with measurable brain metastases achieved intracranial disease response (Ou et al., 2018). Lorlatinib is not approved yet in Italy, nevertheless *ROS1*-positive patients progressing to crizotinib should be given the opportunity to receive the drug in the context of clinical trials, expanded access or compassionate use programs.

Albeit data on repotrectinib are preliminary, its successful targeting of the most frequent and recalcitrant G2032R *ROS1* resistance mutation, coupled with a potent activity against brain metastases, make it a suitable candidate (again within clinical trials, expanded access or compassionate use programs) in the sequential treatment strategy of *ROS1*-positive patients (Cho and Drilon, 2019).

Referenzen

- Bergethon, K., Shaw, A.T., Ou, S.H.I., et al., 2012. *ROS1* rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J. Clin. Oncol.* 30 (8), 863–870.
- Cho, B.C., Drilon, A., Doebele, R., et al., 2019. Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced *ROS1* fusion-positive non-small cell lung cancer (TRIDENT-1 study). *J. Clin. Oncol.* 37 (suppl) abstr 9011.
- Landi, L., Chiari, R., Tiseo, M., et al., 2019. Crizotinib in MET deregulated or *ROS1* rearranged pretreated non-small-cell lung cancer (METROS): a phase II, prospective, multicentre, two-arms trial. *Clin. Cancer Res.* 0994.2019.
- Mazières, J., Zalcman, G., Crinò, L., et al., 2015. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a *ROS1* rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J. Clin. Oncol.* 33 (9), 992–999.
- Michels, S., Massutí, B., Schilddaus, H.U., et al., 2019. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic *ROS1*-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J. Thorac. Oncol.* 14 (7), 1266–1276.

- Ou, S., Shaw, A., Riely, G., 2018. Et al. OA02.03 clinical activity of Lorlatinib in patients with ROS1+ advanced non-small cell lung Cancer: phase 2 study cohort EXP-6. *J. Thorac. Oncol.* 13 (10), S322–S323.
- Shaw, A.T., Ou, S.H., Bang, Y.J., et al., 2014a. Crizotinib in ROS1-rearranged non-smallcell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 371 (21), 1963–1971.
- Shaw, A.T., Felip, E., Bauer, T.M., et al., 2017a. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, singlearm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 18 (12), 1590–1599.
- Shaw, A.T., S-HI, O., Bang, Y.-J., et al., 2014b. Crizotinib in ROS1-Rearranged non-small- Cell lung Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 140927034510006.
- Shaw, A.T., Riely, G.J., Bang, Y.-J., et al., 2019. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann. Oncol.* <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131>.
- Wu, Y.L., Yang, J.C.H., Kim, D.W., et al., 2018c. Phase II study of crizotinib in east asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 36 (14), 1405–1411.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 17.11.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	[mh ^"Lung Neoplasms"]
3	[1-#2]
4	((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung) OR pulmon*:ti,ab,kw
5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
6	#4 AND #5
7	nsclc*:ti,ab,kw
8	{OR #3, #6-#7}
9	#8 with Cochrane Library publication date from Nov 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[majr]
2	((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab] AND cell[tiab] AND lung[tiab]
3	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta])) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw])) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw])) OR

#	Suchfrage
	(predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri*[tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND ((literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab])) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
6	((#5) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]
2	Lung Neoplasms/therapy/drug therapy
3	Medical Oncology/methods/standards
4	((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab] AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
5	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
6	lung[ti] AND #5
7	(#4 AND #5) OR #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #7

#	Suchfrage
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	((#9) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.11.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*
- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. Elliott J, Bai Z, Hsieh SC, Kelly SE, Chen L, Skidmore B, et al. ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. PLoS One 2020;15(2):e0229179.
2. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S, Brahmer JR, Ellis PM, et al. Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. J Clin Oncol 2021;39(9):1040-1091.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLm_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
5. National Institute for Health Care and Excellence (NICE). Lung cancer: diagnosis and management [online]. 09.2022. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 18.11.2022]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.
6. Owen DH, Singh N, Ismaila N, Blanchard E, Celano P, Florez N, et al. Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, version 2022.2. J Clin Oncol 2023;41(5):e10-e20.
7. Owen DH, Singh N, Ismaila N, Blanchard E, Celano P, Florez N, et al. Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline, version 2022.2. J Clin Oncol 2023;41(5):e1-e9.
8. Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F, Bertolaccini L, Del Re M, Ferrara R, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: the 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. Crit Rev Oncol Hematol 2020;146:102858.
9. Singh N, Temin S, Baker S, Jr., Blanchard E, Brahmer JR, Celano P, et al. Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline. J Clin Oncol 2022;40(28):3310-3322.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.**
PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
 - [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO