

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Repotrectinib (AUGTYRO®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

**Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 28.04.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	37

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Bewertungsrelevante Ergebnisse der Studie TRIDENT-1 für die Ableitung des Zusatznutzens von Repotrectinib für TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion .....	17
Tabelle 1-8: Bewertungsrelevante Ergebnisse der Studie TRIDENT-1 für die Ableitung des Zusatznutzens von Repotrectinib für TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC .....	21
Tabelle 1-9: Ergebnisse des naiven Vergleichs und MAIC zwischen Repotrectinib und Crizotinib für TKI-naive Patienten basierend auf TRIDENT-1 und POMEA.....	22
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	34
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	35

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMS	Bristol Myers Squibb
BSC	Best Supportive Care
CE	Europäische Konformitätszeichen (Conformité Européenne)
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module
EORTC QLQ-LC13	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IC-DOR	Intrakranielle Dauer des Ansprechens (Intracranial Duration of Response)
IC-ORR	Intrakranielle objektive Ansprechrate (Intracranial Objective Response Rate)
IC-PFS	Intrakranielles progressionsfreies Überleben (Intracranial Progression-Free Survival)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification
IVD	In-vitro-Diagnostikum
KI	Konfidenzintervall
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
OR	Odds Ratio

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PS	Performance Status
PZN	Pharmazentralnummer
ROS1	c-Ros Onkogen 1
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	Versus
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
<b>Anschrift:</b>	Arnulfstraße 29 D – 80636 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
<b>Anschrift:</b>	Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irland

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Repotrectinib
<b>Handelsname:</b>	AUGTYRO®
<b>ATC-Code:</b>	L01EX28
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	46291
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	19236840, 19236857, 19236863, 19236886
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<i>Anwendungsgebiet A:</i> C00 - C80 Bösartige Neubildungen <sup>(1)</sup> (ohne C44) <i>Anwendungsgebiet B:</i> C33 Bösartige Neubildung der Trachea; C34 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
<b>Alpha-ID</b>	<i>Anwendungsgebiet A:</i> I18831, I84686, I29931, I29997, I3379, I106466, I18282, I19178, I30179, I102638, I110605, I110607, I15482, I30328, I16027, I85035, I20619, I30423, I111238, I19323 <i>Anwendungsgebiet B:</i> I107749; I24593, I30011, I30013, I30019, I30022, I105747
ASK = Arzneistoffkatalog; ATC-Code = Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification; PZN = Pharmazentralnummer	
(1) solide Tumoren	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
AUGTYRO ist als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren indiziert, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben oder</li> <li>▪ die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)<sup>b</sup></li> </ul>	13.01.2025	A
AUGTYRO ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert.	13.01.2025	B
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf die in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs der Abschnitte nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu AUGTYRO<sup>®</sup> zu entnehmen.</p> <p>NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); NTRK = Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ROS1 = c-Ros Onkogen 1</p>		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Nicht zutreffend.	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion <i>TKI-naive Patientengruppe<sup>(1)</sup></i>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Larotrectinib und Entrectinib
A	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion <i>TKI-vorbehandelte Patientengruppe<sup>(2)</sup></i>	<p><b>Ausgenommen NSCLC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Best Supportive Care (BSC)</li> </ul> <p><b>Patienten mit NSCLC</b></p> <p><i>Patienten mit PD-L1-Expression <math>\geq 50\%</math></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab<sup>(3)</sup></li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atezolizumab<sup>(3)</sup></li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)<sup>(4)</sup></li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)<sup>(4)</sup></li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)<sup>(4)</sup></li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
		<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)<sup>(4)</sup></li> </ul> <p><i>Patienten mit PD-L1-Expression &lt; 50 %</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 10</math> % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen bzw. mit ECOG PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)<sup>(3)</sup></li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)<sup>(4)</sup></li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)<sup>(4)</sup></li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)<sup>(4)</sup></li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)<sup>(4)</sup></li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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 Patienten mit ECOG PS 2)<sup>(5)</sup></li> </ul> <p>oder</p>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit ECOG PS 2)<sup>(5)</sup></li> </ul>
B	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) <i>TKI-naive Patientengruppe</i> <sup>(6)</sup>	Crizotinib
B	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) <i>TKI-vorbehandelte Patientengruppe</i> <sup>(7)</sup>	<p><i>Patienten mit PD-L1-Expression <math>\geq 50</math> %</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab<sup>(3)</sup></li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atezolizumab<sup>(3)</sup></li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)<sup>(4)</sup></li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)<sup>(4)</sup></li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)<sup>(4)</sup></li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)<sup>(4)</sup></li> </ul> <p><i>Patienten mit PD-L1-Expression <math>&lt; 50</math> %</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 10</math> % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen bzw. mit ECOG PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)<sup>(3)</sup></li> </ul> <p>oder</p>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)<sup>(4)</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)<sup>(4)</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)<sup>(4)</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)<sup>(4)</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ 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 Patienten mit ECOG PS 2)<sup>(5)</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit ECOG PS 2)<sup>(5)</sup></li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p><u>Anmerkung BMS:</u> Für Anwendungsgebiet A wurde die ZVT für das zum damaligen Zeitpunkt geplante Anwendungsgebiet vom G-BA bestimmt (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2). Insbesondere aufgrund der Konkretisierung des Anwendungsgebiets im Verlauf des Zulassungsverfahrens ergibt sich aus Sicht von BMS die hier dargestellte, angepasste ZVT.</p> <p>Für Anwendungsgebiet B entspricht die ZVT der vom G-BA im Jahr 2023 festgesetzten ZVT mit folgender Ausnahme: Bei Patienten mit ECOG PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind, stellt aus Sicht von BMS Atezolizumab anstatt einer Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin die ZVT dar, da der G-BA am 20. März 2025 einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Gemcitabin oder Vinorelbin für diese Patienten feststellte.</p> <p>BMS = Bristol Myers Squibb; BSC = Best Supportive Care; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); NTRK = Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PS = Performance Status; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Patienten, die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind.</li> <li>(2) Patienten, die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben.</li> <li>(3) Immuntherapie als Monotherapie.</li> <li>(4) Immunchemotherapie</li> <li>(5) Chemotherapie</li> <li>(6) Patienten, die bisher keinen ROS1-TKI erhalten haben.</li> <li>(7) Patienten, die zuvor einen ROS1-TKI erhalten haben.</li> </ol>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

### **A Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion**

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) fand am 14. April 2023 statt (Vorgangsnummer 2023-B-019). Dabei wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das zum damaligen Zeitpunkt geplante Anwendungsgebiet vom G-BA bestimmt (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2). Insbesondere aufgrund der Konkretisierung des Anwendungsgebiets im Verlauf des Zulassungsverfahrens ergeben sich aus Sicht von BMS nachfolgende Änderungen der ZVT.

„Fortgeschritten“ als Oberbegriff umfasst lt. European Medicines Agency (EMA) „metastasiert oder fortgeschritten und nicht resezierbar“. Daher ist die chirurgische Resektion aus Sicht von BMS für beide Patientengruppen nicht mehr Teil der ZVT.

***TKI-naive Patientengruppe***

Durch die Konkretisierung im finalen Anwendungsgebiet bzgl. der Tyrosinkinase-Inhibitor-(TKI-)naiven Patienten („bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind“) kommen als ZVT nur Therapien mit vergleichbarem medizinischen Nutzen in Frage, und zwar die neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase-(NTRK-)Inhibitoren Larotrectinib oder Entrectinib. Bei diesen Patienten ist BSC somit noch nicht angezeigt. Demnach ergibt sich aus Sicht von BMS für die TKI-naive Patientengruppe als ZVT ausschließlich eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Larotrectinib oder Entrectinib.

***TKI-vorbehandelte Patientengruppe: Ausgenommen NSCLC***

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“. Dazu gehören nach Ansicht von BMS auch antineoplastische Therapien zur Symptomkontrolle.

***TKI-vorbehandelte Patientengruppe: Patienten mit NSCLC***

Aus Sicht von BMS stehen beim NSCLC für TKI-vorbehandelte Patienten konkrete S3-Leitlinienempfehlungen zur Verfügung, welche eine Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie analog zu c-Ros Onkogen 1-(ROS1-)TKI-vorbehandelten Patienten als ZVT für diese Patienten begründen und BSC ausschließen.

**B Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)**

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Frage der ZVT fand am 14. April 2023 statt (Vorgangsnummer 2023-B-018). Die in Tabelle 1-6 dargestellte ZVT entspricht der vom G-BA im Jahr 2023 festgesetzten ZVT mit folgender Ausnahme: Bei Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind, stellt aus Sicht von BMS Atezolizumab anstatt einer Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin die ZVT dar, da der G-BA am 20. März 2025 einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Gemcitabin oder Vinorelbin für diese Patienten feststellte basierend auf Vorteilen beim Gesamtüberleben und bei den schweren UE.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Bewertung basiert für beide Anwendungsgebiete auf der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie TRIDENT-1 als best-verfügbare Evidenz.

#### A Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion

Alle bewertungsrelevanten Studienergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 1-7 zusammengefasst.

Tabelle 1-7: Bewertungsrelevante Ergebnisse der Studie TRIDENT-1 für die Ableitung des Zusatznutzens von Repotrectinib für TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion

Endpunkt	TKI-naive Patienten (N = 57)	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 83)
<b>Mortalität</b>		
<i>Gesamtüberleben (OS)</i>		
Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	55,59 (25,56; N.A.)	18,56 (11,60; 25,26)
24-Monats-Überlebensrate in % (95 %-KI)	69 (55; 83)	36 (21; 52)
<b>Morbidität</b>		
<i>Tumoransprechen<sup>(1)</sup></i>		
Objektive Ansprechrate (ORR) in % (95 %-KI)	60,0 (45,2; 73,6)	48,5 (36,0; 61,1)
Mediane Dauer des Ansprechens (DOR) in Monaten (95 %-KI)	N.A.	9,95 (7,36; 12,98)
Intrakranielle objektive Ansprechrate (IC-ORR) <sup>(2)</sup> in % (95 %-KI)	66,7 (9,4; 99,2)	66,7 (22,3; 95,7)
Mediane Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR) <sup>(2)</sup> in Monaten (95 %-KI)	N.A.	6,55 (5,45; N.A.)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	TKI-naive Patienten (N = 57)	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 83)
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>(1)</sup></b>		
Medianes PFS in Monaten (95 %-KI)	30,26 (14,75; N.A.)	7,36 (4,50; 9,73)
24-Monats-PFS in % (95 %-KI)	58 (42; 74)	13 (2; 24)
Medianes intrakranielles progressionsfreies Überleben (IC- PFS) <sup>(2)</sup> in Monaten (95 %-KI)	N.A.	8,20 (1,91; 9,23)
<b>Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30</b>		
Änderung gegenüber Studienbeginn über die Zeit	Alle Skalen ausgenommen Obstipation: Stabilisierung	Schmerzen: Verbesserung; Übrige Skalen: Stabilisierung
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30</b>		
Änderung gegenüber Studienbeginn über die Zeit	Alle Skalen: Stabilisierung	Alle Skalen: Stabilisierung
<b>Verträglichkeit</b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>		
Jegliche UE, n (%)	57 (100,0)	82 (98,8)
Schwere UE, n (%)	35 (61,4)	45 (54,2)
Schwerwiegende UE, n (%)	26 (45,6)	29 (34,9)
Zum Therapieabbruch führende UE, n (%)	8 (14,0)	5 (6,0)
<p>DOR = Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; FAS = Full Analysis Set; IC-DOR = Intrakranielle Dauer des Ansprechens (Intracranial Duration of Response); IC-ORR = Intrakranielle objektive Ansprechrates (Intracranial Objective Response Rate); IC-PFS = Intrakranielles progressionsfreies Überleben (Intracranial Progression-Free Survival); KI = Konfidenzintervall; N.A. = Nicht erreicht; ORR = Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor; UE = Unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Berechnet auf der FAS-Population (N = 50 bzw. N = 66).</p> <p>(2) Die Ergebnisse basieren auf wenigen Patienten (mit Ereignis).</p>		

**Mortalität**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrug die **mediane Überlebenszeit** unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 55,59 Monate (95 %-KI: 25,56; N.A.) und die **24-Monats-Überlebensrate** betrug 69 % (95 %-KI: 55 %; 83 %) (Tabelle 1-7).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei den TKI-vorbehandelten Patienten betrug die mediane Überlebenszeit 18,56 Monate (95 %-KI: 11,60; 25,26) und die **24-Monats-Überlebensrate** 36 % (95 %-KI: 21 %; 52 %) (Tabelle 1-7).

### **Morbidität**

#### *Progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens*

Die **mediane progressionsfreie Überlebenszeit (PFS)** betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 30,26 Monate (95 %-KI: 14,75; N.A.), und die **24-Monats-PFS-Rate** betrug 58 % (95 %-KI: 42 %; 74 %) (Tabelle 1-7).

Entsprechend betrug die **mediane progressionsfreie Überlebenszeit** bei den TKI-vorbehandelten Patienten 7,36 Monate (95 %-KI: 4,50; 9,73) (Tabelle 1-7). Das oben beschriebene vorteilhafte progressionsfreie Überleben unter Repotrectinib geht mit einem klinisch bedeutsamen Ansprechen auf die Therapie einher. So betrug die **objektive Ansprechrate (ORR)** unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 60,0 % (95 %-KI: 45,2 %; 73,6 %) und 48,5 % (95 %-KI: 36,0 %; 61,16 %) in der TKI-vorbehandelten Population. Die **mediane Dauer des Ansprechens (DOR)** in der TKI-vorbehandelten Population betrug 9,95 Monate (95 %-KI: 7,36; 12,98), wohingegen sie in der TKI-naiven Population noch nicht erreicht wurde (Tabelle 1-7).

Auch bei Vorliegen von Hirnmetastasen zeigt Repotrectinib eine gute Wirksamkeit in beiden Patientenpopulationen. Das **mediane intrakranielle progressionsfreie Überleben (IC-PFS)** wurde unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten noch nicht erreicht. Bei den TKI-vorbehandelten Patienten betrug es 8,20 Monate (95 %-KI: 1,91; 9,23). Die **intrakranielle objektive Ansprechrate (IC-ORR)** betrug bei den TKI-naiven Patienten 66,7 % (95 %-KI: 9,4 %; 99,2 %) und bei den TKI-vorbehandelten Patienten ebenfalls 66,7 % (95 %-KI: 22,3 %; 95,7 %). Die **mediane Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR)** betrug 6,55 Monate (95 %-KI: 5,45; N.A.) in der TKI-vorbehandelten Population, wohingegen sie in der TKI-naiven Population noch nicht erreicht wurde (Tabelle 1-7).

#### *Symptomatik*

Für TKI-naive Patienten blieb die Symptomatik in TRIDENT-1 unter Repotrectinib bei allen Skalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module (EORTC QLQ-C30) ausgenommen Obstipation insgesamt stabil.

Für TKI-vorbehandelte Patienten verbesserten sich die Schmerzen gemäß EORTC QLQ-C30 über die Zeit. Bei den übrigen Skalen des EORTC QLQ-C30 blieb die Symptomatik der TKI-vorbehandelten Patienten insgesamt stabil.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus gemäß EORTC QLQ-C30 blieben unter Repotrectinib in TRIDENT-1 in beiden Patientenpopulationen insgesamt stabil.

### ***Verträglichkeit***

Der Anteil der Patienten mit UE unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei TKI-naiven bzw. TKI-vorbehandelten Patienten war wie folgt: schwere UE 61,4 % bzw. 54,2 %, schwerwiegende UE 45,6 % bzw. 34,9 % und zum Therapieabbruch führende UE 14,0 % bzw. 6,0 % (Tabelle 1-7). Die auch unter Repotrectinib auftretenden unspezifischen Störungen des zentralen Nervensystems (ZNS) sind auch bei anderen NTRK-TKI als unerwünschte Ereignisse bekannt. Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Repotrectinib gut charakterisiert und beherrschbar. Dieses wird auch in der S3-Leitlinie zu NSCLC bestätigt: „Repotrectinib ist insgesamt gut verträglich“.

### ***Tumoragnostische Wirksamkeit und Verträglichkeit***

Die Ergebnisse in allen näher dargestellten Tumorentitäten (NSCLC, Weichgewebssarkome, Schilddrüsenkarzinome und Speicheldrüsenkarzinome) unterstreichen in ihrer Gesamtschau die entitätsübergreifende Wirksamkeit und Verträglichkeit von Repotrectinib.

### ***Fazit***

Repotrectinib zeigt im Anwendungsgebiet in der TKI-naiven und -vorbehandelten Patientenpopulation ein sehr gutes (tumoragnostisches) Gesamtwirksamkeits- und -sicherheitsprofil. Dies gilt auch für Patienten mit Hochrisikofaktoren und ungünstiger Prognose (z.B. bei vorliegenden Hirnmetastasen). Insbesondere ist ein langanhaltendes, tiefes Ansprechen und ein bedeutsames progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben zu beobachten. Gleichzeitig stabilisiert Repotrectinib die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität und verringert das Risiko für Resistenzmutationen. Darüber hinaus weist Repotrectinib gemäß den im Dossier gezeigten Analysen ein bedeutsames intrakranielles Wirksamkeitsprofil auf.

Insbesondere beurteilt die EMA das Tumoransprechen bei TKI-naiven Patienten unter Repotrectinib als vergleichbar mit demjenigen unter den bereits in dieser Indikation zugelassenen Wirkstoffen Larotrectinib und Entrectinib. Gemäß den vorgelegten Daten erfüllt Repotrectinib den therapeutischen Bedarf mindestens in einem vergleichbaren Ausmaß wie Larotrectinib und Entrectinib.

In der TKI-vorbehandelten Patientengruppe ausgenommen NSCLC sind das Ansprechen auf die Therapie und das bedeutsame progressionsfreie Überleben sowie Gesamtüberleben bemerkenswert, da im Rahmen von BSC Ergebnisse in diesem Ausmaß nicht zu erwarten sind.

Insgesamt zeigt die zielgerichtete Behandlung mit Repotrectinib einen klinisch relevanten Nutzen sowohl bei der TKI-naiven als auch bei der TKI-vorbehandelten Population. Aufgrund der Besonderheiten im vorliegenden tumoragnostischen Anwendungsgebiet **verzichtet BMS auf die formale Ableitung eines Zusatznutzens** auf Basis der bewertungsrelevanten Studie TRIDENT-1.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**B Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)**

Die bewertungsrelevanten Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 1-8 zusammengefasst.

Tabelle 1-8: Bewertungsrelevante Ergebnisse der Studie TRIDENT-1 für die Ableitung des Zusatznutzens von Repotrectinib für TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC

Endpunkt	TKI-naive Patienten (N = 116)	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 106)
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>		
Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	44,42 (37,32; N.A.)	25,13 (17,77; N.A.)
24-Monats-Überlebensrate in % (95 %-KI)	72 (63; 82)	52 (41; 64)
<b>Morbidität</b>		
<b>Tumoransprechen<sup>(1)</sup></b>		
Objektive Ansprechrate (ORR) in % (95 %-KI)	75,7 (66,8; 83,2)	49,1 (39,2; 59,0)
Mediane Dauer des Ansprechens (DOR) in Monaten (95 %-KI)	33,61 (25,46; N.A.)	14,75 (7,56; 23,33)
Intrakranielle objektive Ansprechrate (IC-ORR) in % (95 %-KI)	84,6 (54,6; 98,1)	43,5 (23,2; 65,5)
Mediane Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR) in Monaten (95 %-KI)	27,83 (22,54; N.A.)	18,43 (17,54; N.A.)
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>(1)</sup></b>		
Medianes PFS in Monaten (95 %-KI)	27,40 (19,55; 37,32)	9,23 (7,29; 11,01)
24-Monats-PFS in % (95 %-KI)	54 (43; 64)	24 (14; 34)
Medianes intrakranielles progressionsfreies Überleben (IC- PFS) in Monaten (95 %-KI)	29,63 (24,71; N.A.)	6,34 (3,45; 19,35)
<b>Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30</b>		
Änderung gegenüber Studienbeginn über die Zeit	Alle Skalen ausgenommen Obstipation: Stabilisierung	Alle Skalen: Stabilisierung
<b>Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13</b>		
Änderung gegenüber Studienbeginn über die Zeit	Husten: Verbesserung; Übrige Skalen: Stabilisierung	Husten, sonstige Schmerzen: Verbesserung; Übrige Skalen: Stabilisierung

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	TKI-naive Patienten (N = 116)	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 106)
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30</i>		
Änderung gegenüber Studienbeginn über die Zeit	Alle Skalen: Stabilisierung	Alle Skalen: Stabilisierung
<b>Verträglichkeit</b>		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i>		
Jegliche UE, n (%)	116 (100,0)	104 (98,1)
Schwere UE, n (%)	74 (63,8)	51 (48,1)
Schwerwiegende UE, n (%)	51 (44,0)	37 (34,9)
Zum Therapieabbruch führende UE, n (%)	17 (14,7)	12 (11,3)
DOR = Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EORTC QLQ-LC13 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; FAS = Full Analysis Set; IC-DOR = Intrakranielle Dauer des Ansprechens (Intracranial Duration of Response); IC-ORR = Intrakranielle objektive Ansprechrate (Intracranial Objective Response Rate); IC-PFS = Intrakranielles progressionsfreies Überleben (Intracranial Progression-Free Survival); KI = Konfidenzintervall; N.A. = Nicht erreicht; ORR = Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor; UE = Unerwünschtes Ereignis		
(1) Berechnet auf der FAS-Population (N = 115 bzw. N = 106)		

### Zusatznutzen von Repotrectinib für ROS1-TKI-naive Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC

Zum Vergleich gegenüber der ZVT Crizotinib wird ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC) für die Endpunkte Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate und progressionsfreies Überleben herangezogen (siehe Tabelle 1-9).

Tabelle 1-9: Ergebnisse des naiven Vergleichs und MAIC zwischen Repotrectinib und Crizotinib für TKI-naive Patienten basierend auf TRIDENT-1 und POMEA

Endpunkt	Crizotinib in POMEA <sup>(1)</sup> (N = 273)	Naiver Vergleich (Repotrectinib vs. Crizotinib)	MAIC (Repotrectinib vs. Crizotinib) <sup>(2)</sup>
<b>Mortalität</b>			
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	Medianes OS in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) <sup>(3)</sup>	
	37,1 (30,5; 51,9)	0,64 (0,41; 1,00)	0,58 (0,36; 0,92)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Crizotinib in POMEA <sup>(1)</sup> (N = 273)	Naiver Vergleich (Repotrectinib vs. Crizotinib)	MAIC (Repotrectinib vs. Crizotinib) <sup>(2)</sup>
<b>Morbidität</b>			
<b><i>Tumorsprechen</i></b>			
<i>Objektive Ansprechrates (ORR)</i>	ORR (95 %-KI) <sup>(4)</sup>	OR (95 %-KI)	
	71 (65; 76)	1,56 (0,83; 2,91)	1,48 (0,76; 2,87)
<i>Dauer des Ansprechens (DOR)</i>	Mediane DOR in Monaten (95 %-KI)	N.A.	
	19,0 (8,3; N.A.) – 24,7 (15,2; 45,3) <sup>(5)</sup>		
<b><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></b>	Medianes PFS in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) <sup>(3)</sup>	
	14,6 (12,8; 18,5)	0,50 (0,34; 0,74)	0,44 (0,29; 0,67)
<p>CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); DOR = Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MAIC = Matching-Adjusted Indirect Comparison; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); OR = Odds Ratio; ORR = Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); ROS1 = c-Ros Onkogen 1; vs. = Versus</p> <p>(1) Gepoolte Analyse der Studien PROFILE 1001, OO-1201, METROS, EUCROSS, AcSé zur Behandlung von Patienten mit ROS1-positivem NSCLC mit Crizotinib.  (2) Gemäß MAIC-Hauptanalyse.  (3) Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind im separaten Anhang 4-G zu finden.  (4) Objektive Ansprechrates (ORR) ermittelt aus kompletten (CR) und partiellem Ansprechen (PR).  (5) Für die Studie AcSé lagen keine Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens vor; daher wird für die Dauer des Ansprechens die Spanne der Studien EUCROSS, PROFILE 1001, OO-1201 und METROS dargestellt.</p>			

***Mortalität***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrug die **mediane Überlebenszeit** unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 44,42 Monate (95 %-KI: 37,32; N.A.), und die **24-Monats-Überlebensrate** betrug 72 % (95 %-KI: 63 %; 82 %) (Tabelle 1-8). Damit war die mediane Überlebenszeit unter Repotrectinib länger als unter Crizotinib mit 37,1 Monaten (95 %-KI: 30,5; 51,9) in der gepoolten POMEA-Population (Tabelle 1-9).

Der naive Vergleich gemäß Tabelle 1-9 zeigte einen numerischen Vorteil im Gesamtüberleben von Repotrectinib gegenüber Crizotinib (HR (95 %-KI): 0,64 (0,41; 1,00)). Der dazugehörige MAIC zeigte einen signifikanten Effekt (HR (95 %-KI): 0,58 (0,36; 0,92)).

## **Morbidität**

### *Progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens*

Die **mediane progressionsfreie Überlebenszeit** betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 27,40 Monate (95 %-KI: 19,55; 37,32), und die **24-Monats-PFS-Rate** betrug 54 % (95 %-KI: 43 %; 64 %) (Tabelle 1-8). Damit war die **mediane progressionsfreie Überlebenszeit** unter Repotrectinib deutlich länger als unter Crizotinib mit 14,6 Monaten (95 %-KI: 12,8; 18,5) in der gepoolten POMEA-Population (Tabelle 1-9).

Sowohl beim naiven Vergleich gemäß Tabelle 1-9 als auch beim MAIC zeigte sich im **progressionsfreien Überleben** ein statistisch signifikanter Vorteil von Repotrectinib gegenüber Crizotinib (HR (95 %-KI) = 0,50 (0,34; 0,74) bzw. 0,44 (0,29; 0,67)).

Das oben beschriebene vorteilhafte progressionsfreie Überleben unter Repotrectinib geht mit einem klinisch bedeutsamen Ansprechen auf die Therapie einher. So betrug die **objektive Ansprechrate (ORR)** unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 75,7 % (95 %-KI: 66,8 %; 83,2 %) (Tabelle 1-8). Damit war die ORR unter Repotrectinib höher als unter Crizotinib mit 71 % (95 %-KI: 65, %; 76 %) in der gepoolten POMEA-Population (Tabelle 1-9).

Sowohl beim naiven Vergleich gemäß Tabelle 1-9 als auch beim MAIC zeigte sich in der objektiven Ansprechrate ein numerischer Vorteil von Repotrectinib gegenüber Crizotinib (OR (95 %-KI) = 1,56 (0,83; 2,91) bzw. 1,48 (0,76; 2,87)).

Die **mediane Dauer des Ansprechens (DOR)** unter Repotrectinib betrug 33,61 Monate (95 %-KI: 25,46; N.A.) (Tabelle 1-8), was eine deutliche Verbesserung gegenüber Crizotinib darstellt (Tabelle 1-9).

Auch bei Vorliegen von **Hirnmetastasen** zeigt Repotrectinib eine gute Wirksamkeit. Das **mediane intrakranielle progressionsfreie Überleben (IC-PFS)** betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 29,63 Monate (95 %-KI: 24,71; N.A.), die **intrakranielle objektive Ansprechrate (IC-ORR)** betrug 84,6 % (95 %-KI: 54,6 %; 98,1 %), und die **mediane Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR)** betrug 27,83 Monate (95 %-KI: 22,54; N.A.) (Tabelle 1-8). Außerdem kann Repotrectinib die Entwicklung neuer Hirnmetastasen auch bei Patienten ohne Hirnmetastasen verhindern bzw. verzögern (IC-PFS-Auswertung bei Patienten ohne Hirnmetastasen: 24-Monatsrate: 86 %. Hingegen weist Crizotinib eine begrenzte Fähigkeit auf, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Dies geht in der Regel mit einer hohen Inzidenz neuer Hirnmetastasen während der Behandlung einher.

### *Symptomatik*

Für TKI-naive Patienten blieb die Symptomatik in TRIDENT-1 unter Repotrectinib bei allen Skalen des EORTC QLQ-C30 ausgenommen Obstipation insgesamt stabil.

Weiter verbesserte sich unter Repotrectinib der Husten gemäß European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (EORTC

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

QLQ-LC13) über die Zeit. Bei den übrigen Skalen des EORTC QLQ-LC13 blieb die Symptomatik der TKI-naiven Patienten insgesamt stabil.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus gemäß EORTC QLQ-C30 blieben unter Repotrectinib in der Studie TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten insgesamt stabil.

### ***Verträglichkeit***

Der Anteil der TKI-naiven Patienten mit UE unter Repotrectinib in TRIDENT-1 war wie folgt: schwere UE 63,8 %, schwerwiegende UE 44,0 % und zum Therapieabbruch führende UE 14,7 % (Tabelle 1-8). Die auch unter Repotrectinib auftretenden unspezifischen Störungen des ZNS sind auch bei anderen ROS1-TKI als unerwünschte Ereignisse bekannt. Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Repotrectinib gut charakterisiert und beherrschbar. Dies wird auch in der S3-Leitlinie bestätigt: „Repotrectinib ist insgesamt gut verträglich“.

## **Zusatznutzen von Repotrectinib für ROS1-TKI-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC**

### ***Mortalität***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrug die **mediane Überlebenszeit** unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-vorbehandelten Patienten 25,13 Monate (95 %-KI: 17,77; N.A.), und die **24-Monats-Überlebensrate** betrug 52 % (95 %-KI: 41 %; 64 %) (Tabelle 1-8).

### ***Morbidität***

#### *Progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrage, Dauer des Ansprechens*

Die **mediane progressionsfreie Überlebenszeit** betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-vorbehandelten Patienten 9,23 Monate (95 %-KI: 7,29; 11,01), und die **24-Monats-PFS-Rate** betrug 24 % (95 %-KI: 14 %; 34 %) (Tabelle 1-8).

Das oben beschriebene vorteilhafte progressionsfreie Überleben unter Repotrectinib geht mit einem klinisch bedeutsamen Ansprechen auf die Therapie einher. So sprach fast die Hälfte aller TKI-vorbehandelten Patienten in TRIDENT-1 auf die Therapie mit Repotrectinib an [**objektive Ansprechrage (ORR)** 49,1 % (95 %-KI: 39,2 %; 59,0 %)], und dieses Ansprechen hielt rund 15 Monate lang an [**mediane Dauer des Ansprechens (DOR)** 14,75 Monate (95 %-KI: 7,56; 23,33)] (Tabelle 1-8).

Auch bei Vorliegen von Hirnmetastasen zeigt Repotrectinib eine gute Wirksamkeit. Das **mediane intrakranielle progressionsfreie Überleben (IC-PFS)** betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-vorbehandelten Patienten 6,43 Monate (95 %-KI: 3,45; 19,35), die **intrakranielle objektive Ansprechrage (IC-ORR)** betrug 43,5 % (95 %-KI: 23,2 %; 65,5 %), und die **mediane Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR)** betrug 18,43 Monate (95 %-KI: 17,54; N.A.) (Tabelle 1-8). Außerdem kann Repotrectinib die Entwicklung neuer Hirnmetastasen auch bei Patienten ohne Hirnmetastasen verhindern bzw. verzögern (IC-PFS-

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Auswertung bei Patienten ohne Hirnmetastasen: 12-Monatsrate bei TKI-vorbehandelten Patienten: 82 %).

***Symptomatik***

Die Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 blieb bei allen Skalen unter Repotrectinib in der Studie TRIDENT-1 bei den TKI-vorbehandelten Patienten insgesamt stabil.

Für TKI-vorbehandelte Patienten verbesserten sich in der Studie TRIDENT-1 unter Repotrectinib ihr Husten und ihre sonstigen Schmerzen gemäß EORTC QLQ-LC13 über die Zeit. Bei den übrigen Skalen des EORTC QLQ-LC13 blieb die Symptomatik der TKI-vorbehandelten Patienten insgesamt stabil.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus gemäß EORTC QLQ-C30 blieben unter Repotrectinib in der Studie TRIDENT-1 bei den TKI-vorbehandelten Patienten insgesamt stabil.

***Verträglichkeit***

Der Anteil der TKI-vorbehandelten Patienten mit UE unter Repotrectinib in TRIDENT-1 war wie folgt: schwere UE 48,1 %, schwerwiegende UE 34,9 % und zum Therapieabbruch führende UE 11,3 % (Tabelle 1-8). Die auch unter Repotrectinib auftretenden unspezifischen Störungen des ZNS sind auch bei anderen ROS1-TKI als unerwünschte Ereignisse bekannt. Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Repotrectinib gut charakterisiert und beherrschbar. Dieses wird auch in der S3-Leitlinie bestätigt: „Repotrectinib ist insgesamt gut verträglich“.

***Ergebnisse bei stärker vorbehandelten Patienten***

Die im vorliegenden Dossier gezeigten klinisch bedeutsamen Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit bei den TKI-vorbehandelten Patienten werden unterstützt durch die klinisch bedeutsamen Ergebnisse bei stärker vorbehandelten Patienten, z.B. bei Patienten mit einer Vorbehandlung mit einem ROS1-TKI und platinbasierter Chemotherapie bzw. Patienten mit einer Vorbehandlung mit zwei ROS1-TKI (ohne Chemotherapie).

***Fazit***

Repotrectinib zeigt im Anwendungsgebiet in der TKI-vorbehandelten Population ein sehr gutes Gesamtwirksamkeits- und -sicherheitsprofil. Dies gilt auch für Patienten mit Hochrisikofaktoren und ungünstiger Prognose (z.B. bei vorliegenden Hirnmetastasen und Resistenzmutationen wie G2032R). Insbesondere ist ein langanhaltendes, tiefes Ansprechen und ein bedeutsames progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben zu beobachten. Gleichzeitig stabilisiert Repotrectinib die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität und verringert das Risiko für Resistenzmutationen. Darüber hinaus weist Repotrectinib gemäß den im Dossier gezeigten Analysen ein bedeutsames intrakranielles Wirksamkeitsprofil auf.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Repotrectinib liegen – im Gegensatz zur der vom G-BA festgelegten ZVT in Form von nicht zielgerichteten Therapieoptionen (d.h. platinbasierte Chemotherapien, Immuncheckpoint-Inhibitoren oder Chemoimmuntherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1.1)) – erstmals Ergebnisse für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientenpopulation vor.

Insgesamt zeigt die zielgerichtete Behandlung mit Repotrectinib einen klinisch relevanten Nutzen bei der TKI-vorbehandelten Population. Dennoch **verzichtet BMS auf die formale Ableitung eines Zusatznutzens** auf Basis der bewertungsrelevanten Studie TRIDENT-1.

*Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion	
	▪ TKI-naive Patientengruppe	nein
	▪ TKI-vorbehandelte Patientengruppe: Ausgenommen NSCLC	nein
	▪ TKI-vorbehandelte Patientengruppe: Patienten mit NSCLC	nein
B	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC	
	▪ TKI-naive Patientengruppe	ja
	▪ TKI-vorbehandelte Patientengruppe	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); NTRK = Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

**B Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) – TKI-naive Patientengruppe**

Repotrectinib zeigt im Anwendungsgebiet in der TKI-naiven Population ein sehr gutes Gesamtwirksamkeits- und -sicherheitsprofil. Dies gilt auch für Patienten mit Hochrisikofaktoren und ungünstiger Prognose (z.B. bei vorliegenden Hirnmetastasen). Insbesondere ist ein langanhaltendes, tiefes Ansprechen und ein bedeutsames progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben zu beobachten. Gleichzeitig stabilisiert Repotrectinib die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Darüber hinaus weist die im Dossier beschriebene Evidenz darauf hin, dass Repotrectinib gegenüber der ZVT Crizotinib

- mit einer mindestens vergleichbaren Ansprechrate einhergeht,
- das Risiko für Resistenzmutationen deutlich reduziert,
- das intrakranielle Wirksamkeitsprofil bedeutsam verbessert, sowie
- das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben signifikant, und die Dauer des Ansprechens deutlich verlängert.

Insgesamt zeigt Repotrectinib auf Basis der vorliegenden, best-verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung sowie der Limitationen von indirekten Vergleichen ohne Brückenkomparator einen Vorteil gegenüber der ZVT Crizotinib. Daher leitet BMS einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Repotrectinib gegenüber der ZVT für die ROS1-TKI-naive Patientengruppe ab.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### **A Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion**

Die Zielpopulation für Repotrectinib umfasst sowohl TKI-naive als auch TKI-vorbehandelte Patienten und wird durch das Vorliegen einer NTRK-Genfusion definiert. Es handelt sich somit um ein tumoragnostisches Anwendungsgebiet.

Basierend auf den Zulassungsstudien für Repotrectinib, Larotrectinib und Entrectinib machen die vier häufigsten Tumorentitäten (NSCLC, Weichgewebssarkome, Schilddrüsenkarzinome und Speicheldrüsenkarzinome) rund 60 bis 70 % an allen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet aus.

„Fortgeschritten“ als Oberbegriff umfasst lt. EMA „metastasiert oder fortgeschritten und nicht resezierbar“.

Der Therapieansatz von Repotrectinib ist in der Regel palliativ.

### **B Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)**

Die Zielpopulation für Repotrectinib umfasst sowohl TKI-naive als auch TKI-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC.

„Fortgeschritten“ als Oberbegriff umfasst sowohl metastasierte als auch fortgeschrittene Stadien.

Der Therapieansatz von Repotrectinib ist palliativ.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie*

*dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

### **A Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion**

Das Risiko, innerhalb von 10 Jahren nach Diagnose oder Standardtherapie zu versterben, ist für Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion um 50 % gegenüber solchen Patienten ohne NTRK-Genfusion erhöht. Zudem treten bei 20 – 40 % dieser Patienten Hirnmetastasen auf, die mit schlechter Prognose assoziiert sind.

Für TKI-naive Patienten standen bisher die beiden NTRK-TKI der ersten Generation Larotrectinib und Entrectinib zur Verfügung, die häufig zu erworbenen Resistenzmutationen führen. Für die TKI-vorbehandelte Patientengruppe ausgenommen NSCLC steht nur noch BSC zur Verfügung.

Somit besteht in beiden Patientenpopulationen im Anwendungsgebiet ein hoher Bedarf an Arzneimitteln, die bei guter Verträglichkeit das Gesamtüberleben verlängern, (intrakranielles) Tumorwachstum reduzieren, gesundheitsbezogene Lebensqualität erhalten, das Auftreten von Resistenzmutationen verringern und auch nach Therapieversagen eines NTRK-TKI der ersten Generation gut wirksam sind.

Mit Repotrectinib wurde erstmals ein NTRK-TKI der zweiten Generation zugelassen, welcher bekannte Resistenzmechanismen überwindet. Dies führt zu einem langanhaltenden, tiefen Ansprechen und wirkt sich auch positiv auf das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben bei gleichzeitig guter Verträglichkeit aus. Dieses gilt auch für Patienten mit Hirnmetastasen. Weiter stabilisiert Repotrectinib die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Repotrectinib stellt für TKI-naive Patienten eine verbesserte Therapieoption hinsichtlich der Entwicklung von Resistenzmutationen und für TKI-vorbehandelte Patienten die erste zugelassene, zielgerichtete und wirksame Therapieoption dar. Somit kann Repotrectinib den therapeutischen Bedarf bei Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion tumorentitätsübergreifend – auch bei Vorliegen von Hirnmetastasen und Resistenzmutationen – decken.

Repotrectinib wurde daher bereits als Therapieempfehlung in die tumoragnostische Leitlinie bei soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion aufgenommen.

### **B Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)**

Das fortgeschrittene NSCLC weist eine schlechte 5-Jahres-Überlebensrate auf. Insbesondere das Vorliegen einer ROS1-Mutation ist ein Indikator für eine aggressive Erkrankung mit schlechter Prognose. Zudem treten bei diesen Patienten häufig Hirnmetastasen auf, welche die Prognose weiter verschlechtern.

Für TKI-naive Patienten standen bisher die beiden ROS1-TKI der ersten Generation (Crizotinib oder Entrectinib) zur Verfügung, die bei bis zu 50 % der Patienten zu erworbenen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Resistenzmutationen mit Therapieversagen führen. Für TKI-vorbehandelte Patienten standen bislang keine zugelassenen zielgerichteten Therapieoptionen zur Verfügung.

Somit besteht in beiden Patientenpopulationen im Anwendungsgebiet ein hoher Bedarf an Arzneimitteln, die bei guter Verträglichkeit das Gesamtüberleben verlängern, (intrakranielles) Tumorwachstum reduzieren, gesundheitsbezogene Lebensqualität erhalten, das Auftreten von Resistenzmutationen verringern und auch nach Therapieversagen eines ROS1-TKI der ersten Generation gut wirksam sind.

Mit Repotrectinib wurde erstmals ein ROS1-TKI der zweiten Generation zugelassen, welcher bekannte Resistenzmechanismen überwindet. Repotrectinib führt zu einem langanhaltenden, tiefen Ansprechen und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Dieses gilt auch für Patienten mit Hirnmetastasen. Sowohl für TKI-naive als auch TKI-vorbehandelte Patienten kann Repotrectinib die Entwicklung neuer Hirnmetastasen verhindern bzw. verzögern. Weiter stabilisiert Repotrectinib die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Repotrectinib stellt für TKI-naive Patienten eine verbesserte Therapieoption hinsichtlich der Entwicklung von Resistenzmutationen und für TKI-vorbehandelte Patienten die erste zugelassene, zielgerichtete und wirksame Therapieoption dar. Somit kann Repotrectinib den therapeutischen Bedarf bei Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC – auch bei Vorliegen von Hirnmetastasen und Resistenzmutationen – decken.

Repotrectinib wurde daher bereits als Therapieempfehlung in nationale und internationale Leitlinien aufgenommen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion	
	▪ TKI-naive Patientengruppe	332 – 561
	▪ TKI-vorbehandelte Patientengruppe: Ausgenommen NSCLC	47 – 158
	▪ TKI-vorbehandelte Patientengruppe: Patienten mit NSCLC	14 – 47
B	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC	
	▪ TKI-naive Patientengruppe	505 – 1.399
	▪ TKI-vorbehandelte Patientengruppe	80 – 304

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); NTRK = Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC	TKI-naive Patientengruppe	Nicht quantifizierbar	505 – 1.399

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	1. Jahr:	115.083,04 €
		Folgejahre:	117.333,27 €
B	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	1. Jahr:	115.083,04 €
		Folgejahre:	117.333,27 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); NTRK = Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>(1)</sup>	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion	Larotrectinib	TKI-naive Patientengruppe – <i>Erwachsene Patienten</i>	66.642,09 €
		Larotrectinib	TKI-naive Patientengruppe – <i>Pädiatrische Patienten ab 12 Jahren</i>	67.953,15 €
		Entrectinib	TKI-naive Patientengruppe – <i>Erwachsene Patienten</i>	65.054,19 €
		Entrectinib	TKI-naive Patientengruppe – <i>Pädiatrische Patienten ab 12 Jahren</i>	89.363,82 € – 134.045,73 €
		Best Supportive Care (BSC)	TKI-vorbehandelte Patientengruppe – <i>Ausgenommen NSCLC</i>	0 € – 59.331,44 €
		Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie (Details siehe Kodierung B, TKI-vorbehandelte Patientengruppe mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC)	TKI-vorbehandelte Patientengruppe – <i>Patienten mit NSCLC</i>	18.867,87 € – 142.786,14 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>(1)</sup>	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC	Crizotinib	TKI-naive Patientengruppe	65.997,48 €
		Immuntherapie als Monotherapie	TKI-vorbehandelte Patientengruppe – <i>Patienten mit PD-L1 ≥ 50 %</i>	69.511,78 € – 91.799,96 €
		Immunchemotherapie	TKI-vorbehandelte Patientengruppe – <i>Patienten mit PD-L1 ≥ 50 % und ECOG PS 0-1</i>	82.881,94 € – 142.786,14 €
		Immuntherapie als Monotherapie	TKI-vorbehandelte Patientengruppe – <i>Patienten mit PD-L1 &lt; 50 % und ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen bzw. Patienten mit PD-L1 &lt; 50 %, ECOG PS 2 und Nicht-Eignung für platinbasierte Chemotherapie</i>	69.511,78 € – 74.207,78 €
		Immunchemotherapie	TKI-vorbehandelte Patientengruppe – <i>Patienten mit PD-L1 &lt; 50 % und ECOG PS 0-1</i>	82.881,94 € – 142.786,14 €
		Chemotherapie	TKI-vorbehandelte Patientengruppe – <i>Patienten mit PD-L1 &lt; 50 % und ECOG PS 2</i>	18.867,87 € – 58.160,20 €
		<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>BSC = Best Supportive Care; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); NTRK = Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PS = Performance Status; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>(1) Die Kategorien der ZVT sind in Tabelle 1-6 definiert.</p>		

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

In der aktuellen Fachinformation für AUGTYRO® sind folgende Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung ist von Ärzten, die in der Anwendung von Arzneimitteln für die Krebstherapie erfahren sind, einzuleiten und zu überwachen.

### *NTRK-Testung*

Die Auswahl von Patienten für die Behandlung mit Repotrectinib auf der Grundlage eines NTRK-positiven Status bei soliden Tumoren sollte mittels eines In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit Conformité Européenne-(CE-)Kennzeichnung und entsprechendem Verwendungszweck erfolgen. Wenn das IVD mit CE-Kennzeichnung nicht verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden.

### *ROS1-Testung*

Die Auswahl von Patienten für die Behandlung mit Repotrectinib auf der Grundlage eines ROS1-positiven Status bei NSCLC sollte mittels eines IVDs mit CE-Kennzeichnung und entsprechendem Verwendungszweck erfolgen. Wenn das IVD mit CE-Kennzeichnung nicht verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden.

In der Fachinformation sind Vorgaben für die Aufklärung sowie das Verhalten der Patienten und Bedingungen für Therapieabbrüche, Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen aufgrund auftretender Arzneimittelnebenwirkungen beschrieben.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, schwangere und stillende Frauen sowie zur Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von AUGTYRO® sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) beschrieben.