

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Repotrectinib (AUGTYRO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3A

Fortgeschrittene solide Tumoren mit NTRK-Genfusion

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 28.04.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	18
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	87
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	95
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	96
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	97
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	98
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	99
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	99
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	101

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	101
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	103

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Inzidenz und Prävalenz der soliden Tumoren (ICD-10 C00–C80, ohne C44) in Deutschland für die Jahre 2017 bis 2022	28
Tabelle 3-2: ICD-10-Codes mit Angaben zur Inzidenz bzw. zur Prävalenz in der ZfKD-Datenbank für die Analyse der Inzidenz und Prävalenz der soliden Tumoren (ICD-10 C00–C80, ohne C44) in Deutschland.....	28
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-4: Ableitung der Zielpopulationen	34
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-7: Relevante empfohlene Maßnahmen im Rahmen der Best-Supportive-Care bei DTC, MASC sowie Weichgewebssarkomen am Beispiel von GIST, jeweils im fortgeschrittenen Stadium, basierend auf den Leitlinien.....	52
Tabelle 3-8: Kosten der empfohlenen BSC-Maßnahmen im Anwendungsgebiet	57
Tabelle 3-9: Obergrenze der GKV-Kosten von BSC insgesamt im Anwendungsgebiet.....	62
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen	68
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	72
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	74
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten.....	98
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	100
Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Häufigkeiten von NTRK-Genfusionen bei Tumoren im Kindes- und Erwachsenenalter	21
Abbildung 2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für solide Tumoren (ICD-10 C00–C80, ohne C44) in Deutschland im Jahr 2022	29
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulationen	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AVR	Arzneiverordnungs-Report
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMS	Bristol Myers Squibb
BSC	Best Supportive Care
CAP	Cisplatin + Doxorubicin + Cyclophosphamid
CE	Europäische Konformitätszeichen (Conformité Européenne)
CRC	Kolorektales Karzinom (Colorectal cancer)
CT	Computertomographie
CTIS	Clinical Trial Information System
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
dl	Deziliter
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups)
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Cancer)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
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
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETV6	ETS Variant Transcription Factor 6

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GSE	Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
HKP	Hartkapsel(n)
IC-ORR	Intrakranielle objektive Ansprechrage (Intracranial Objective Response Rate)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision
IFS	Infantiles Fibrosarkom
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
LSE	Lösung zum Einnehmen
MAH	Marketing Authorization Holder
MASC	Mamma-analoges sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (Mammary analogue secretory carcinoma)
Max	Maximum
mg	Milligramm
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	National Clinical Trial

Abkürzung	Bedeutung
NGS	Next-Generation Sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PS	Performance Status
PSUR	Periodic Safety Update Report
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
Q1	1. Quartal
Q3W	Alle 3 Wochen
Q4	4. Quartal
Q4W	Alle 4 Wochen
qm	Quadratmeter
qPCR	Quantitative Polymerase-Kettenreaktion (quantitative Polymerase Chain Reaction)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
ROS1	c-Ros Onkogen 1
SAS	Statistical Analysis System
SGB	Sozialgesetzbuch
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
TRK	Tropomyosin-Rezeptorkinase
TRKA	Tropomyosin-Rezeptorkinase A
TRKB	Tropomyosin-Rezeptorkinase B
TRKC	Tropomyosin-Rezeptorkinase C
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)
VerfO	Verfahrensordnung

Abkürzung	Bedeutung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse 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 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss 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 AM-NutzenV 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Repotrectinib ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosin-Rezeptor-Kinase-(NTRK-)Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab zwölf Jahren,

- die zuvor einen NTRK-Inhibitor (nachfolgend NTRK-TKI) erhalten haben (nachfolgend TKI-vorbehandelte Patientengruppe) oder
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation) (nachfolgend TKI-naive Patientengruppe) [1].

Aus Sicht von Bristol Myers Squibb (BMS) ergibt sich somit für die Patientengruppen des zugelassenen Anwendungsgebiets folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):

a) TKI-naive Patientengruppe:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Larotrectinib und Entrectinib

b) TKI-vorbehandelte Patientengruppe

b1) Patienten mit soliden Tumoren ausgenommen nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) (nachfolgend: TKI-vorbehandelte Patientengruppe **ausgenommen** NSCLC):

Best Supportive Care (BSC)

b2) Patienten nur mit NSCLC als solider Tumor (nachfolgend: TKI-vorbehandelte Patientengruppe mit NSCLC)

mit einer Programmed Death Ligand-1-(PD-L1-)Expression ≥ 50 %:

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Atezolizumab als Monotherapie

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG PS] 0-1)

oder

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

oder

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

oder

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

mit einer PD-L1-Expression < 50 %:

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

oder

- Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen bzw. mit ECOG PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

Die ZVT für TKI-vorbehandelte Patienten mit NSCLC wird nachfolgend Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie genannt.

„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“ [2].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Erläuterungen zum Anwendungsgebiet

„Fortgeschritten“ wird lt. European Medicines Agency (EMA) als Oberbegriff verstanden und umfasst „metastasiert oder fortgeschritten und nicht resezierbar“ [3].

Die Formulierung „bei denen Therapieoptionen [...] einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind“ im Anwendungsgebiet von Repotrectinib ist gleichbedeutend zur Formulierung „keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen“ in den Anwendungsgebieten der NTRK-TKI Laro- und Entrectinib (siehe Erläuterung in Abschnitt 4.4. der Fachinformationen von Laro- und Entrectinib [4, 5]).

Beratungsgespräch

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 14. April 2023 statt (Vorgangsnummer 2023-B-019) [2]. Dabei wurde die ZVT für das folgende, zum damaligen Zeitpunkt geplante Anwendungsgebiet abgefragt:

Repotrectinib ist als Monotherapie zur Behandlung von soliden Tumoren mit Expression einer NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren indiziert,

- die an einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung leiden oder bei denen eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- die zuvor keinen oder einen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA die ZVT wie folgt bestimmt [2]:

„a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, mit einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung oder bei denen eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor *keinen* NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib und Entrectinib keine zufriedenstellenden medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung stehen:“

„Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von

- Larotrectinib
- Entrectinib
- Best-Supportive-Care
- chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist“

„b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, mit einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung oder bei denen eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor *einen* NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen:“

„Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von

- Best-Supportive-Care
- chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die patientenindividuell ein klinischer Nutzen zu erwarten ist“

TKI-naive Patientengruppe: BSC und chirurgische Resektion nicht mehr Teil der ZVT

Aus Sicht von BMS ergeben sich aufgrund der Konkretisierung des Anwendungsgebiets sowie aufgrund des aktuellen medizinischen Versorgungsstandards folgende Änderungen der ZVT:

„Fortgeschritten“ umfasst lt. EMA metastasiert oder fortgeschritten und nicht resezierbar [3]. Daher ist die chirurgische Resektion aus Sicht von BMS für beide Patientengruppen nicht mehr Teil der ZVT.

Durch die Konkretisierung im finalen Anwendungsgebiet bzgl. der TKI-naiven Patienten („bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen **Behandlungsoptionen, die nicht auf NTRK abzielen**, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind“) kommen als ZVT nur Therapien mit vergleichbarem medizinischem Nutzen in Frage. Folglich stellen die NTRK-TKI Larotrectinib und Entrectinib eine relevante therapeutische Alternative und eine zufriedenstellende Therapieoption dar und sind damit gegenüber den übrigen Therapieoptionen zu bevorzugen. Bei diesen Patienten ist BSC somit noch nicht angezeigt, sondern vorrangig ein NTRK-TKI. Der G-BA begründet im Beratungsgespräch die Hinzunahme von chirurgischer Resektion und BSC zur ZVT mit den Ausführungen der klinischen Experten in den mündlichen Anhörungen zu Larotrectinib und Entrectinib von Februar 2020 bzw. Januar 2021.

- *„In den mündlichen Anhörungen der Nutzenbewertungsverfahren von Larotrectinib und Entrectinib wurde von den klinischen Experten ausgeführt, dass die NTRK-Inhibitoren nicht für alle Tumorentitäten generell gegenüber anderen Therapieoptionen wie einer chirurgischen Resektion bevorzugt würden. Hierbei kann es sich auch um eine chirurgische Resektion handeln, die wahrscheinlich zur einer Funktionseinschränkung oder einem entstellenden Resektionsergebnis führt, oder die eine Amputation von Extremitäten umfasst. Ferner wird ein Teil der Patientinnen und Patienten im Sinne einer Best-Supportive-Care behandelt. Daher wird für die Patientengruppe a), d.h. für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, mit einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung oder bei denen eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib und Entrectinib keine zufriedenstellenden medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung stehen eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Larotrectinib, Entrectinib, Best-Supportive-Care und chirurgischer Resektion bestimmt.“ [2].*

Seitdem hat sich jedoch die Einschätzung der klinischen Experten zu den NTRK-TKI mit dem Vorliegen von weiteren Erkenntnissen zu dieser neuen Art der Genfusion, mehr Evidenz aus den klinischen Studien und mehr Erfahrungen mit NTRK-TKI aus dem Therapiealltag weiterentwickelt.

In ihrer Stellungnahme im Rahmen der G-BA-Beratung zu Repotrectinib (Beteiligung von Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [AkdÄ] zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch [SGB V]

i.V.m. der Verfahrensordnung [VerfO] 5. Kapitel § 7 Abs. 6) im März 2023 beantworteten die klinischen Experten der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) die Frage zur Vergleichstherapie dementsprechend wie folgt:

„Standard bei Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren und Nachweis einer NTRK-Genfusion, bei denen keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, ist die Therapie mit einem NTRK-Inhibitor“ [2]. Insbesondere werden BSC und die chirurgische Resektion von den klinischen Experten nicht mehr aufgeführt. Dies spiegeln auch die aktuellen Leitlinien wider.

Zusammengefasst 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: Antineoplastische Therapien zur Symptomkontrolle als Teil von BSC

„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“ [2].

Im Beratungsgespräch hat der G-BA „empfohlen die Behandlungen, die im Rahmen von BSC bei der jeweiligen Tumorentität durchgeführt wurden, im Dossier darzustellen“ [2]. Dazu gehören nach Ansicht von BMS auch antineoplastische Therapien zur Symptomkontrolle.

Bei TKI-vorbehandelten Patienten stehen gemäß einem Expertenkonsens [6] keine zufriedenstellenden Therapieoptionen mehr zur Verfügung (Besonderheit NSCLC: Siehe nachfolgenden Unterabschnitt). Dementsprechend bieten die bei einigen Tumorentitäten noch verfügbaren antineoplastischen Therapien laut Leitlinien nur einen begrenzten klinischen Nutzen. So gibt es z.B. für Speicheldrüsenkarzinome laut einem Expertenkonsens keine zufriedenstellende Therapieoptionen, da die Patienten nur begrenzt auf eine Chemotherapie ansprechen und die Chemotherapie eine hohe Toxizität aufweist [6]. Antineoplastische Therapien mit begrenztem klinischen Nutzen können patientenindividuell jedoch zur Symptomkontrolle eingesetzt werden. Damit sind diese antineoplastischen Therapien Teil von BSC.

Dies wird durch die frühen Nutzenbewertungen von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten mit Ösophaguskarzinom und von Idelalisib bei refraktärem follikulärem Lymphom bestätigt. Beim Ösophaguskarzinom wurde in der ursprünglichen Fassung der ZVT „die Behandlung mit Chemotherapie (Taxane) als eine Therapieoption im Rahmen einer Best-Supportive-Care berücksichtigt“ [7]. Dies wurde wie folgt begründet: „In der deutschen S3-Leitlinie ist die Empfehlung für eine systemische Zweitlinientherapie mit zytotoxischen Arzneimitteln für das Plattenepithelkarzinom schwach. Die Leitlinie führt hierzu aus, dass es keine belastbaren Daten zur Wirksamkeit einer Zweitlinien-Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus gibt, [...]. Die Symptomkontrolle wäre im Rahmen einer individuellen Therapie ein

theoretisches Ziel, da weder eine Verlängerung des Gesamtüberlebens noch Erhalt der Lebensqualität nachgewiesen sind.“ [7]. Beim folliculären Lymphom erläutert das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): BSC „kann auch eine antineoplastische Maßnahme umfassen, sofern diese mit dem Ziel einer Behandlung der Symptome vorgenommen und nicht als kurativer Ansatz mit der Intention der Krankheitskontrolle eingesetzt wird.“ [8].

Besonderheit NSCLC

Für NSCLC gibt es bereits jetzt neun therapierbare Mutationen (NTRK, c-Ros Onkogen 1 [ROS1], Anaplastische Lymphomkinase [ALK], etc.). Daher sollte gemäß der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom bereits vor Beginn der Erstlinientherapie bei allen Patienten im metastasierten Stadium innerhalb von höchstens 10 Arbeitstagen auf therapierbare Mutationen getestet werden [9, 10]. Bei positivem Test auf NTRK empfiehlt die S3-Leitlinie bereits als Erstlinientherapie eine zielgerichtete Therapie mit einem TKI wie auch bei anderen therapierbaren Mutationen [9, 10]. Dies wird auch durch einen veröffentlichten Expertenkonsens gestützt [6]. Bei den TKI-vorbehandelten Patienten soll gemäß dem Flowchart der S3-Leitlinienversion vor der Repotrectinib-Zulassung nach Ausschöpfen der TKI-Therapiemöglichkeiten in der Zweitlinie analog zu ROS1 (siehe Modul 3B) die Erstlinientherapie wie bei Wildtyp (Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand) gegeben werden [10]. BSC ist noch nicht angezeigt. Daher stellt NSCLC aus Sicht von BMS eine Besonderheit dar und die ZVT bei TKI-vorbehandelten Patienten ist Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie analog zu ROS1-TKI-vorbehandelten Patienten.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie am Anfang dieses Abschnitts erläutert, sind für die TKI-naiven Patientengruppe BSC und chirurgische Resektion nach Ansicht von BMS nicht Teil der ZVT. Darüber hinaus stehen aus Sicht von BMS beim NSCLC für TKI-vorbehandelte Patienten konkrete S3-Leitlinienempfehlungen zur Verfügung, welche eine Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie analog zu ROS1-TKI-vorbehandelten Patienten als ZVT für diese Patienten begründen und BSC ausschließen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen im Abschnitt 3.1.2 wurden im Wesentlichen der Niederschrift des Beratungsgesprächs entnommen. Zur Untersuchung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse zur ZVT im Anwendungsgebiet wurde eine orientierende Recherche nach nationalen und internationalen Leitlinien durchgeführt. Vor Einreichung wurde der aktuelle Stand nochmals überprüft. Die zitierten frühen Nutzenbewertungen wurden über eine gezielte Suche auf der Webseite des G-BA identifiziert.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol Myers Squibb. Fachinformation AUGTYRO® 40 mg Hartkapseln / AUGTYRO® 160 mg Hartkapseln (Stand: Januar 2025); 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2023-B-019, Repotrectinib zur Behandlung solider Tumore, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Repotrectinib, Datum des Gesprächs 14. April 2023; Niederschrift vom 13. Juni 2023; inklusive 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-019 Repotrectinib, Stand: April 2023; 2023.
3. European Medicines Agency. Day 180 List of Outstanding Issues. AUGTYRO. Procedure No. EMEA/H/C/6005. Date: 19. September 2024; 2024.
4. Bayer. Fachinformation VITRAKVI® 25 mg/100 mg Hartkapseln (Stand: Juli 2024); 2024. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 11.03.2025.
5. Roche Pharma. Fachinformation Rozlytrek® (Stand: März 2025); 2025. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 17.04.2025.
6. Awada A, Berghmans T, Clement PM, Cuppens K, Wilde B de, Machiels J-P et al. Belgian expert consensus for tumor-agnostic treatment of NTRK gene fusion-driven solid tumors with larotrectinib. Crit Rev Oncol Hematol 2022; 169:103564. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103564.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, vorbehandelte Patienten) vom 1. Juli 2021; 2021. Verfügbar unter: <https://www.g->

ba.de/downloads/40-268-7657/2021-07-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-618_TrG.pdf, aufgerufen am 29.10.2024.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; IQWiG-Berichte - Nr. 267. Stand: 22.12.2014; 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-672/2014-12-22_Nutzenbewertung%20IQWiG_Idelalisib_2014-10-01-D-135.pdf, aufgerufen am 29.10.2024.
9. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 4.0 – April 2025. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf, aufgerufen am 22.04.2025.
10. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 3.0 – März 2024. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2024. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf, aufgerufen am 22.04.2025.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Repotrectinib ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab zwölf Jahren,

- die zuvor einen NTRK-TKI erhalten haben oder
- die bisher keinen NTRK-TKI 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 der Fachinformation) [1].

Das vorliegende Anwendungsgebiet ist tumoragnostisch, da es alle soliden Tumoren umfasst, die durch den Nachweis einer NTRK-Genfusion charakterisiert werden. Bislang wurde die

NTRK-Genfusion in mehr als 20 verschiedenen soliden Tumorentitäten nachgewiesen [2, 3]. Die Behandlung mit dem NTRK-TKI Repotrectinib erfolgt also anders als bei vielen anderen onkologischen Therapiekonzepten unabhängig von Tumorentität und -histologie und zielgerichtet gegen die NTRK-Treibermutation [4].

NTRK-Genfusionen bei soliden Tumoren treten insgesamt nur sehr selten auf (Details siehe unten). Aufgrund der Seltenheit der soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion und der Vielzahl der Tumorentitäten ist die Zusammenfassung von Patienten mit Tumoren mit gleichen genetischen Merkmalen unabhängig von der Tumorentität in sogenannten Basket-Studien sinnvoll [5].

Entstehung der Erkrankung

Ursache der Erkrankung sind onkogene genetische Alterationen innerhalb des NTRK-Gens. Die NTRK-Genfamilie – bestehend aus NTRK1, NTRK2 bzw. NTRK3 – kodiert für die Tyrosin-Rezeptorkinasen Tropomyosin-Rezeptorkinase A (TRKA), TRKB und TRKC [4, 6, 7].

Die häufigste Ursache für eine onkogene TRK-Aktivierung und die daraus resultierende Erkrankung ist eine NTRK-Genfusion, bei der das 3'-Ende von NTRK1, NTRK2 oder NTRK3, das für die Kinasefunktion kodiert, mit dem 5'-Ende eines Fusionsgens verbunden wird [4]. Es sind mehr als 80 verschiedene Genfusionspartner bekannt, gleichwohl besitzen alle TRK-Fusionsproteine eine aktive TRK-Kinasedomäne [4, 8]. Die Kinasefunktion des daraus translatierten TRK-Fusionsproteins ist dauerhaft aktiv. Daraus folgt häufig eine Entartung der Zellen und die Entstehung eines malignen Tumors. NTRK-Genfusionen kommen bei therapie-naiven Patienten nur selten zusammen mit anderen onkogenen Treibern vor [4].

NTRK-Genfusionen treten insgesamt nur sehr selten auf, nämlich nur bei etwa 0,2 – 0,5 % aller soliden Tumoren [4, 9–11]. Hinsichtlich der soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion werden aus pathophysiologischer und klinischer Sicht zwei Gruppen unterschieden: Bestimmte (sehr) seltene Malignome, bei denen NTRK-Genfusionen sehr häufig (bei über 80% der Patienten) auftreten, und häufige Malignome, bei denen NTRK-Genfusionen seltener nachgewiesen werden [2, 12]. Abbildung 1 gibt einen Überblick der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion. Für die erste Gruppe ist beispielsweise die ETS Variant Transcription Factor 6-(ETV6)-NTRK3-Fusion mit einer Prävalenz von über 90% bei einigen seltenen Krebserkrankungen pathognomonisch. Dazu zählen das infantile Fibrosarkom (IFS), das kongenitale mesoblastische Nephrom (insbesondere zellulärer Subtyp), das sekretorische Mammakarzinom oder das sekretorische Speicheldrüsenkarzinom [4, 12].

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 (bei Larotrectinib wird das IFS dabei nicht mitgezählt, da dieses "vorwiegend in den ersten 4 Lebensjahren auftritt" [13]; Repotrectinib: Siehe Modul 4A, Larotrectinib: Siehe Modul 4A, Tabelle 4-41 (Pool) [14], Entrectinib: Siehe Modul 4B, Tabelle 4-35 (EMA) [15]).

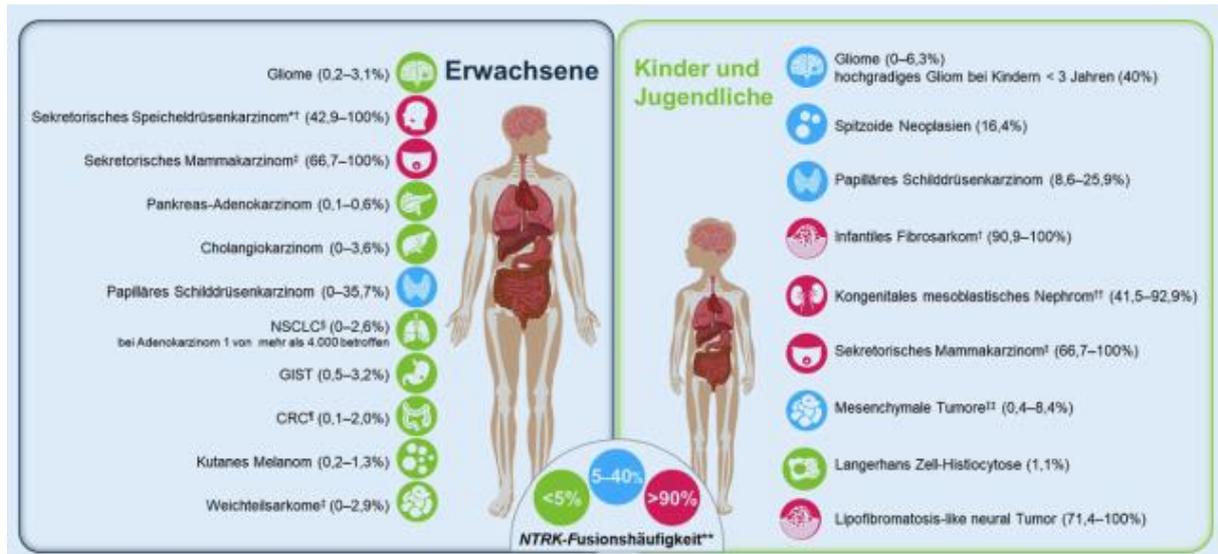


Abbildung 1: Häufigkeiten von NTRK-Genfusionen bei Tumoren im Kindes- und Erwachsenenalter

CRC = Kolorektales Karzinom; GIST = Gastrointestinaler Stromatumor; MASC = Mamma-analoges sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (Mammary analogue secretory carcinoma); NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Quelle: Stenzinger et al. (2021) [4]

Ursachen

Spezifische Risikofaktoren für das Entstehen von soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion sind bisher nicht bekannt. NTRK-Genfusionen treten bei Patienten aller Altersgruppen auf.

Diagnosestellung und Klassifikation

Diagnostik von soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion

Neben den für die jeweilige Tumorentität üblichen Untersuchungen ist für eine gesicherte Diagnose von soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion der Nachweis einer NTRK-Genfusion unerlässlich.

Die Testung von Tumorgeweben ist bisher bezogen auf NTRK-Genfusionen nicht standardisiert [4]. Dabei kommen Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), quantitative Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) und Next-Generation Sequencing (NGS) zum Einsatz.

Die DGHO empfiehlt in ihrem „Positionspapier NTRK-Inhibitoren als sog. Tumoragnostische Arzneimittel“ eine zielgerichtete Testung auf NTRK-Genfusionen für einige seltene Tumorentitäten mit hoher Prävalenz für NTRK-Genfusionen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie für alle Patienten, für die im Falle eines positiven Testergebnisses die Therapie mit einem NTRK-TKI die bestmögliche Behandlung im Vergleich zu anderen Therapieoptionen darstellt [12]. Beim NSCLC, das zwar eine niedrige Prävalenz für NTRK-Genfusionen hat, sollte gemäß der S3-Leitlinie Lungenkarzinom jedoch bereits vor Beginn der Erstlinientherapie bei allen Patienten im metastasierten Stadium innerhalb von höchstens 10

Arbeitstagen auf NTRK und andere therapierelevante Mutationen (ROS1, ALK, etc.) getestet werden [16].

Klassifikation von soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion

Die Stadieneinteilung ist neben patientenindividuellen Faktoren entscheidend für die Auswahl der Therapie. Unterschieden werden die TNM-(Tumor Nodules Metastases-)Klassifikation und die klinische Stadieneinteilung nach der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC, *Union Internationale Contre le Cancer*). Mit Hilfe der TNM-Klassifikation wird die Ausbreitung der Tumorerkrankung beschrieben: Ausdehnung des Primärtumors (T), Nachweis von Lymphknotenmetastasen (N) und Vorliegen von Metastasen (M) [17]. Daneben existieren weitere tumorspezifische Klassifizierungssysteme der jeweiligen Fachgesellschaften [17].

Neben diesen klassischen Instrumenten gewinnen zunehmend molekulargenetische Faktoren an Bedeutung, da bei einigen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Krebserkrankungen das molekulargenetische Profil für die Behandlung ausschlaggebend ist und weniger die morphologisch-pathologischen Befunde [17]. Prototypisch für diese Entwicklung sind die soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion [17, 18]. Dieses Konzept findet sich bereits in den jüngst veröffentlichten Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Klassifizierung von Weichteiltumoren wider, bei denen NTRK-Genfusionen bei Spindelzellneoplasien als vorläufige („emerging“) Entität vorgeschlagen werden [18].

Verlauf der Erkrankung und Prognose

Solide Tumoren mit NTRK-Genfusion treten in vielen verschiedenen Geweben und Organen auf (siehe Abbildung 1). Viele Symptome treten indikationsübergreifend bei verschiedenen Tumorentitäten häufig auf. Nach einer Analyse des US National Institute of Cancer sind Fatigue, Schlafprobleme, Schmerzen, Appetitlosigkeit, Atemnot, kognitive Probleme, Angst, Übelkeit, Depressionen, sensorische Neuropathien, Verstopfung und Durchfall 12 der Kernsymptome bei diesen Krebspatienten [19].

Die Symptome bei Krebspatienten mit fortgeschrittener Erkrankung wie auch im vorliegenden Anwendungsgebiet sind weitgehend vergleichbar für die einzelnen Tumorentitäten, da die Erkrankung und die Therapielinien bei diesen Patienten häufig schon weit fortgeschrittenen sind und das Metastasierungsmuster ähnlich ist. Dies spiegelt sich auch in der tumoragnostischen S3-Leitlinie zur palliativmedizinischen Behandlung bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung wider [20] (siehe auch Abschnitt 3.3.1 zu BSC). Darüber hinaus beruht auch die Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität bei Krebspatienten mit dem validierten European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) darauf, dass die Symptome onkologischer Patienten sich im palliativen Stadium unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors ähneln. Dabei werden die Symptome Atemnot, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen sowie Obstipation abgefragt [21].

Bis zu 60 % der Krebspatienten erleiden mehr als ein Symptom und bis zu einem Drittel der Patienten mehr als fünf Symptome zugleich [22]. Daneben können auch Symptome auftreten, die spezifisch für eine bestimmte Krebserkrankung sind und durch lokale Beeinträchtigung des

Primärtumors verursacht werden [19]. Nach den Ergebnissen einer groß angelegten Studie bei mehr als 600 Patienten mit meist fortgeschrittenen Hirntumoren werden diese noch häufiger symptomatisch als Patienten mit anderen soliden Tumoren: Bei mehr als der Hälfte dieser Patienten traten gleichzeitig mindestens 10 Symptome auf, wovon 40 % an mindestens drei mittelschweren bis schweren Symptomen litten [23]. Somit ist die Symptomlast bei Patienten mit soliden Tumoren erheblich, was für die Patienten nicht nur sehr belastend ist, sondern sich zudem negativ auf den Alltag und die Lebensqualität auswirkt [22]. Die Symptomatik nimmt mit Fortschreiten der Krebserkrankung in der Regel zu und ist bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien oftmals besonders schwer und belastend [22, 24].

Daten zur Symptomatik bei Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion sind äußerst limitiert und überwiegend nur aus den NTRK-TKI-Studien ableitbar. Bei Krebspatienten typische Symptome wie Durchfall, Übelkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Schlafstörungen und seltener Erbrechen, Haarausfall und kribbelnde Hände oder Füße treten auch bei Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion im fortgeschrittenen Stadium auf [25].

Das Risiko, innerhalb von 10 Jahren nach Diagnose oder Beginn der Standardtherapie zu versterben, ist für Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion um 50 % im Vergleich zu Patienten mit soliden Tumoren ohne NTRK-Genfusion erhöht [26]. Auch Daten aus Real-World-Studien weisen darauf hin, dass das Vorliegen von NTRK-Genfusionen im Vergleich zu Tumoren ohne NTRK-Genfusion mit einer schlechteren Prognose einhergeht [27–30].

Charakterisierung der Zielpopulation

Repotrectinib ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab zwölf Jahren,

- die zuvor einen NTRK-TKI erhalten haben oder
- die bisher keinen NTRK-TKI 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 der Fachinformation) [1].

Die Zielpopulation für Repotrectinib umfasst somit sowohl Patienten ohne als auch mit Vorbehandlung mit einem NTRK-TKI und wird durch das Vorliegen einer NTRK-Genfusion definiert. Es handelt sich somit um ein tumagnostisches 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“ wird lt. EMA als Oberbegriff verstanden und umfasst „metastasiert oder fortgeschritten und nicht resezierbar“ [31].

Die Formulierung „bei denen Therapieoptionen [...] einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind“ im Anwendungsgebiet von Repotrectinib ist gleichbedeutend zur

Formulierung „keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen“ in den Anwendungsgebieten der NTRK-TKI Larotrectinib und Entrectinib (siehe Erläuterung in Abschnitt 4.4. der Fachinformationen von Larotrectinib und Entrectinib, [32, 33]). Zur Formulierung „für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen“ erläuterte die EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Larotrectinib, dass diese gewählt wurde, um „auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung Behandlungsentscheidungen zur Auswahl der optimalen Therapie für einen Patienten mit NTRK-Genfusion zu ermöglichen und dabei zu berücksichtigen, dass es etablierte Therapien gibt, die auf Grund von schlechter Verträglichkeit oder limitierter Wirksamkeit eine geringe Wahrscheinlichkeit haben, einen Nutzen für einen bestimmten Patienten zu generieren“ [14]. Mit dem Anwendungsgebiet wird dem Arzt die Möglichkeit eröffnet, die jeweils bestverfügbare Therapieoption unter Berücksichtigung der individuellen Patientensituation auszuwählen.

Der Therapieansatz von Repotrectinib ist in der Regel palliativ.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das Risiko, innerhalb von 10 Jahren nach Diagnose oder Beginn der Standardtherapie zu versterben, ist für Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion um 50 % im Vergleich zu Patienten mit soliden Tumoren ohne NTRK-Genfusion erhöht [26]. Des Weiteren treten bei etwa 20 - 40 % der Patienten mit malignen Tumoren Hirnmetastasen auf, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind [34].

Derzeitige Therapieoptionen und therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Für TKI-naive Patienten standen bisher die beiden NTRK-TKI der ersten Generation Larotrectinib und Entrectinib zur Verfügung [32, 33].

Für TKI-vorbehandelte Patienten standen bislang keine explizit zugelassenen Therapieoptionen mehr zur Verfügung. Die Zulassung von Entrectinib ist auf Patienten beschränkt, die bisher keinen NTRK-TKI erhalten haben [33]). Larotrectinib ist der als Erstes zugelassene NTRK-TKI, so dass das Anwendungsgebiet basierend auf fehlenden zugelassenen NTRK-TKI-Alternativen zum Zeitpunkt der Larotrectinib-Zulassung keine explizite Aussage zu einer NTRK-TKI-Vorbehandlung enthält. In die in Abschnitt 5.1 der Fachinformation beschriebenen zulassungsbegründenden Studien wurden jedoch nur TKI-naive Patienten eingeschlossen [32, 35].

Bei NTRK-TKI-naiven Patienten führen die NTRK-TKI der ersten Generation zudem häufig zu erworbenen Resistenzmutationen [36]. Meist handelt es sich dabei um On-Target-

Mutationen in der Kinasedomäne, die nach Behandlung mit Entrectinib und Larotrectinib nachgewiesen wurden [37, 38]. Die am häufigsten auftretenden Resistenzmutationen unter Behandlung mit Larotrectinib und Entrectinib sind Solvent-Front-Mutationen [39, 40]. In Folge dieser Resistenzmutationen besteht insbesondere für TKI-vorbehandelte Patienten ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf.

Alle anderen Therapieoptionen für TKI-vorbehandelte Patienten sind nicht zielgerichtet. Je nach Tumorart umfasst dies verschiedene Best-Supportive-Care-Maßnahmen, inklusive supportiver antineoplastischer Therapien [41], die jedoch nur noch wenig zufriedenstellende Therapieoptionen darstellen [4].

Eine Besonderheit stellt das NSCLC dar. Bei den TKI-vorbehandelten Patienten soll gemäß dem Flowchart der S3-Leitlinienversion vor der Repotrectinib-Zulassung nach Ausschöpfen der TKI-Therapiemöglichkeiten in der Zweitlinie analog zu ROS1 (siehe Modul 3B) die Erstlinientherapie wie beim Wildtyp NSCLC (Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand) gegeben werden [42].

Zusammenfassend besteht in beiden Patientenpopulationen im Anwendungsgebiet ein hoher Bedarf an Arzneimitteln, die bei guter Verträglichkeit das Gesamtüberleben verlängern und das (intrakranielle) Tumorwachstum reduzieren. Weiterhin gehört es zu den zentralen Therapiezielen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erhalten, z.B. durch Stabilisierung der belastenden Begleitsymptome. Darüber hinaus sollen die Arzneimittel das Risiko von Resistenzmutationen verringern und auch nach Therapieversagen eines NTRK-TKI der ersten Generation, z.B. aufgrund von erworbenen Resistenzmutationen, gut wirksam und gleichzeitig gut verträglich sein.

Stellenwert von Repotrectinib in der Therapie von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion

Mit Repotrectinib wurde erstmals ein ROS1- und NTRK-TKI der zweiten Generation zugelassen. Als TKI der zweiten Generation weist Repotrectinib aufgrund seiner kompakten Struktur (siehe Modul 2) ein geringes Potenzial zur Resistenzbildung auf [43, 44] und überwindet die Resistenzmechanismen, die unter Behandlung mit TKI der ersten Generation auftreten können. Damit stellt Repotrectinib für TKI-naive Patienten eine verbesserte Therapieoption hinsichtlich der Entwicklung von Resistenzmutationen dar. Für TKI-vorbehandelte Patienten steht mit Repotrectinib erstmals ein zugelassener TKI zur hochselektiven Behandlung zur Verfügung. Repotrectinib zeigt auch bei TKI-vorbehandelten Patienten mit Resistenzmutationen eine sehr gute Wirksamkeit: Mediane Dauer des Ansprechens (DOR) von 7,4 Monaten und medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 8,6 Monaten [45].

Repotrectinib führt zu einem langanhaltenden, tiefen Ansprechen bei Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion. Dies trägt zu einem längeren Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben bei.

Bei TKI-naiven Patienten führte Repotrectinib zu einer objektiven Ansprechrate (ORR) von 60,0 %, die mediane Dauer des Ansprechens war noch nicht erreicht, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 30,3 Monate und die mediane Überlebenszeit 55,6 Monate (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.4.2). Laut EMA erfüllt Repotrectinib den therapeutischen Bedarf mindestens in einem vergleichbaren Ausmaß wie Larotrectinib und Entrectinib [46].

Bei TKI-vorbehandelten Patienten führte Repotrectinib zu einer objektiven Ansprechrate (ORR) von 48,5 %, die mediane Dauer des Ansprechens betrug 10,0 Monate, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 7,4 Monate und die mediane Überlebenszeit 18,6 Monate (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.4.2). In der TKI-vorbehandelten Population mit soliden Tumoren 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.

Zudem zeigt Repotrectinib auch bei Patienten mit Hirnmetastasen eine gute Wirksamkeit: Die Ansprechrate war sowohl bei TKI-naiven als auch TKI-vorbehandelten Patienten hoch (intrakranielle objektive Ansprechrate [IC-ORR] = 66,7 % bzw. 66,7 %) und das mediane intrakranielle PFS wurde bei TKI-naiven Patienten noch nicht erreicht und lag bei TKI-vorbehandelten Patienten bei 8,2 Monaten (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.4.2).

Darüber hinaus stabilisiert Repotrectinib die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl bei TKI-naiven als auch bei TKI-vorbehandelten Patienten (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.4.2).

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 [1, 47]. Dies wird auch in der S3-Leitlinie zu NSCLC bestätigt: „Repotrectinib ist insgesamt gut verträglich“ [16].

Auch die bereits erfolgte Aufnahme von Repotrectinib als Therapieempfehlung in die tumoragnostische Leitlinie bei soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion spiegelt den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet wider [3].

Zusammengefasst wurde mit Repotrectinib erstmals ein NTRK-TKI der zweiten Generation zugelassen, welcher bekannte On-Target-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. Dies gilt auch für Patienten mit Hirnmetastasen. Weiter stabilisiert Repotrectinib die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Repotrectinib stellt für NTRK-TKI-naive Patienten eine verbesserte Therapieoption hinsichtlich der Entwicklung von Resistenzmutationen und für NTRK-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 On-Target-Resistenzmutationen – decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Bundesweite epidemiologische Daten zu fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion liegen für Deutschland nicht vor. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen zu Inzidenz und Prävalenz im Anwendungsgebiet auf solide Tumoren insgesamt, die sich laut Robert Koch-Institut (RKI) mit den ICD¹-10-Codes C00–C80 ohne C44 zusammenfassen lassen [48].

Die Quelle zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz von soliden Tumoren in Deutschland ist die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI (ZfKD) mit den aktuellen epidemiologischen Daten bis zum Jahr 2022 [49].

Inzidenz der soliden Tumoren in Deutschland

Im Jahr 2022 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer bei 244.785 und für Frauen bei 218.804, für beide Geschlechter zusammen bei 463.589 (Tabelle 3-1). Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter an und erreicht ihr Maximum in der Altersgruppe 75–79 Jahre bei den Männern sowie 80–84 Jahre bei den Frauen (siehe Abbildung 2).

¹ ICD = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

Tabelle 3-1: Inzidenz und Prävalenz der soliden Tumoren (ICD-10 C00–C80, ohne C44) in Deutschland für die Jahre 2017 bis 2022

Jahr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Inzidenz⁽¹⁾, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Weiblich	535,7	536,0	542,2	521,9	533,4	515,0
Männlich	609,3	618,3	631,9	598,5	610,9	592,5
Inzidenz⁽¹⁾, Fallzahlen						
Weiblich	224.380	225.120	228.236	219.885	224.842	218.804
Männlich	248.407	252.922	259.080	245.571	250.739	244.785
Gesamt	472.787	478.042	487.316	465.456	475.581	463.589
5-Jahres-Prävalenz⁽²⁾, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Weiblich	1.695,3	1.681,9	1.667,8	-	-	-
Männlich	1.714,7	1.714,2	1.721,0	-	-	-
5-Jahres-Prävalenz⁽²⁾, Fallzahlen						
Weiblich	711.154	707.288	702.648	-	-	-
Männlich	700.330	702.263	706.266	-	-	-
Gesamt	1.411.484	1.409.551	1.408.914	-	-	-
ICD-10 = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision						
(1) ICD-10-Codes mit Angaben zur Inzidenz gemäß Tabelle 3-2.						
(2) ICD-10-Codes mit Angaben zur Prävalenz gemäß Tabelle 3-2.						

Quelle: [49]

Die Zusammenstellung der in der ZfKD-Datenbank enthaltenen ICD-10-Codes mit Angaben zur Inzidenz bzw. zur Prävalenz für die Analyse der Inzidenz und Prävalenz der soliden Tumoren findet sich in Tabelle 3-2.

Tabelle 3-2: ICD-10-Codes mit Angaben zur Inzidenz bzw. zur Prävalenz in der ZfKD-Datenbank für die Analyse der Inzidenz und Prävalenz der soliden Tumoren (ICD-10 C00–C80, ohne C44) in Deutschland

Gruppe bösartiger Neubildungen	75 ICD-10-Codes mit Angaben zur Inzidenz (vollständig)	50 ICD-10-Codes mit Angaben zur Prävalenz
Mundhöhle und Rachen	C00–C14	C00–C14
Verdauungsorgane	C15–C26	C15–C25
Atmungs- und Brustorgane	C30–C39	C32–C34
Knochen und Gelenkknorpel	C40–C41	-
Malignes Melanom der Haut	C43	C43
Weichteile und mesotheliales Gewebe	C45–C49	C45–C49

Gruppe bösartiger Neubildungen	75 ICD-10-Codes mit Angaben zur Inzidenz (vollständig)	50 ICD-10-Codes mit Angaben zur Prävalenz
Brustdrüse	C50	C50
Weibliche Geschlechtsorgane	C51–C58	C51, C53–C56
Männliche Geschlechtsorgane	C60–C63	C61, C62
Harnorgane	C64–C68	C64, C67
Auge, Gehirn und zentrales Nervensystem	C69–C72	C70–C72
Endokrine Drüsen	C73–C75	C73
Sonstige, ungenau und nicht bezeichnete Lokalisationen	C76–C80	-

ICD-10 = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von [49]

Die altersspezifischen Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für solide Tumoren (ICD-10 C00–C80, ohne C44) in Deutschland im Jahr 2022 sind in Abbildung 2 wiedergegeben.

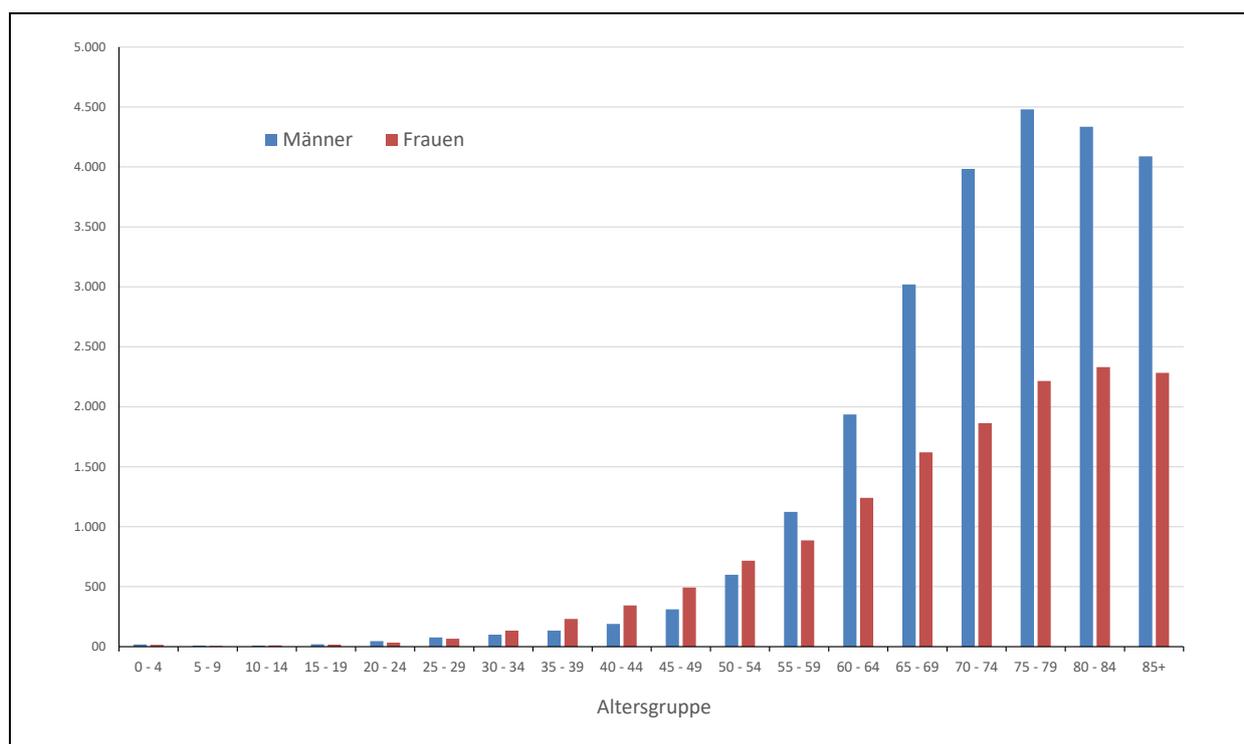


Abbildung 2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für solide Tumoren (ICD-10 C00–C80, ohne C44) in Deutschland im Jahr 2022

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von [49]

Prävalenz der soliden Tumoren in Deutschland

Die 5-Jahres-Prävalenz der soliden Tumoren in Deutschland für das Jahr 2019 betrug bei Männern 706.266 und bei Frauen 702.648, somit insgesamt 1.408.914 (Tabelle 3-1) [49]. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zum Ende des angegebenen Jahres lebenden Personen, die innerhalb der 5 Jahre zuvor neu an einem soliden Tumor erkrankt waren.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Repotrectinib bei fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion		
- TKI-naive Patienten	378 – 639	332 – 561
- TKI-vorbehandelte Patienten	69 – 234	61 – 205
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NTRK = Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch

Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Für die Ableitung der Zielpopulationen werden eine frühe Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet, ein Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), verschiedene Publikationen sowie Daten aus epidemiologischen Erhebungen für Deutschland herangezogen.

Ausgehend von der Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion wurden die Zielpopulationen schrittweise entsprechend Abbildung 3 berechnet [50]. Zuerst wurden die Anteile der Patienten für jeden Schritt ermittelt und diese dann auf die Anzahl der Patienten aus einem vorangegangenen Schritt übertragen (siehe Tabelle 3-4).

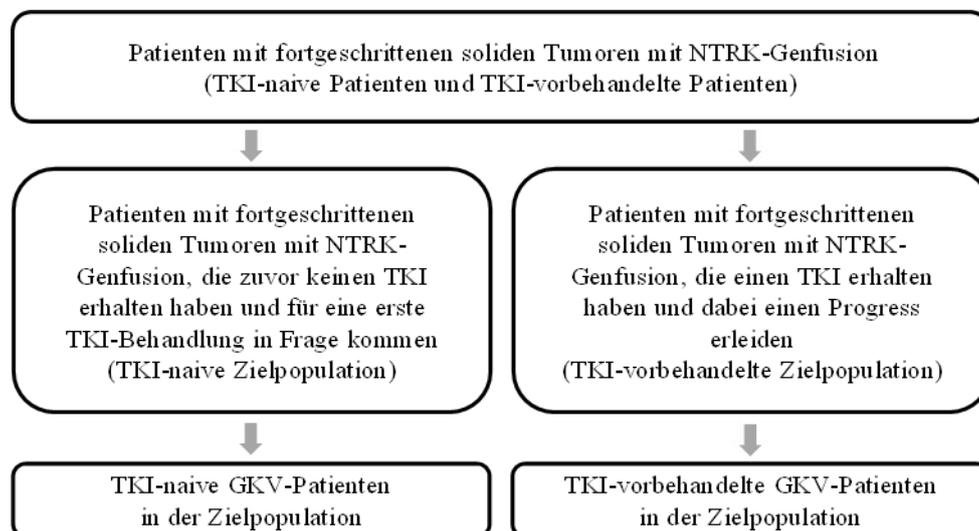


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulationen

Quelle: Eigene Darstellung

Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion (TKI-naive Patienten und TKI-vorbehandelte Patienten; Zielpopulation)

Die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion wird der frühen Nutzenbewertung von Larotrectinib im Anwendungsgebiet entnommen; sie beträgt 447 – 873 Patienten [51, 52]. Die Untergrenze dieser Spanne beruht auf einer Inzidenz von 1,04 Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion pro 100.000 Einwohner und einem Anteil von 52 % im fortgeschrittenen Stadium; die Obergrenze beruht auf einer 5-Jahres-Prävalenz von 1,3 Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion pro 100.000 Einwohner und einem Anteil von 81,2 % im fortgeschrittenen Stadium [51, 52].

Die Zielpopulation umfasst beide Patientengruppen: TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patienten. Patienten, die ihre Therapie mit einem TKI beginnen, können noch innerhalb des Betrachtungsjahres einen Progress unter ihrer TKI-Therapie erleiden. Diese Patienten werden dann zur Vermeidung von Doppelzählungen als TKI-vorbehandelte Patienten gezählt.

Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, die zuvor keinen NTRK-TKI erhalten haben und für die erste NTRK-TKI-Behandlung in Frage kommen

TKI-naive Zielpopulation

Die Ermittlung der TKI-naiven Zielpopulation beruht auf folgendem Zusammenhang:

- (1) x : TKI-naive Zielpopulation
- (2) y : TKI-vorbehandelte Zielpopulation
- (3) $x + y = N$ (Zielpopulation)
- (4) $y = x * A * B$

A = Anteil der Patienten mit erster TKI-Behandlung

B = Anteil der Patienten mit Progress unter erster TKI-Behandlung

Nach Einsetzen von (4) in (3) folgt (5):

$$(5) \quad x + x * A * B = N$$

Auflösung nach x ergibt (6):

$$(6) \quad x = N / (1 + A * B)$$

Anteil erste TKI-Behandlung (A)

Informationen zum Anteil der Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, die eine erste TKI-Behandlung erhalten, sind nicht publiziert. Daher wird für das Minimum des Anteils der Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, die eine erste TKI-Behandlung erhalten, hilfsweise der Anteil (50 %) der ROS1-positiven NSCLC-Primärfälle in Stadium IV herangezogen, der eine Erstlinien-ROS1-TKI-Behandlung erhält [53]. Für das Maximum des Anteils wird davon ausgegangen, dass alle Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion eine erste NTRK-TKI-Behandlung erhalten (100 %).

Anteil Progress unter erster TKI-Behandlung (B)

Der Anteil der Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, die ihre erste TKI-Behandlung erhalten haben und dabei einen Progress erleiden (B), wird Tabelle 4-55 in Modul 4A des Dossiers zu Larotrectinib [14] entnommen: 34 von 93 Patienten (36,6 %) hatten einen Progress als erstes Ereignis. Derartige Informationen lassen sich aus Modul 4B des

Dossiers zu Entrectinib nicht entnehmen, da dort nicht nach Progress oder Tod als erstem Ereignis differenziert wird [15].

Des Weiteren wäre es wünschenswert gewesen, zusätzlich zu Progress auch Behandlungsabbruch zu berücksichtigen. Jedoch sind in beiden Dossiers keine Angaben zu Folgebehandlung vorhanden [14, 15]. In den Publikationen von Demetri et al. [54] und Doebele et al. [37] finden sich ebenfalls keine Details zu Behandlungsabbruch bei Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion mit Entrectinib.

Daher kann ausschließlich der Anteil der Patienten mit Progress unter erster TKI-Behandlung in Höhe von 36,6 % [14] herangezogen werden.

Ergebnis

Bei Einsetzen der Werte in Gleichung (6) für N (447 – 873 Patienten), A (50 % – 100 %) und B (36,6 %) resultieren 378 – 639 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, die zuvor keinen TKI erhalten haben und für eine erste TKI-Behandlung in Frage kommen (TKI-naive Zielpopulation).

TKI-naive GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Berechnung der Anzahl der TKI-naiven Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation wird von einem Anteil von 87,8 % der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Diese Angabe basiert auf 74.412.613 GKV-Versicherten im September 2024 laut Übersicht vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) [55] und den Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 31.09.2024 (84.746.132) auf Basis des Zensus 2011 vom Statistischen Bundesamt (Destatis) [56].

Demnach beläuft sich die Anzahl der TKI-naiven GKV-Patienten in der Zielpopulation auf 332 – 561 Patienten.

Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, die einen TKI erhalten haben und dabei einen Progress erleiden

TKI-vorbehandelte Zielpopulation

Die Anzahl der 69 – 234 Patienten in der TKI-vorbehandelten Zielpopulation ergibt sich aus der Anzahl der 447 – 873 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion (Zielpopulation) abzüglich der 378 – 639 TKI-naiven Patienten.

TKI-vorbehandelte GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Berechnung der Anzahl der TKI-naiven GKV-Patienten in der Zielpopulation wird ebenfalls von einem Anteil von 87,8 % der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen (siehe oben). Demnach beläuft sich die Anzahl der TKI-vorbehandelten GKV-Patienten in der Zielpopulation auf 61 – 205 Patienten. Davon entfallen gemäß der Repotrectinib-Zulassungsstudie TRIDENT-1 77,1 % auf die TKI-vorbehandelte Patientengruppe:

Ausgenommen NSCLC (47 – 158 Patienten) und 22,9 % auf die TKI-vorbehandelte Patientengruppe: Patienten mit NSCLC (14 – 47 Patienten) (siehe Tabelle 4-38 in Modul 4A).

Ableitung der jeweiligen Zielpopulation

Die Zielpopulationen wurden ausgehend von der Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion (TKI-naive Patienten und TKI-vorbehandelte Patienten) und den ermittelten Anteilen für die einzelnen Schritte abgeschätzt (siehe Tabelle 3-4). Die GKV-Zielpopulation für Repotrectinib bei TKI-naiven Patienten wurde auf 332 bis 561 Patienten geschätzt. Die GKV-Zielpopulation für Repotrectinib bei TKI-vorbehandelten Patienten wurde auf 61 bis 205 Patienten geschätzt.

Tabelle 3-4: Ableitung der Zielpopulationen

Nr.	Population	Anzahl		Anteil		
		Min.	Max.	Min.	Max.	Bezug zu Nr.
1	Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion	447	873			N.A.
2	Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, die zuvor keinen TKI erhalten haben und für eine erste TKI-Behandlung in Frage kommen (TKI-naive Zielpopulation)	378	639	Erste TKI-Behandlung 50 %	Erste TKI-Behandlung 100 %	N.A.
				Progress unter TKI 36,6 %	Progress unter TKI 36,6 %	N.A.
				84,5 % ⁽¹⁾	73,2 % ⁽²⁾	1
3	TKI-naive GKV-Patienten in der Zielpopulation	332	561	87,8 %	87,8 %	2
4	Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, die einen TKI erhalten haben und dabei einen Progress erleiden (TKI-vorbehandelte Zielpopulation)	69	234			1 minus 2
5	TKI-vorbehandelte GKV-Patienten in der Zielpopulation	61	205	87,8 %	87,8 %	4
6	TKI-vorbehandelte GKV-Patientengruppe: Ausgenommen NSCLC	47	158	77,1 %	77,1 %	5
7	TKI-vorbehandelte GKV-Patientengruppe: Patienten mit NSCLC	14	47	22,9 %	22,9 %	5

Nr.	Population	Anzahl		Anteil		
		Min.	Max.	Min.	Max.	Bezug zu Nr.
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; Max = Maximum; Min = Minimum; N.A. = Nicht anwendbar; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); NTRK = Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor						
(1)		$1/(1 + 50 \% * 36,6 \%) = 84,5 \%$				
(2)		$1/(1 + 100 \% * 36,6 \%) = 73,2 \%$				

Quelle: Eigene Berechnung auf Basis von [14, 51–53, 55, 56] und TRIDENT-1 (siehe Tabelle 4-38 in Modul 4A)

Berücksichtigung von Unsicherheit

Unsicherheit bei der Ableitung der jeweiligen Zielpopulation wurde soweit möglich durch die Verwendung von Spannen bei den einzelnen Anteilswerten berücksichtigt.

Darüber hinaus verbleibt jedoch solche Unsicherheit, die sich nicht in Form von Spannen quantifizieren lässt. Hierzu zählt die Verwendung des DKG-Berichts zum Anteil der Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, die eine erste TKI-Behandlung erhalten [53]. So bezieht sich dieser Bericht nicht auf NTRK-TKI und auch nicht auf fortgeschrittene solide Tumoren mit NTRK-Genfusion [53]. Es wurde jedoch davon ausgegangen, dass für die Abschätzung des Minimums des Anteils der Patienten mit einer ersten TKI-Behandlung der hilfsweise herangezogene Anteil von 50 % der ROS1-positiven NSCLC-Primärfälle in Stadium IV, die eine Erstlinien-ROS1-TKI-Behandlung erhalten, am ehesten geeignet ist. Dabei wurde angenommen, dass der Anteil der ersten zielgerichteten Behandlung bei soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion und bei ROS1-positivem NSCLC vergleichbar ist. Als Maximum wurde ohnehin ein Anteil von 100 % angenommen.

Gleiches gilt für die Tatsache, dass bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, die einen TKI erhalten haben, zusätzlich zum Progress kein Behandlungsabbruch berücksichtigt werden konnte, um die Anzahl der TKI-vorbehandelten Patienten zu ermitteln.

Die Auswirkungen der oben beschriebenen Annahmen lassen sich nicht quantifizieren. Somit können die jeweiligen Spannen der Anzahl der Patienten in den korrespondierenden Zielpopulationen und damit auch der Anzahl der GKV-Patienten in der jeweiligen Zielpopulation in Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4 sowohl unter- als auch überschätzt sein.

Einordnung der geschätzten Zahlen der GKV-Patienten

Es liegen zwei frühere Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Im Beschluss zu Larotrectinib vom 2. April 2020 findet sich eine gerundete Angabe von 390 bis 770 Patienten in der GKV-Zielpopulation [52, 57]. Im Beschluss zu Entrectinib vom 18. Februar 2021 sind diese Angaben ebenfalls zu Grunde gelegt, um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu ermöglichen [58, 59]. Das Anwendungsgebiet von

Entrectinib enthält nur TKI-naive Patienten. Für Repotrectinib ist die gerundete Summe aus TKI-naiven und TKI-vorbehandelten GKV-Patienten auch 390 bis 770. Der Unterschied zwischen Repotrectinib und Entrectinib bzgl. der TKI-naiven Patienten ist erklärbar: Bei Repotrectinib ist erstmals eine Differenzierung nach TKI-naiven und TKI-vorbehandelten Patienten nötig. Patienten, die ihre Therapie mit einem TKI beginnen, können noch innerhalb des Betrachtungsjahres einen Progress unter ihrer TKI-Therapie erleiden. Diese Patienten werden dann zur Vermeidung von Doppelzählungen als TKI-vorbehandelte Patienten gezählt. In der Gesamtschau sind die geschätzten Patientenzahlen konsistent zu den Patientenzahlen aus den zwei früheren Beschlüssen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Prognose der Anzahl der GKV-Patienten in der jeweiligen Zielpopulation für die nächsten 5 Jahre

Zwischen 2009 und 2022 hat sich die absolute Zahl der Krebsneuerkrankungen insgesamt (ICD-10 C00–C97, ohne C44) bei beiden Geschlechtern kaum verändert [60, 61]. Für die Betrachtung der Inzidenz und Prävalenz von soliden Tumoren (ICD-10 C00–C80, ohne C44) wurden jeweils die letzten fünf verfügbaren Jahre herangezogen. Im Zeitraum von 2018 bis 2022 ist die Anzahl der Patienten, die an einem soliden Tumor (ICD-10 C00–C80, ohne C44) neu erkrankten, geringfügig (um 3 %) von 478.042 auf 463.589 gesunken (Tabelle 3-1). Im Zeitraum von 2015 bis 2019 ist die 5-Jahres-Prävalenz der Patienten mit einem soliden Tumor ebenfalls geringfügig (um 1,4 %) von 1.429.319 auf 1.408.914 gesunken ([49], Tabelle 3-1). Daher sind wesentliche Veränderungen der Inzidenz und Prävalenz solider Tumoren innerhalb der nächsten fünf Jahre (2026 bis 2030) nicht zu erwarten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nicht zutreffend.			
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

BMS verzichtet auf die formale Ableitung eines Zusatznutzens (siehe Modul 4A, Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Um Informationen zur Erkrankung und zur Charakterisierung der Zielpopulation zu erhalten, wurden zum einen medizinische Lehrbücher genutzt, zum anderen wurden strukturierte Internet-, Leitlinien- und Literaturrecherchen durchgeführt. Die Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung, wie z.B. das RKI (http://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html) wurden hinsichtlich relevanter Informationen durchsucht. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank MEDLINE über PubMed (www.pubmed.gov). I.d.R. wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen. In nationalen und internationalen Leitlinienportalen sowie über eine freie Internetsuche wurde zudem nach aktuellen Leitlinien und Expertenkonsens-Publikationen zu soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion recherchiert.

Abschnitt 3.2.3

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine Recherche auf den Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung in Deutschland durchgeführt. Insbesondere wurde zur Erhebung der epidemiologischen Daten auf die Datenbanken des RKI und von Destatis zugegriffen.

Abschnitt 3.2.4

Zusätzlich zur Vorgehensweise der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 wurden bisherige frühe Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet solide Tumoren mit NTRK-Genfusion gesichtet. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) über PubMed (www.pubmed.gov). I.d.R. wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen.

Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten wurden entsprechend der Vorgabe die Kennzahlen der GKV basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken (www.bundesgesundheitsministerium.de) und Daten von Destatis (www.destatis.de) herangezogen.

Abschnitt 3.2.5

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurden Tabelle 3-4 sowie insbesondere den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4A dieses Dossiers entnommen.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol Myers Squibb. Fachinformation AUGTYRO® 40 mg Hartkapseln / AUGTYRO® 160 mg Hartkapseln (Stand: Januar 2025); 2025.
2. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Bencardino K, Pizzutilo EG, Tosi F, Siena S. Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer. *Ann Oncol* 2019; 30(Suppl_8):viii5-viii15. doi: 10.1093/annonc/mdz383.
3. Bebb DG, Banerji S, Blais N, Desmeules P, Gill S, Grin A et al. Canadian Consensus for Biomarker Testing and Treatment of TRK Fusion Cancer in Adults. *Curr Oncol* 2021; 28(1):523–48. doi: 10.3390/curroncol28010053.
4. Stenzinger A, van Tilburg CM, Tabatabai G, Länger F, Graf N, Griesinger F et al. Diagnostik und Therapie von Tumoren mit NTRK-Genfusionen. *Pathologe* 2021; 42(1):103–15. doi: 10.1007/s00292-020-00864-y.
5. Cunanan KM, Gonen M, Shen R, Hyman DM, Riely GJ, Begg CB et al. Basket Trials in Oncology: A Trade-Off Between Complexity and Efficiency. *JCO* 2017; 35(3):271–3. doi: 10.1200/JCO.2016.69.9751.
6. Gambella A, Senetta R, Collemi G, Vallero SG, Monticelli M, Cofano F et al. NTRK Fusions in Central Nervous System Tumors: A Rare, but Worthy Target. *Int J Mol Sci* 2020; 21(3). doi: 10.3390/ijms21030753.
7. Liu F, Wei Y, Zhang H, Jiang J, Zhang P, Chu Q. NTRK Fusion in Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Therapy, and TRK Inhibitor Resistance. *Front. Oncol.* 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.864666.
8. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2019; 30(9):1417–27. doi: 10.1093/annonc/mdz204.
9. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019; 32(1):147–53. doi: 10.1038/s41379-018-0118-3.
10. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018; 2018. doi: 10.1200/PO.18.00183.
11. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol* 2020; 33(1):38–46. doi: 10.1038/s41379-019-0324-7.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Positionspapier NTRK-Inhibitoren als sog. tumoragnostische Arzneimittel.

- Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie. Februar 2020 (korrigierte Version); 2020. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/ntrk-inhibitoren/tumor-agnostische-arzneimittel-20200113.pdf>, aufgerufen am 08.08.2024.
13. Fuchs J. Weichteiltumoren bei Kindern und Jugendlichen; 2018. Verfügbar unter: https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/kinderchirurgie/weichteiltumoren-bei-kindern-und-jugendlichen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-53390-1_90, aufgerufen am 26.11.2024.
 14. Bayer Vital. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Larotrectinib (Vitrakvi®). Modul 4 A. Solide Tumore mit einer NTRK-Genfusion. Stand: 15.10.2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3354/2019-10-15_Modul4A_Larotrectinib.pdf, aufgerufen am 08.08.2024.
 15. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Entrectinib (ROZLYTREK®). Modul 4 B. NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore. Stand: 01.08.2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4039/2020-08-01_Modul4B_Entrectinib.pdf, aufgerufen am 19.01.2023.
 16. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 4.0 – April 2025. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf, aufgerufen am 22.04.2025.
 17. Carbone A. Cancer Classification at the Crossroads. *Cancers (Basel)* 2020; 12(4). doi: 10.3390/cancers12040980.
 18. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica* 2021; 113(2):70–84. doi: 10.32074/1591-951X-213.
 19. Reeve BB, Mitchell SA, Dueck AC, Basch E, Cella D, Reilly CM et al. Recommended patient-reported core set of symptoms to measure in adult cancer treatment trials. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(7). doi: 10.1093/jnci/dju129.
 20. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2 - September 2020. AWMF-Registernummer: 128/001OL; 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf, aufgerufen am 12.03.2025.
 21. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5):365–76. doi: 10.1093/jnci/85.5.365.

22. Kim J-EE, Dodd MJ, Aouizerat BE, Jahan T, Miaskowski C. A review of the prevalence and impact of multiple symptoms in oncology patients. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37(4):715–36. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2008.04.018.
23. Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Acquaye AA, Gilbert MR, Ladha H, Mendoza T. The symptom burden of primary brain tumors: evidence for a core set of tumor- and treatment-related symptoms. *Neuro Oncol* 2016; 18(2):252–60. doi: 10.1093/neuonc/nov166.
24. Cleeland CS, Zhao F, Chang VT, Sloan JA, O'Mara AM, Gilman PB et al. The symptom burden of cancer: Evidence for a core set of cancer-related and treatment-related symptoms from the Eastern Cooperative Oncology Group Symptom Outcomes and Practice Patterns study. *Cancer* 2013; 119(24):4333–40. doi: 10.1002/cncr.28376.
25. Paz-Ares L, Barlesi F, Siena S, Ahn M-J, Drilon A, Conley A et al. Patient-reported outcomes from STARTRK-2: a global phase II basket study of entrectinib for ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer and NTRK fusion-positive solid tumours. *ESMO Open* 2021; 6(3):100113. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100113.
26. Lassen U, Bokemeyer C, Garcia-Foncillas J, Italiano A, Vassal G, Paracha N et al. Prognostic Value of Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase Gene Fusions in Solid Tumors for Overall Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Precis Oncol* 2023; 7:e2200651. doi: 10.1200/PO.22.00651.
27. Hibar DP, Demetri GD, Peters S, Davies J, Humblet O, Maund SL et al. Real-world survival outcomes in patients with locally advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumors receiving standard-of-care therapies other than targeted TRK inhibitors. *PLoS One* 2022; 17(8):e0270571. doi: 10.1371/journal.pone.0270571.
28. Bazhenova L, Lokker A, Snider J, Castellanos E, Fisher V, Fellous M et al. TRK Fusion Cancer: Patient Characteristics and Survival Analysis in the Real-World Setting. *Target Oncol* 2021; 16(3):389–99. doi: 10.1007/s11523-021-00815-4.
29. Bridgewater J, Jiao X, Parimi M, Flach C, Stratford J, Kamburov A et al. Prognosis and oncogenomic profiling of patients with tropomyosin receptor kinase fusion cancer in the 100,000 genomes project. *Cancer Treat Res Commun* 2022; 33:100623. doi: 10.1016/j.ctarc.2022.100623.
30. Manea CA, Badiu DC, Ploscaru IC, Zgura A, Bacinschi X, Smarandache CG et al. A review of NTRK fusions in cancer. *Ann Med Surg (Lond)* 2022; 79:103893. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103893.
31. European Medicines Agency. Day 180 List of Outstanding Issues. AUGTYRO. Procedure No. EMEA/H/C/6005. Date: 19. September 2024; 2024.
32. Bayer. Fachinformation VITRAKVI® 25 mg/100 mg Hartkapseln (Stand: Juli 2024); 2024. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 11.03.2025.
33. Roche Pharma. Fachinformation Rozlytrek® (Stand: März 2025); 2025. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 17.04.2025.

34. Schmieder K, Keilholz U, Combs S. The Interdisciplinary Management of Brain Metastases. *Deutsches Arzteblatt international* 2016; 113(24):415–21. doi: 10.3238/arztebl.2016.0415.
35. Bayer. Fachinformation VITRAKVI® 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: Juli 2024); 2024. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 11.03.2025.
36. Harada G, Santini FC, Wilhelm C, Drilon A. NTRK fusions in lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer* 2021; 161:108–13. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.09.005.
37. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials (incl. supplementary appendix). *The Lancet Oncology* 2020; 21(2):271–82. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
38. Qin H, Patel MR. The Challenge and Opportunity of NTRK Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2022; 23(6):2916. doi: 10.3390/ijms23062916.
39. Harada G, Choudhury NJ, Schram AM, Rosen E, Murciano-Goroff YR, Falcon CJ et al. Mechanisms of acquired resistance to TRK inhibitors. *JCO* 2022; 40(16_suppl):3104. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3104.
40. Xu C, Si L, Wang W, Li Z, Song Z, Wang Q et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of NTRK gene fusion solid tumors in China. *Thoracic cancer* 2022; 13(21):3084–97. doi: 10.1111/1759-7714.14644.
41. Bokemeyer C, Paracha N, Lassen U, Italiano A, Sullivan SD, Marian M et al. Survival Outcomes of Patients With Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Cancer Receiving Larotrectinib Versus Standard of Care: A Matching-Adjusted Indirect Comparison Using Real-World Data. *JCO Precis Oncol* 2023; 7:e2200436. doi: 10.1200/PO.22.00436.
42. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 3.0 – März 2024. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2024. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf, aufgerufen am 22.04.2025.
43. Drilon A, Ou S-HI, Cho BC, Kim D-W, Lee J, Lin JJ et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a Next-Generation ROS1/TRK/ALK Inhibitor That Potently Inhibits ROS1/TRK/ALK Solvent- Front Mutations (incl. supplemental information). *Cancer Discov* 2018; 8(10):1227–36. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0484.
44. Murray BW, Rogers E, Zhai D, Deng W, Chen X, Sprengeler PA et al. Molecular Characteristics of Repotrectinib That Enable Potent Inhibition of TRK Fusion Proteins and Resistant Mutations. *Mol Cancer Ther* 2021; 20(12):2446–56. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0632.
45. Solomon B, Drilon A, Lin JJ, Bazhenova L, Goto K, Langen AJ de et al. Repotrectinib in patients with NTRK fusion-positive advanced solid tumors, including non-small cell

- lung cancer: update from the phase 1/2 TRIDENT-1 trial. Poster 1372P, presented at the European Society for Medical Oncology Congress, Madrid, Spain, October 20-24, 2023; 2023.
46. European Medicines Agency. Assessment Report. Augtyro; International non-proprietary name: repotrectinib; Procedure No. EMEA/H/C/006005/0000 vom 14. November 2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/augtyro-epar-public-assessment-report_en.pdf, aufgerufen am 05.03.2025.
 47. Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, Kim S-W, Solomon BJ, Dziadziuszko R et al. Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2024; 390(2):118–31. doi: 10.1056/NEJMoa2302299.
 48. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Entrectinib (ROZLYTREK®). Modul 3 B. NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore. Stand: 01.08.2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4038/2020-08-01_Modul3B_Entrectinib.pdf, aufgerufen am 20.02.2025.
 49. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Prävalenz und Inzidenz, Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner, Deutschland 2013-2022. Datenstand: 05.09.2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de/Krebs>, aufgerufen am 03.03.2025.
 50. Bristol Myers Squibb. Excel-Tabelle zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation; data on file; 2025.
 51. Bayer Vital. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Larotrectinib (Vitrakvi®). Modul 3 A. Solide Tumore mit einer NTRK-Genfusion. Stand: 15.10.2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3353/2019-10-15_Modul3A_Larotrectinib.pdf, aufgerufen am 20.02.2025.
 52. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Larotrectinib (solide Tumore, Histologie-unabhängig) vom 2. April 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6479/2020-04-02_AM-RL-XII_Larotrectinib_D-495_TrG.pdf, aufgerufen am 14.02.2025.
 53. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2023. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2022 / Kennzahlenjahr 2021; 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/Lungenkrebszentren/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2023-A1_230720.pdf&cid=114363, aufgerufen am 05.03.2025.
 54. Demetri GD, Braud F de, Drilon A, Siena S, Patel MR, Cho BC et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK

- Fusion-Positive Solid Tumors. Clin Cancer Res 2022; 28(7):1302–12. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3597.
55. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar - Dezember 2024. Stand: 30. Dezember 2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf, aufgerufen am 20.02.2025.
56. Destatis. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024. Stand: 20.12.2024; 2024. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2024.html?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2024.html?view=main[Print]), aufgerufen am 29.01.2025.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Larotrectinib (solide Tumore; Histologieunabhängig) vom 02. April 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4242/2020-04-02_AM-RL-XII_Larotrectinib_D-495_BAnz.pdf, aufgerufen am 19.01.2023.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Entrectinib (solide Tumore; Histologieunabhängig) vom 18. Februar 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4715/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-559_BAnz.pdf, aufgerufen am 19.01.2023.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Entrectinib (solide Tumore; Histologieunabhängig) vom 18. Februar 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7324/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-559_TrG.pdf, aufgerufen am 26.03.2025.
60. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe; 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 20.02.2025.
61. Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebsdaten: Krebs gesamt. Stand: 08.10.2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.html, aufgerufen am 20.02.2025.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>1. Jahr⁽¹⁾</i>					
Repotrectinib	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	1x täglich 160 mg oral für 14 Tage; dann 2x täglich 160 mg oral; kontinuierliche Gabe	365,0	1	365,0
<i>Folgejahre⁽¹⁾</i>					
Repotrectinib	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	2x täglich 160 mg oral; kontinuierliche Gabe	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-naive Patientengruppe					
Larotrectinib	Erwachsene mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive Patientengruppe	2x täglich 100 mg oral; kontinuierliche Gabe	365,0	1	365,0
	Pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive Patientengruppe	2x täglich 100 mg/qm KOF (max. 2x täglich 100 mg) oral; kontinuierliche Gabe	365,0	1	365,0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Entrectinib	Erwachsene mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive Patientengruppe	1x täglich 600 mg oral, kontinuierliche Gabe	365,0	1	365,0
	Pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive Patientengruppe	1x täglich 300 mg/qm KOF (400-600 mg) täglich oral ⁽²⁾ ; kontinuierliche Gabe	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe					
BSC	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-vorbehandelte Patientengruppe: ausgenommen NSCLC	Siehe Unterabschnitt zu BSC in Abschnitt 3.3.1	Siehe Unterabschnitt zu BSC in Abschnitt 3.3.1	Siehe Unterabschnitt zu BSC in Abschnitt 3.3.1	Siehe Unterabschnitt zu BSC in Abschnitt 3.3.1
Immun(chemo)-therapie oder Chemotherapie ⁽³⁾	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-vorbehandelte Patientengruppe: Patienten mit NSCLC	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<p>BSC = Best Supportive Care; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; KOF = Körperoberfläche; l = Liter; mg = Milligramm; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); NTRK = Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; qm = Quadratmeter; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor</p> <p>(1) Die Behandlungsdauer wird standardisiert für ein Jahr angesetzt, da aus den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht. Die mediane Behandlungsdauer mit Repotrectinib lag in der Studie TRIDENT-1 bei 13,9 Monaten für die TKI-naive Patientengruppe und bei 4,6 Monaten für die TKI-vorbehandelte Patientengruppe (siehe Modul 4A).</p> <p>(2) Die Dosierung von Entrectinib bei Jugendlichen wird gemäß G-BA Spruchpraxis für die in der Fachinformation genannte, basierend auf der KOF von 12- bzw. 17-jährigen Jugendlichen berechnete Spanne von 400-600 mg dargestellt.</p> <p>(3) Auf die Berechnung für pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit NSCLC mit NTRK-Genfusion wird verzichtet, da diese nur einen äußerst geringen Anteil an allen Patienten mit NSCLC mit NTRK-Genfusion ausmachen (siehe Abbildung 3 in Modul 3B).</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-6 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Repotrectinib und der unter Abschnitt 3.1 genannten ZVT aus. Die Angaben in Tabelle 3-6 wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1–3].

Für Repotrectinib sowie für Larotrectinib und Entrectinib wird für die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr angesetzt, da aus den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht. Die mediane Behandlungsdauer mit Repotrectinib lag in der Studie TRIDENT-1 bei 13,9 Monaten für die TKI-naive Patientengruppe und bei 4,6 Monaten für die TKI-vorbehandelte Patientengruppe (siehe Modul 4A).

Die Kosten für die ZVT Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie bei TKI-vorbehandelten Patienten mit NSCLC mit NTRK-Genfusion entsprechen denjenigen bei TKI-vorbehandelten Patienten mit ROS1-positivem NSCLC (siehe Modul 3B). Dabei wird auf die Berechnung für pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit NSCLC mit NTRK-Genfusion verzichtet, da diese nur einen äußerst geringen Anteil an allen Patienten mit NSCLC mit NTRK-Genfusion ausmachen (siehe Abbildung 3 in Modul 3B). Daher wird für die Berechnung in allen Abschnitten zu den Kosten auf die entsprechenden Abschnitte in Modul 3B verwiesen.

Beschreibung und GKV-Kosten von BSC

Beschreibung von BSC im Anwendungsgebiet

Die ZVT für TKI-vorbehandelte Patienten (ausgenommen NSCLC) ist BSC. „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“ [4].

Im Beratungsgespräch hat der G-BA „empfohlen die Behandlungen, die im Rahmen von BSC bei der jeweiligen Tumorentität durchgeführt wurden, im Dossier darzustellen“ [4]. Dazu gehören nach Ansicht von BMS auch antineoplastische Therapien zur Symptomkontrolle (siehe Unterabschnitt TKI-vorbehandelte Patientengruppe: Antineoplastische Therapien zur Symptomkontrolle als Teil von BSC im Abschnitt 3.1.2). Solide Tumoren mit NTRK-Genfusion umfassen eine Vielzahl von Tumorentitäten [5]. 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 (bei Larotrectinib wird das IFS dabei nicht mitgezählt, da dieses "vorwiegend in den ersten 4 Lebensjahren auftritt" [6]; Repotrectinib: Siehe Modul 4A, Larotrectinib: Siehe Modul 4A, Tabelle 4-41 (Pool) [7], Entrectinib: Siehe Modul 4B, Tabelle 4-35 (EMA) [8]). NSCLC stellt eine Besonderheit dar, da die S3-Leitlinie konkrete Therapieempfehlungen nach Ausschöpfen der TKI-Möglichkeiten benennt (siehe Unterabschnitt Besonderheit NSCLC im Abschnitt 3.1.2). Daher werden nachfolgend exemplarisch nur die Kosten von BSC von den 3 übrigen der 4 häufigsten Tumorentitäten abgebildet. Es ist davon auszugehen, dass bei soliden Tumoren anderer Tumorentitäten mit NTRK-Genfusion patientenindividuelle Kosten von BSC in ähnlicher Größenordnung anfallen.

Allgemeines Vorgehen

Die therapeutischen Maßnahmen von BSC bei fortgeschrittenen Schilddrüsen-, Speicheldrüsenkarzinomen und Weichgewebssarkomen umfassen tumoragnostische sowie tumorspezifische Maßnahmen. Zu den tumoragnostischen Maßnahmen von BSC zählen medikamentöse Therapien zur spezifischen Symptombehandlung und weitere nicht-medikamentöse Therapien zur spezifischen Symptombehandlung (Psychotherapie / psychoonkologische Betreuung, Physiotherapie, Sauerstofftherapie, Rollator, Reha-Sport, Rehabilitation). Zu den tumorspezifischen Maßnahmen zählen antineoplastische medikamentöse Therapien zur systemischen Symptomkontrolle, Strahlentherapie zur Symptombehandlung, operative Verfahren zur Symptombehandlung und Nachsorge. Die Maßnahmen sind in Tabelle 3-7 aufgelistet.

Für die Ermittlung der tumoragnostischen therapeutischen Maßnahmen von BSC bei fortgeschrittenen Schilddrüsen-, Speicheldrüsenkarzinomen und Weichgewebssarkomen wurden im ersten Schritt die aktuellen S3-Leitlinien zu Palliativmedizin aus dem Jahr 2020 [9], zu Supportivtherapie aus dem Jahr 2020 [10] und zu Psychoonkologie aus dem Jahr 2023 [11] sowie die Konsultationsfassung der S3-Leitlinie zu Supportivtherapie [10] herangezogen. In diesen Leitlinien zu Palliativmedizin und Psychoonkologie werden jedoch keine Empfehlungen zu einzelnen tumoragnostischen therapeutischen Maßnahmen im Rahmen von BSC hervorgehoben. Daraufhin wurde auf die relevanten therapeutischen Maßnahmen im Rahmen von BSC zurückgegriffen, die BMS im Rahmen eines zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ermittelt und quantifiziert hatte [12] und die von der Schiedsstelle

anerkannt wurden [13]. Hierbei handelt es sich um die relevanten therapeutischen Maßnahmen im Rahmen von BSC bei fortgeschrittenem NSCLC, die in der S3-Leitlinie aus dem Jahr 2010 [14] hervorgehoben und ausführlich in Modul 3C des zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahrens [12] beschrieben sind. Diese therapeutischen Maßnahmen [12, 14] wurden mit den aktuellen Leitlinien [9–11, 15] abgeglichen und ggf. aktualisiert. Sofern es sich dabei um tumoragnostische Maßnahmen handelt, wurden sie auf die Tumorentitäten fortgeschrittenes Schilddrüsenkarzinom am Beispiel des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (DTC, differentiated thyroid cancer), fortgeschrittenes sekretorisches Mamma-analoges Speicheldrüsenkarzinom (MASC, mammary analogue secretory carcinoma) sowie fortgeschrittene Weichgewebssarkome am Beispiel von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) übertragen. Sie finden sich in Tabelle 3-7.

Die einzelnen tumorspezifischen therapeutischen Maßnahmen von BSC bei DTC, MASC und GIST wurden den jeweiligen aktuellen Leitlinien [16–27] entnommen. Sie sind in Tabelle 3-7 dargestellt.

Zur Häufigkeit des Auftretens liegen keine verlässlichen Daten vor, weder zur Häufigkeit der benannten Symptome und Komplikationen noch zu dem jeweiligen Einsatz der empfohlenen Maßnahmen. Die Behandlung ist abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten.

BSC bei fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom am Beispiel des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (DTC, differentiated thyroid cancer)

Das DTC ist mit einem Anteil von 91 % das weitaus am häufigsten auftretende Schilddrüsenkarzinom; auf das anaplastische und das medulläre Schilddrüsenkarzinom entfallen lediglich 3 % bzw. 6 % der Schilddrüsenkarzinome [28].

Bei fortgeschrittenem DTC finden sich laut Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) Metastasen in der Lunge, den Knochen, im Gehirn, in der Leber und der Haut [19]. Daher werden die gleichen medikamentösen Therapien (siehe Tabelle 3-7) im Rahmen von BSC bei fortgeschrittenem DTC empfohlen [19] wie bei NSCLC [9, 14, 15]. Neben der Strahlentherapie zur Symptombehandlung steht bei DTC die Radiojodtherapie im Vordergrund, und bei den operativen Verfahren spielt die Symptombehandlung bei Lokalrezidiv und bei Lungenmetastasen eine tumorspezifische Rolle [19]. Die weiteren Therapien (Psychotherapie bis Rehabilitation) sind tumoragnostisch und daher identisch mit denen bei NSCLC [9, 11, 14, 15]. Art und Häufigkeit der Nachsorgeuntersuchungen hingegen sind tumorspezifisch [19].

BSC bei fortgeschrittenem sekretorischem Mamma-analogen Speicheldrüsenkarzinom (MASC, mammary analogue secretory carcinoma)

Bei fortgeschrittenem MASC sind Metastasen in der Lunge, den Knochen, der Leber, im Weichgewebe, in fernen Lymphknoten und im Gehirn zu finden [20, 22, 27]. Daher werden die gleichen medikamentösen Therapien (siehe Tabelle 3-7) im Rahmen von BSC bei fortgeschrittenem MASC empfohlen [20–22] wie bei NSCLC [9, 14, 15]. Bei der Strahlentherapie zur Symptombehandlung kommt bei MASC keine Radionuklidtherapie zur

Anwendung, und bei den operativen Verfahren spielt die Symptombehandlung bei Lokalrezidiv und bei Lungenmetastasen eine tumorspezifische Rolle. [20–22].

Die weiteren Therapien (Psychotherapie bis Rehabilitation) sind tumoragnostisch [20–22] und daher identisch mit denen bei NSCLC [9, 11, 14, 15]. Art und Häufigkeit der Nachsorgeuntersuchungen hingegen sind tumorspezifisch [20–22].

BSC bei fortgeschrittenen Weichgewebssarkomen am Beispiel von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST)

Zu den Weichgewebssarkomen werden mehr als 100 verschiedene, histopathologisch definierte Tumoren des Weich-/Stützgewebes gerechnet [23]. GIST sind mit rund 22 % der häufigste Subtyp [24]. GIST sind mesenchymalen Ursprungs, und die häufigsten Primärlokalisationen liegen im Bereich des Magens und des Dünndarms [25, 26].

Bei fortgeschrittenen GIST sind laut National Comprehensive Cancer Network-(NCCN-) Leitlinie Metastasen in der Leber, im Peritoneum, in der Lunge und den Knochen zu finden [26]. Daher werden die gleichen medikamentösen Therapien (siehe Tabelle 3-7) im Rahmen von BSC bei fortgeschrittenen GIST herangezogen wie bei NSCLC [9, 14, 15]. Bei der Strahlentherapie zur Symptombehandlung kommt bei GIST keine Radionuklidtherapie zur Anwendung, und bei den operativen Verfahren spielt die Symptombehandlung bei Lokalrezidiv und bei Lungenmetastasen eine tumorspezifische Rolle [23–25].

Die weiteren Therapien (Psychotherapie bis Rehabilitation) sind tumoragnostisch und daher identisch mit denen bei NSCLC [9, 11, 14, 15]. Art und Häufigkeit der Nachsorgeuntersuchungen hingegen sind tumorspezifisch [23, 25].

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-7: Relevante empfohlene Maßnahmen im Rahmen der Best-Supportive-Care bei DTC, MASC sowie Weichgewebssarkomen am Beispiel von GIST, jeweils im fortgeschrittenen Stadium, basierend auf den Leitlinien

Maßnahme	Symptom / Komplikation		
	DTC	MASC	Weichgewebssarkome am Beispiel von GIST
Antineoplastische medikamentöse Therapien zur systemischen Symptomkontrolle			
Chemotherapie	-	Zur Symptomkontrolle	
Medikamentöse Therapien zur spezifischen Symptombehandlung			
Nichtopioide Analgetika	Schmerzen		
Opioide	Dyspnoe, Schmerzen z.B. wegen Metastasen		
Kortikosteroide	Dyspnoe, symptomatische Hirnmetastasen und Rückenmarkskompression, Übelkeit und Erbrechen, Inappetenz		
Steroidhaltige Cremes	Akute Radiodermatitis		
Bronchodilatoren	Dyspnoe z.B. wegen Lungenmetastasen		
Benzodiazepine	Angst, Angststörungen und Panikattacken, Dyspnoe		
Antidepressiva	Depression, Angst und Angststörungen, Schmerz, neuropathische Schmerzen		
Antipsychotika, v.a. Haloperidol	Delir		
Laxanzien (Makrogolkombinationen)	Prophylaxe von Obstipation (insbesondere bei Opioidtherapie)		
Bisphosphonate oder Denosumab	Knochenmetastasen, Hyperkalzämie		
Metoclopramid	Übelkeit und Erbrechen		
Antikonvulsiva	Neuropathische Schmerzen, Krampfanfälle in Folge von Hirnmetastasen		
Strahlentherapie			
Strahlentherapie zur Symptombehandlung (inkl. stereotaktisch)	Lungenmetastasen, Knochenmetastasen, Hirnmetastasen, Lebermetastasen	MASC-Lokalrezidiv, Lungenmetastasen, Knochenmetastasen, Hirnmetastasen, Lebermetastasen	GIST-Lokalrezidiv, Lungenmetastasen, Knochenmetastasen, Hirnmetastasen, Lebermetastasen

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Maßnahme	Symptom / Komplikation		
	DTC	MASC	Weichgewebssarkome am Beispiel von GIST
Radiojodtherapie zur Symptombehandlung	DTC-Lokalrezidiv, multiple schmerzhafte Knochenmetastasen	-	-
Operative Verfahren			
Operation zur Symptomkontrolle	DTC-Lokalrezidiv, Rückenmarksdekompression, stabilisierende Operationen der Wirbelsäule, Tumorendoprothetik, Stabilisierung der Röhrenknochen, PEG-Anlage, Lungenmetastasen, pleurale Langzeitkatheter, Lebermetastasen	MASC-Lokalrezidiv, Rückenmarksdekompression, stabilisierende Operationen der Wirbelsäule, Tumorendoprothetik, Stabilisierung der Röhrenknochen, PEG-Anlage, Lungenmetastasen, pleurale Langzeitkatheter, Lebermetastasen	GIST-Lokalrezidiv, Rückenmarksdekompression, stabilisierende Operationen der Wirbelsäule, Tumorendoprothetik, Stabilisierung der Röhrenknochen, PEG-Anlage, Lungenmetastasen, pleurale Langzeitkatheter, Lebermetastasen
Weitere nicht-medikamentöse Therapien zur spezifischen Symptombehandlung			
Psychotherapie / psychoonkologische Betreuung	Psychische Belastungen, Depression, Angst, Dyspnoe, Coping		
Physiotherapie	Dyspnoe, eingeschränkte Lebensqualität, Obstipation		
Sauerstofftherapie	Dyspnoe mit Nachweis einer Hypoxämie		
Rollator	Dyspnoe, Fatigue-Syndrom, Knochenmetastasen		
Reha-Sport (Ausdauertraining im Rahmen der Bewegungstherapie)	Psychische Belastungen, Fatigue-Syndrom		
Rehabilitation	Zustand nach Operation, nach Radiochemotherapie, ausgeprägte Folgestörungen		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Maßnahme	Symptom / Komplikation		
	DTC	MASC	Weichgewebssarkome am Beispiel von GIST
Nachsorge – Art und Häufigkeit der Untersuchung			
Nachsorge im Anschluss an eine Strahlen- oder Chemotherapie zur Symptombehandlung	Blutuntersuchungen (Thyreoglobulin, -antikörper) alle 6 Monate	Halssonographie alle 3 Monate	Abdomen-CT alle 3 Monate
	Halssonographie alle 6 Monate	Schädel- und Thorax-CT alle 6 Monate	Thorax-CT alle 6 Monate
	Hals- und Thorax-CT alle 6 Monate	MRT alle 6 Monate	MRT alle 6 Monate
	MRT alle 6 Monate	-	-
CT = Computertomographie; DTC = Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Cancer); GIST = Gastrointestinaler Stromatumor; MASC = Mamma-analoges sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (Mammary analogue secretory carcinoma); MRT = Magnetresonanztomographie; PEG = Perkutane endoskopische Gastrostomie			

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf S3-Leitlinien [9–11, 14–25]

GKV-Kosten von medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen zur Symptombehandlung im Rahmen von BSC im Anwendungsgebiet

Die Kosten der einzelnen in der voranstehenden Tabelle 3-7 aufgeführten therapeutischen Maßnahmen für die GKV sind in Tabelle 3-8 aufgelistet und wurden anhand folgender öffentlich verfügbarer Quellen geschätzt: Arzneiverordnungs-Report (AVR), InEK (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus) DatenBrowser, Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Vergütungsvereinbarung für die Abrechnung physiotherapeutischer Leistungen, Vergütungsvereinbarungen für die Sauerstofftherapie, Vergütungsvereinbarung für vierrädrige Gehhilfen, Vergütungsvereinbarungen für Reha-Sport, Deutsche Rentenversicherung. Es wurde jeweils die aktuellste verfügbare Quelle verwendet [29–43].

Die Kosten der BSC können sich patientenindividuell stark unterscheiden. Zur Verteilung der einzelnen BSC-Maßnahmen in den Patientenpopulationen im Anwendungsgebiet in Deutschland liegen keine belastbaren Daten vor. Daher wurden in der nachfolgenden Betrachtung jeweils die maximalen Kosten der BSC abgeschätzt. Die real anfallenden Kosten für einen Patienten könnten im Versorgungsalltag somit zwischen 0 € und dem hier ermittelten jeweiligen Höchstbetrag liegen.

Kosten einer ambulanten medikamentösen Therapie wurden standardisiert auf 1 Jahr berechnet. Dafür wurden die Kosten pro definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose, DDD) für die relevanten Arzneimittelgruppen aus dem AVR [29] betrachtet und mit 365 (Anzahl der Tage pro Jahr) multipliziert.

Um die obere Grenze der Kosten für die Strahlentherapie und interventionelle Verfahren abzubilden, wurden deren stationäre Kosten betrachtet. Diese basieren auf Fallpauschalen bei Versorgung in Hauptabteilungen [44] und sind generell mit weniger Annahmen verbunden als eine vergleichbare Darstellung ambulanter Kosten. Der InEK DatenBrowser (<https://datenbrowser.inek.org/COSTDRG2023>) listet u.a. die durchschnittliche Verweildauer in Tagen, die durchschnittlichen Fallkosten ohne Pflegepersonalkosten, die ausgegliederten Pflegepersonalkosten pro Tag und die Fallzahl jeweils pro Fallpauschale (DRG, Diagnosis Related Group) gruppiert nach dem Fallpauschalenkatalog 2025 auf; dabei basieren die Kosten auf dem Jahr 2023. Im Jahr 2023 betragen der Bundesbasisfallwert 4.000,71 € und der Pflegeentgeltwert 230,00 €, im Jahr 2024 jedoch 4.210,59 € bzw. 250,00 € [45, 46]. Daher wurden zunächst die ausgegliederten Pflegepersonalkosten pro Tag mit dem Faktor 1,09 (250/230) und die durchschnittlichen Fallkosten ohne Pflegepersonalkosten mit dem Faktor 1,05 (4.210,59/4.000,71) multipliziert. Die Summe aus den durchschnittlichen Fallkosten ohne Pflegepersonalkosten und dem Produkt aus der durchschnittlichen Verweildauer in Tagen und den ausgegliederten Pflegepersonalkosten pro Tag ergibt dann die durchschnittlichen Fallkosten pro DRG in Preisen des Jahres 2024.

Kosten der Psychotherapie [30] sowie der Physiotherapie [31] wurden jeweils für 12 Sitzungen berechnet.

Kosten der Sauerstofftherapie [32] wurden für 12 Monate berechnet, Kosten des Rollators gemäß Vereinbarung mit einer Pauschale [33]. Kosten von Reha-Sport ergaben sich aus den Kosten der ärztlichen Verordnung [30] und 33,33 Übungseinheiten in 12 Monaten [34].

Kosten der Rehabilitation wurden auf Basis von Daten der Deutschen Rentenversicherung geschätzt. Dabei wurde auf die jeweilige Behandlungsdauer von Frauen und Männern bei stationärer bzw. ambulanter onkologischer Rehabilitation [35], den Tagespflegesatz im Jahr 2024 bei stationärer bzw. ambulanter Rehabilitation [47] sowie die jeweilige Anzahl stationärer bzw. ambulanter onkologischer Rehabilitationen [36] zurückgegriffen, um gewichtete Kosten der onkologischen Rehabilitation abzuschätzen.

Kosten der Nachsorge wurden für den ambulanten Bereich ermittelt. Hierzu wurden die betreffenden EBM-Ziffern der jeweiligen Untersuchungsleistung mit dem zugehörigen Eurowert [30] herangezogen und mit der jeweiligen Häufigkeit pro Jahr multipliziert.

GKV-Kosten der antineoplastischen Therapie zur systemischen Symptomkontrolle im Rahmen von BSC im Anwendungsgebiet

Bei fortgeschrittenen Speicheldrüsenkarzinomen und Weichgewebssarkomen bieten die noch verfügbaren und empfohlenen antineoplastischen Therapien nur einen begrenzten klinischen Nutzen und können somit patientenindividuell zur Symptomkontrolle im Rahmen von BSC eingesetzt werden. Bei soliden Tumoren anderer Tumorentitäten mit NTRK-Genfusion mit vergleichbarer Therapiesituation fallen patientenindividuelle Kosten für eine Chemotherapie zur Symptomkontrolle in entsprechender Größenordnung an.

Der Kostenberechnung für die Chemotherapie zur Symptomkontrolle bei Speicheldrüsenkarzinomen liegen die Empfehlungen der ESMO-Leitlinie zu Speicheldrüsenkrebs [16], der Konsultationsfassung der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Speicheldrüsentumoren des Kopfes [22] sowie der kanadischen Konsensusleitlinie zur Behandlung von TRK-fusionspositiven Tumoren [17] zugrunde. Diese Leitlinien empfehlen die Platin-basierten Chemotherapieregime Cisplatin + Doxorubicin + Cyclophosphamid (CAP) oder Carboplatin + Paclitaxel [16, 17, 22].

Empfehlungen zur Chemotherapie bei Weichgewebssarkomen wurden der S3-Leitlinie zu adulten Weichgewebssarkomen entnommen. Diese Leitlinie empfiehlt Doxorubicin-Monotherapie oder die Kombinationstherapie Doxorubicin + Ifosfamid [24].

Die Arzneimittelpreise in Tabelle 3-8 stellen die Apothekenabgabepreise unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 01.02.2025 der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO[®] InfoSystem) der ausgewählten Packungen.

Bei der Kombinationstherapie Carboplatin + Paclitaxel beläuft sich die Dosierung von Carboplatin auf eine Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC) von 5,5 (Tabelle 3-8). Die Berechnung der Dosierung von Carboplatin in mg erfolgte gemäß Spruchpraxis des G-

BA mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Gleichung unter Heranziehung des Durchschnittsgewichts in Kilogramm (Frauen 69,2 kg, Männer 85,8 kg) und des Durchschnittsalters von Frauen und Männern in Deutschland im Jahr 2022 (Frauen 45,9 Jahre, Männer 43,2 Jahre) und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration in Milligramm/Deziliter (Frauen 0,75 mg/dl, Männer 0,9 mg/dl) [48–51]. Der aus diesen Dosierungen für Frauen (AUC 5,5 = 701,2 mg) und Männer (AUC 5,5 = 842,4 mg) gebildete Mittelwert (AUC 5,5 = 771,8 mg) wurde als Berechnungsgrundlage zur Ermittlung der Kosten für Carboplatin herangezogen.

Die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Cisplatin- und Paclitaxelhaltige Regime erfolgte analog zum Vorgehen in Modul 3B Abschnitt 3.3.4. Die Berechnung der sonstigen GKV-Leistungen (Zuschläge für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen) erfolgte ebenfalls analog zum Vorgehen in Modul 3B Abschnitt 3.3.4.

Die Kosten wurden jeweils standardisiert auf 1 Jahr berechnet, da in den Fachinformationen und Leitlinienempfehlungen zu den dargestellten Therapieregimen keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist. Die Summe aus Arzneimittelkosten, zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen sind je Regime für einen Zyklus sowie als Jahrestherapiekosten für die GKV in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Kosten der empfohlenen BSC-Maßnahmen im Anwendungsgebiet

Maßnahme	Kosten pro DDD / Tag / Sitzung / Maßnahme / Zyklus	Kosten pro Jahr	Kommentar zum Ressourcenverbrauch	Quelle
<i>Antineoplastische medikamentöse Therapien zur systemischen Symptomkontrolle – MASC (bis zu 27.099,81 €)</i>				
CAP (Cisplatin + Doxorubicin + Cyclophosphamid)	769,25 € - 783,04 € ⁽¹⁾	13.384,92 € - 13.624,89 € ⁽¹⁾		[16–18, 22, 52, 53]
	Cisplatin: 262,94 € - 276,73 € ⁽¹⁾	Cisplatin: 4.575,10 € - 4.815,07 € ⁽¹⁾	Cisplatin 50 mg/qm KOF 1-mal/Zyklus Q3W; 17,4 Zyklen/Jahr	
	Doxorubicin: 384,02 € ⁽¹⁾	Doxorubicin: 6.681,95 € ⁽¹⁾	Doxorubicin 50 mg/qm KOF 1-mal/Zyklus Q3W; 17,4 Zyklen/Jahr	
	Cyclophosphamid: 122,29 € ⁽¹⁾	Cyclophosphamid: 2.127,88 € ⁽¹⁾	Cyclophosphamid 500 mg/qm KOF 1-mal/Zyklus Q3W; 17,4 Zyklen/Jahr	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Maßnahme	Kosten pro DDD / Tag / Sitzung / Maßnahme / Zyklus	Kosten pro Jahr	Kommentar zum Ressourcenverbrauch	Quelle
Carboplatin + Paclitaxel	1.557,46 € ⁽¹⁾ Carboplatin: 495,04 € ⁽¹⁾ Paclitaxel: 1.062,42 € ⁽¹⁾	27.099,81 € ⁽¹⁾ Carboplatin: 8.613,70 € ⁽¹⁾ Paclitaxel: 18.486,11 € ⁽¹⁾	Carboplatin AUC 5,5 1-mal/Zyklus Q3W; 17,4 Zyklen/Jahr Paclitaxel 175 mg/qm KOF 1-mal/Zyklus Q3W; 17,4 Zyklen/Jahr	[16–18, 22, 54]
Antineoplastische medikamentöse Therapien zur systemischen Symptomkontrolle – Weichgewebssarkome am Beispiel von GIST (bis zu 27.212,42 €)				
Doxorubicin-Monotherapie	456,53 € - 516,59 € ^(1, 2)	7.943,66 € - 8.988,67 € ^(1, 2)	Doxorubicin 60-75 mg/qm KOF 1-mal/Zyklus Q3W; 17,4 Zyklen/Jahr	[19, 24, 55]
Doxorubicin + Ifosfamid	710,88 € - 1.563,93 € ⁽¹⁾ Doxorubicin: 274,68 € - 456,53 € ^(1, 2) Ifosfamid: 436,20 € - 1.107,40 € ⁽¹⁾	9.241,41 € - 27.212,42 € ⁽¹⁾ Doxorubicin: 3.570,81 € - 7.943,66 € ^(1, 2) Ifosfamid: 5.670,60 € - 19.268,76 € ⁽¹⁾	Doxorubicin 30-60 mg/qm KOF 1-mal/Zyklus Q3W-Q4W; 13,0 - 17,4 Zyklen/Jahr Ifosfamid bei fraktionierter Gabe 1,2 - 1,4 g/qm KOF 5-mal/Zyklus Q3W-Q4W; 13,0 - 17,4 Zyklen/Jahr Ifosfamid als 24 h Dauerinfusion 5 - 8 g/qm KOF 1-mal/Zyklus Q3W-Q4W; 13,0 - 17,4 Zyklen/Jahr	[24, 55–57]
Medikamentöse Therapien zur spezifischen Symptombehandlung – DTC, MASC, Weichgewebssarkome am Beispiel von GIST (jeweils 5.494,58 €)				
Nichtopioide Analgetika	1,37 €	500,05 €		[29]
Opioide	4,60 €	1.679,42 €	Mit den Verordnungszahlen gewichtete DDD-Kosten von Morphin, Buprenorphin, Fentanyl, Oxycodon und Hydromorphon	
Kortikosteroide	0,47 €	171,55 €	Kosten für Dexamethason	
Steroidhaltige Cremes	0,46 €	167,90 €	Kosten für schwach wirksame steroidhaltige Dermatika	
Bronchodilatoren	1,76 €	643,83 €	Kosten für Anticholinergika (Monopräparate)	
Benzodiazepine	0,66 €	240,90 €	Kosten für Tranquillantien	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Maßnahme	Kosten pro DDD / Tag / Sitzung / Maßnahme / Zyklus	Kosten pro Jahr	Kommentar zum Ressourcenverbrauch	Quelle
Antidepressiva	0,21 €	76,65 €	Kosten für Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) als die häufigsten Antidepressiva	
Antipsychotika, v.a. Haloperidol	0,50 €	182,50 €		
Laxanzien (Makrogolkombinationen)	0,50 €	182,50 €		
Bisphosphonate oder Denosumab	1,34 €	489,10 €	Mit den Verordnungszahlen gewichtete DDD-Kosten von Bisphosphonaten und Denosumab	
Metoclopramid	0,91 €	332,15 €		
Antikonvulsiva	1,31 €	478,51 €	Mit den Verordnungszahlen gewichtete DDD-Kosten von Valproinsäure, Gabapentin oder Pregabalin	
Strahlentherapie – DTC (13.100.71 €)				
Strahlentherapie zur Symptombehandlung (inkl. stereotaktisch)	9.640,60 €	9.640,60 €	Mit Fallzahlen gewichtete Kosten der Fallpauschalen B15Z, B16A, B16B, E08B, E08C, E08D, H15Z, H16A, H16B, I39Z, I54A und I54B	[39, 45, 46]
Radiojodtherapie zur Symptombehandlung	3.460,11 €	3.460,11 €	Mit Fallzahlen gewichtete Kosten der Fallpauschalen K15A bis K15E	[38, 45, 46]
Strahlentherapie – MASC				
Strahlentherapie zur Symptombehandlung (inkl. stereotaktisch)	8.599,58 €	8.599,58 €	Mit Fallzahlen gewichtete Kosten der Fallpauschalen B15Z, B16A, B16B, D19Z, D20A, D20B, E08B, E08C, E08D, H15Z, H16A, H16B, I39Z, I54A und I54B	[43, 45, 46]
Strahlentherapie – Weichgewebssarkome am Beispiel von GIST				
Strahlentherapie zur Symptombehandlung (inkl. stereotaktisch)	8.546,23 €	8.546,23 €	Mit Fallzahlen gewichtete Kosten der Fallpauschalen B15Z, B16A, B16B, E08B, E08C, E08D, G27A, G27B, G29A, G29B, H15Z, H16A, H16B, I39Z, I54A und I54B	[41, 45, 46]
Operative Verfahren – DTC				
Operation zur Symptombehandlung	5.628,65 €	5.628,65 €	Mit Fallzahlen gewichtete Kosten der Fallpauschalen K06A, K06B, K06C, E05B, E71A bis E71D, E73A, E73B, H08A bis H08C, H29Z und I09E	[37, 45, 46]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Maßnahme	Kosten pro DDD / Tag / Sitzung / Maßnahme / Zyklus	Kosten pro Jahr	Kommentar zum Ressourcenverbrauch	Quelle
Operative Verfahren – MASC				
Operation zur Symptombehandlung	7.056,13 €	7.056,13 €	Mit Fallzahlen gewichtete Kosten der Fallpauschalen D05B, D08A, D08B, E05B, E71A bis E71D, E73A, E73B, H08A bis H08C, H29Z und I09E	[42, 45, 46]
Operative Verfahren – Weichgewebssarkome am Beispiel von GIST				
Operation zur Symptombehandlung	5.248,22 €	5.248,22 €	Mit Fallzahlen gewichtete Kosten der Fallpauschalen G19A, G60A, G60B, E05B, E71A bis E71D, E73A, E73B, H08A bis H08C, H29Z und I09E	[40, 45, 46]
Weitere nicht-medikamentöse Therapien zur spezifischen Symptombehandlung – DTC, MASC, Weichgewebssarkome am Beispiel von GIST (jeweils 10.491,74 €)				
Psychotherapie / psychoonkologische Betreuung	1.436,12 €	1.436,12 €	Berechnet für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie inkl. Feststellung der Leistungspflicht (Kurzzeittherapie 1, Einzelbehandlung) (EBM-Ziffern 35130 und 35401) und die maximale Anzahl von 12 Sitzungen	[30]
Physiotherapie	66,80 €	801,63 €	Berechnet für die maximale Anzahl von jeweils 12 Behandlungen mit folgenden Positionsnummern: Massage (X0106), Krankengymnastik (Mittelwert aus X0501, X0521, X0507 und X0902) und Inhalationstherapie (X1801)	[31]
Sauerstofftherapie	339,25 €	4.071,00 €	Durchschnitt der 12 Monatsversorgungspauschalen (14.00.24.0504, 14.00.24.0505, 14.00.24.0506, 14.00.24.0507) gemäß Hilfsmittelvereinbarung zur Sauerstofftherapie	[32]
Rollator	79,00 €	79,00 €	Versorgungspauschale gemäß Hilfsmittelvereinbarung	[33]
Reha-Sport (Ausdauertraining im Rahmen der Bewegungstherapie)	312,12 €	312,12 €	Berechnet für die maximale Anzahl von 33,33 Einheiten für 1 Jahr; Mittelwert aus Reha-Sport und Reha-Sport im Wasser (Vergütungsvereinbarung; Positionsnummern 604503 und 604509), zudem Verordnung dafür (EBM-Ziffer 01611)	[30, 34]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Maßnahme	Kosten pro DDD / Tag / Sitzung / Maßnahme / Zyklus	Kosten pro Jahr	Kommentar zum Ressourcenverbrauch	Quelle
Rehabilitation	3.791,87 €	3.791,87 €	Mit Anzahl der stationären und ambulanten onkologischen Rehabilitationen gewichtete Kosten einer onkologischen Rehabilitation	[35, 36, 47]
Nachsorge – DTC (659,74 €)				
Blutuntersuchungen	23,51 €	47,02 €	Summe der EBM-Ziffern 32420 (Thyreoglobulin) und 32502 (Thyreoglobulin-Antikörper); 2-mal/Jahr	[30]
Halssonographie	19,33 €	38,66 €	Summe der EM-Ziffern 33011 und 33012; 2-mal/Jahr	
Hals- und Thorax-CT	156,33 €	313,06 €	Summe der EBM-Ziffern 34322 und 34330; 2-mal/Jahr	
MRT	130,50 €	261,00 €	Mittelwert aus den EBM-Ziffern 34410, 34411, 34420, 34421, 34422, 34442, 34450 und 34451; 2-mal/Jahr	
Nachsorge – MASC (589,60 €)				
Halssonographie	9,79 €	39,16 €	EBM-Ziffer 33011; 4-mal/Jahr	[30]
Schädel-CT	72,09 €	144,18 €	Mittelwert aus den EBM-Ziffern 34310, 34320 und 34321; 2-mal/Jahr	
Thorax-CT	72,63 €	145,26 €	EBM-Ziffer 34330; 2-mal/Jahr	
MRT	130,50 €	261,00 €	Mittelwert aus den EBM-Ziffern 34410, 34411, 34420, 34421, 34422, 34442, 34450 und 34451; 2-mal/Jahr	
Nachsorge – Weichgewebssarkome am Beispiel von GIST (765,18 €)				
Abdomen-CT	89,73 €	358,92 €	EBM-Ziffer 34341; 4-mal/Jahr	[30]
Thorax-CT	72,63 €	145,26 €	EBM-Ziffer 34330; 2-mal/Jahr	
MRT	130,50 €	261,00 €	Mittelwert aus den EBM-Ziffern 34410, 34411, 34420, 34421, 34422, 34442, 34450 und 34451; 2-mal/Jahr	

Maßnahme	Kosten pro DDD / Tag / Sitzung / Maßnahme / Zyklus	Kosten pro Jahr	Kommentar zum Ressourcenverbrauch	Quelle
<p>AUC = Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve); CAP = Cisplatin + Doxorubicin + Cyclophosphamid; CT = Computertomographie; DDD = Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose); DTC = Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Cancer); EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GIST = Gastrointestinaler Stromatumor; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; KOF = Körperoberfläche; MASC = Mamma-analoges sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (Mammary analogue secretory carcinoma); mg = Milligramm; MRT = Magnetresonanztomographie; Q3W = Alle 3 Wochen; Q4W = Alle 4 Wochen; qm = Quadratmeter; SSRI = Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)</p> <p>(1) Enthält Arzneimittelkosten, sonstige GKV-Leistungen (Zuschläge für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen), und, soweit zutreffend, zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</p> <p>(2) Festbetrag</p>				

Quelle: Eigene Berechnung auf Basis der angegebenen Quellen. Abweichungen in Summen sind durch Rundung bedingt.

Obergrenze der GKV-Kosten von BSC insgesamt im Anwendungsgebiet

Die GKV-Kosten von BSC insgesamt im Anwendungsgebiet (Obergrenze) sind in Tabelle 3-9 aufgeführt.

Tabelle 3-9: Obergrenze der GKV-Kosten von BSC insgesamt im Anwendungsgebiet

Kostenart	DTC	MASC	Weichgewebssarkome am Beispiel von GIST
Kosten insgesamt (Obergrenze)	35.375,41 €	59.331,44 €	57.758,36 €
<p>DTC = Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Cancer); GIST = Gastrointestinaler Stromatumor; MASC = Mamma-analoges sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (Mammary analogue secretory carcinoma)</p>			

Quelle: Eigene Berechnung auf Basis der angegebenen Quellen in Tabelle 3-8

Somit ergibt sich ein Betrag in Höhe von ca. 59.300 € (59.331,44 €) pro Patient und Jahr, der die Obergrenze der Kosten von BSC insgesamt für die in diesem Dossier betrachtete Patientenpopulation darstellt (Tabelle 3-9).

Werden die Kosten der palliativen und hospizlichen Versorgung im letzten Lebensjahr zusätzlich berücksichtigt, erhöhen sich die Gesamtkosten um bis zu ca. 5.600 € pro Patient [58].

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen

Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
1. Jahr				
Repotrectinib	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	365,0	160 mg für 14 Tage, danach 320 mg (dafür 1 x 160 mg AUGTYRO® HKP für 14 Tage, danach 2 x 160 mg AUGTYRO® HKP)	114.560 mg (Repotrectinib 716 HKP à 160 mg)
Folgejahre				
Repotrectinib	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	365,0	320 mg (dafür 2 x 160 mg AUGTYRO® HKP)	116.800 mg (Repotrectinib 730 HKP à 160 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-naïve Patientengruppe				
Larotrectinib	Erwachsene mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naïve Patientengruppe	365,0	200 mg (dafür 2 x 100 mg VITRAKVI® HKP)	73.000 mg (Larotrectinib 730 HKP à 100 mg)
	Pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naïve Patientengruppe	365,0	200 mg (dafür 0,1 x 2.000 mg VITRAKVI® LSE)	73.000 mg (Larotrectinib 3,65 LSE à 2000 mg)
Entrectinib	Erwachsene mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naïve Patientengruppe	365,0	600 mg (dafür 3 x 200 mg ROZLYTREK® HKP)	219.000 mg (Entrectinib 1095 HKP à 200 mg)
	Pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naïve Patientengruppe	365,0	400 mg bis 600 mg ⁽¹⁾ (dafür 8 x 50 mg ROZLYTREK® GSE bis 12 x 50 mg ROZLYTREK® GSE)	146.000 - 219.000 mg (Entrectinib 2920 GSE à 50 mg – 4380 GSE à 50 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe				
BSC	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-	Siehe Unterabschnitt zu BSC in Abschnitt 3.3.1	Siehe Unterabschnitt zu BSC in Abschnitt 3.3.1	Siehe Unterabschnitt zu BSC in Abschnitt 3.3.1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	vorbehandelte Patientengruppe: ausgenommen NSCLC			
Immun(chemo)-therapie oder Chemotherapie	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-vorbehandelte Patientengruppe: Patienten mit NSCLC	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B
<p>BSC = Best Supportive Care; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; HKP = Hartkapsel(n); KOF = Körperoberfläche; LSE = Lösung zum Einnehmen; mg = Milligramm; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); NTRK = Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor</p> <p>(1) Die Dosierung von Entrectinib bei Jugendlichen wird gemäß G-BA Spruchpraxis für die in der Fachinformation genannte, basierend auf der KOF von 12- bzw. 17-jährigen Jugendlichen berechnete Spanne von 400-600 mg dargestellt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben in Tabelle 3-10 wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1–3, 59]. Die Angaben zu BSC wurden in Kapitel 3.3.1 im Unterabschnitt „Vorgehensweise zur Berechnung der GKV-Kosten von BSC“ detailliert beschrieben und referenziert.

Für Larotrectinib beträgt die empfohlene Dosis für pädiatrische Patienten gemäß Fachinformation 100 mg/Quadratmeter(qm) Körperoberfläche (KOF), maximal jedoch 100 mg [1, 59]. Die Berechnung der KOF erfolgt mittels der Formel von Du Bois & Du Bois basierend auf Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes [50, 60]. Dabei ergibt sich bereits

für 12-Jährige eine durchschnittliche KOF von über 1,0 qm. Deshalb wird für die jugendlichen Patienten die maximale Dosis von 100 mg herangezogen. Darüber hinaus werden für Larotrectinib neben den Kosten für die Hartkapseln, welche die wirtschaftlichere Darreichungsform darstellen, dennoch die Kosten für die Lösung zum Einnehmen angegeben, da für jugendliche Patienten eine individuelle Dosierung basierend auf der KOF ermöglicht werden soll.

Die Dosierung von Entrectinib bei Jugendlichen wird gemäß G-BA Spruchpraxis für die in der Fachinformation genannte, basierend auf der KOF von 12- bzw. 17-jährigen Jugendlichen berechneten Spanne von 400-600 mg dargestellt [2, 61, 62]. Darüber hinaus werden für Entrectinib neben den Kosten für die Hartkapseln, welche die wirtschaftlichere Darreichungsform darstellen, dennoch die Kosten für das filmüberzogene Granulat im Beutel angegeben, da für jugendliche Patienten eine individuelle Dosierung basierend auf der KOF ermöglicht werden soll.

Die Angaben zur ZVT BSC sind im Unterabschnitt „Vorgehensweise zur Berechnung der GKV-Kosten von BSC“ in Abschnitt 3.3.1 dargestellt.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Repotrectinib (AUGTYRO®)	10.226,34 €; 60 x 160 mg; HKP	9.643,83 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 580,74 € ⁽²⁾]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Larotrectinib (VITRAKVI®)	5.420,30 €; 56 x 100 mg; HKP	5.112,27 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 306,26 € ⁽²⁾]
	1.972,88 €; 2.000 mg; LSE	1.861,73 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 109,38 € ⁽²⁾]
Entrectinib (Rozlytrek®)	5.669,16 €; 90 x 200 mg; HKP	5.346,92 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 320,47 € ⁽²⁾]
	1.361,92 €; 42 x 50 mg; GSE	1.285,37 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 74,78 € ⁽²⁾]
BSC	Siehe Unterabschnitt zu BSC in Abschnitt 3.3.1	Siehe Unterabschnitt zu BSC in Abschnitt 3.3.1
Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B
<p>BSC = Best Supportive Care; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; HKP = Hartkapsel(n); LSE = Lösung zum Einnehmen; mg = Milligramm; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; SGB = Sozialgesetzbuch; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor</p> <p>(1) Apothekenrabatt nach § 130 Abs 1 SGB V (2) Herstellerrabatt nach § 130a Abs.1 und 1a SGB V.</p> <p>Stand Lauer-Taxe: 01.02.2025</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-11 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 01.02.2025 der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO® InfoSystem) der ausgewählten Packungen [63]. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis gewählt. Bei einer Kombination von mehreren Wirkstärken wurden die Handelsformen von demjenigen pharmazeutischen Unternehmer (pU) ausgewählt, von dem die Kombination am günstigsten ist. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Die verhandelten Rabatte nach § 130b SGB V auf Basis der frühen Nutzenbewertung sind in die Apothekenabgabepreise „Taxe-Verkaufspreis (gesetzlich)“, die für die Berechnung herangezogen werden, bereits eingerechnet. Alle angegebenen Apothekenabgabepreise sind inkl. des zur Abgabe des Dossiers und Datenstands der Lauer-Taxe (01.02.2025) gültigen Mehrwertsteuer-(MwSt-)Satzes von 19 %.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Repotrectinib	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-naive Patientengruppe					
Larotrectinib	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Entrectinib	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe					
BSC	Siehe Unterabschnitt zu BSC in Abschnitt 3.3.1				
Immun(chemo)-therapie oder Chemotherapie	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B
BSC = Best Supportive Care; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor					

Im Rahmen der ZVT BSC können zum Teil sonstige GKV-Leistungen anfallen. Diese sonstigen GKV-Leistungen können beispielsweise die Herstellung parenteraler Zubereitungen umfassen und sind im Unterabschnitt „Vorgehensweise zur Berechnung der GKV-Kosten von BSC“ in Kapitel 3.3.1 dargestellt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Repotrectinib	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	entfällt	entfällt	entfällt

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-naive Patientengruppe				
Larotrectinib	Erwachsene mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive Patientengruppe	entfällt	entfällt	entfällt
	Pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive Patientengruppe	entfällt	entfällt	entfällt
Entrectinib	Erwachsene mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive Patientengruppe	entfällt	entfällt	entfällt
	Pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive Patientengruppe	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe				
BSC	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-vorbehandelte Patientengruppe: ausgenommen NSCLC	Siehe Unterabschnitt zu BSC in Abschnitt 3.3.1	Siehe Unterabschnitt zu BSC in Abschnitt 3.3.1	Siehe Unterabschnitt zu BSC in Abschnitt 3.3.1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Immun(chemo)-therapie oder Chemotherapie	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-vorbehandelte Patientengruppe: Patienten mit NSCLC	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B
BSC = Best Supportive Care; 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				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von BSC

Für die ZVT BSC sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Unterabschnitt „Vorgehensweise zur Berechnung der GKV-Kosten von BSC“ in Abschnitt 3.3.1 dargestellt.

Weitere zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen

Darüber hinaus werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT angegeben. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt [64–71].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Repotrectinib	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Vorbehandlung mit NTRK-TKI	
BSC	Siehe Unterabschnitt zu BSC in Abschnitt 3.3.1
Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B
BSC = Best Supportive Care; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NTRK = Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die ZVT BSC sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Unterabschnitt „Vorgehensweise zur Berechnung der GKV-Kosten von BSC“ in Abschnitt 3.3.1 dargestellt.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Repotrectinib	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	entfällt	entfällt

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Popolation beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Vorbehandlung mit NTRK-TKI			
BSC	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-vorbehandelte Patientengruppe: ausgenommen NSCLC	Siehe Unterabschnitt zu BSC in Abschnitt 3.3.1	Siehe Unterabschnitt zu BSC in Abschnitt 3.3.1
Immun(chemo)-therapie oder Chemotherapie	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-vorbehandelte Patientengruppe: Patienten mit NSCLC	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B	Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B
BSC = Best Supportive Care; 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			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Popolation beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>1. Jahr</i>					
Repotrectinib	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	115.083,04 €			115.083,04 €
<i>Folgejahre</i>					
Repotrectinib	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	117.333,27 €			117.333,27 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-naive Patientengruppe					
Larotrectinib	Erwachsene mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive Patientengruppe	66.642,09 €			66.642,09 €
Larotrectinib	Pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive Patientengruppe	67.953,15 €			67.953,15 €
Entrectinib	Erwachsene mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive Patientengruppe	65.054,19 €			65.054,19 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Entrectinib	Pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-naive Patientengruppe	89.363,82 € – 134.045,73 €			89.363,82 € – 134.045,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe					
BSC	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-vorbehandelte Patientengruppe: ausgenommen NSCLC				0€ - 59.331,44 €
Immun(chemo)-therapie oder Chemotherapie	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion – TKI-vorbehandelte Patientengruppe: Patienten mit NSCLC				18.867,87 € - 142.786,14 € ⁽¹⁾
<p>BSC = Best Supportive Care; 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</p> <p>(1) Siehe entsprechende Tabelle für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientengruppe im Modul 3B</p>					

Detaillierte Darstellung der Berechnung siehe: [72]

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden

Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Repotrectinib kann tumorentitätsübergreifend bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion angewendet werden. Die Voraussetzung dafür ist die molekulare Diagnostik des Tumors. Diese Diagnostik wird von der DGHO in ihrem Positionspapier empfohlen. Dennoch kann allgemein davon ausgegangen werden, dass ein relevanter Anteil potenzieller Patienten für Repotrectinib nicht getestet wird. Sowohl dieser Anteil als auch die Versorgungsanteile können je nach Tumorentität variieren.

Für TKI-naive Patienten stellen bisher die NTRK-TKI Larotrectinib und Entrectinib den Behandlungsstandard dar. Nach einer Gabe eines dieser NTRK-TKI stand bislang nur BSC zur Verfügung (Besonderheit NSCLC: Siehe Abschnitt 3.1.2).

Mit Repotrectinib wurde erstmals ein NTRK-TKI der zweiten Generation zugelassen, welcher bekannte On-Target-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. Dies gilt auch für Patienten mit Hirnmetastasen. Weiter stabilisiert Repotrectinib die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Repotrectinib stellt für NTRK-TKI-naive Patienten eine verbesserte Therapieoption hinsichtlich der Entwicklung von Resistenzmutationen und für NTRK-TKI-vorbehandelte Patienten die erste zugelassene zielgerichtete und wirksame Therapieoption dar (siehe Abschnitt 3.2.2 sowie Modul 4A).

Versorgungsalltag

Aufgrund dieser Ergebnisse für Repotrectinib ist davon auszugehen, dass künftig ein Teil der TKI-naiven Patienten und ein großer Teil der TKI-vorbehandelten Patienten mit Repotrectinib behandelt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der künftige Einsatz von Repotrectinib durch die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst wird, z.B. durch individuelle Nutzen-Risikoabwägungen. Es liegen keine belastbaren Daten vor, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben. Zudem stehen den TKI-naiven Patienten bereits Therapieoptionen (siehe vorheriger Absatz) zur Verfügung. Die Behandlung mit NTRK-TKI setzt dabei eine molekulare Tumordiagnostik voraus, die noch nicht flächendeckend umgesetzt ist. Aus diesen Gründen ist die Anzahl der Patienten, die im Versorgungsalltag Repotrectinib erhalten werden, möglicherweise deutlich geringer als die geschätzte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4).

Kontraindikationen

In der Fachinformation von Repotrectinib ist als Kontraindikation nur Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile angegeben [3].

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die ZVT-Optionen Larotrectinib oder Entrectinib für TKI-naive Patienten und BSC (inkl. einer antineoplastischen Therapie zur Symptomkontrolle) für TKI-vorbehandelte Patienten sind der bisherige Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet [4].

Der Anteil der TKI-naiven Patienten im Anwendungsgebiet wird auf 73,2 % - 84,5 % geschätzt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Ein Teil der Patienten im Anwendungsgebiet wird keine Therapie mit der ZVT erhalten. Die möglichen Gründe hierfür sind die gleichen wie diejenigen für Repotrectinib, die im Unterabschnitt „Versorgungsalltag“ beschrieben sind.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es ist zu erwarten, dass die Behandlung mit Repotrectinib überwiegend im ambulanten Bereich stattfindet, da die Applikation in oraler Form erfolgt und die Patienten in der Regel keine stationäre Versorgung benötigen. Da das vorliegende Anwendungsgebiet tumoragnostisch ist, ist die Verteilung auf den ambulanten und den stationären Versorgungsbereich aber schwer zu ermitteln.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Repotrectinib derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Repotrectinib bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verordnungsdaten beschreiben lassen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die tumoragnostischen Maßnahmen von BSC beruhen zum einen auf den relevanten Maßnahmen von BSC, die im Rahmen eines zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ermittelt und quantifiziert wurden [12] und zum anderen auf den aktuellen S3-Leitlinien zu Palliativmedizin [9], zu Supportivtherapie [10] und zu Psychoonkologie [11] sowie der Konsultationsfassung der S3-Leitlinie zu Supportivtherapie [10]. Die einzelnen tumorspezifischen Maßnahmen von BSC wurden den jeweiligen aktuellen Leitlinien entnommen. Die Leitlinien wurden durch strukturierte Recherchen identifiziert.

Die Kosten für die BSC-Maßnahmen wurden anhand öffentlich verfügbarer aktueller Quellen geschätzt (AVR, Fallpauschalenkatalog, InEK DatenBrowser, Bundesbasisfallwert, Pflegeentgeltwert, EBM, Vergütungsvereinbarung für die Abrechnung physiotherapeutischer Leistungen, Vergütungsvereinbarungen für die Sauerstofftherapie, Vergütungsvereinbarung für vierrädrige Gehhilfen, Vergütungsvereinbarungen für Reha-Sport, Deutsche Rentenversicherung, Tagespflegesatz bei stationärer bzw. ambulanter Rehabilitation).

Für die Arzneimittel wurden die Informationen zu Dosierung und Therapieschemata den aktuellen Fachinformationen entnommen [1–3, 59]. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® InfoSystem). Die Kostendarstellung für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beruht auf der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und insbesondere ihrer aktuellen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ [73]. Die für die Berechnung der durchschnittlichen KOF und die Umrechnung von AUC in mg benötigten Angaben zu Körpergröße und -gewicht der deutschen Bevölkerung entstammen den Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes [50]. Für andere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurde der aktuelle EBM herangezogen.

Darüber hinaus wurden weitere Informationen aus aktuellen frühen Nutzenbewertungen in vergleichbaren Anwendungsgebieten einbezogen.

Informationen zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden den in Abschnitt 3.2 identifizierten Leitlinien und den Fachinformationen entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bayer. Fachinformation VITRAKVI® 25 mg/100 mg Hartkapseln (Stand: Juli 2024); 2024. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 11.03.2025.
2. Roche Pharma. Fachinformation Rozlytrek® (Stand: März 2025); 2025. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 17.04.2025.

3. Bristol Myers Squibb. Fachinformation AUGTYRO® 40 mg Hartkapseln / AUGTYRO® 160 mg Hartkapseln (Stand: Januar 2025); 2025.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2023-B-019, Repotrectinib zur Behandlung solider Tumore, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Repotrectinib, Datum des Gesprächs 14. April 2023; Niederschrift vom 13. Juni 2023; inklusive 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-019 Repotrectinib, Stand: April 2023; 2023.
5. Stenzinger A, van Tilburg CM, Tabatabai G, Länger F, Graf N, Griesinger F et al. Diagnostik und Therapie von Tumoren mit NTRK-Genfusionen. *Pathologe* 2021; 42(1):103–15. doi: 10.1007/s00292-020-00864-y.
6. Fuchs J. Weichteiltumoren bei Kindern und Jugendlichen; 2018. Verfügbar unter: https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/kinderchirurgie/weichteiltumoren-bei-kindern-und-jugendlichen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-53390-1_90, aufgerufen am 26.11.2024.
7. Bayer Vital. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Larotrectinib (Vitrakvi®). Modul 4 A. Solide Tumore mit einer NTRK-Genfusion. Stand: 15.10.2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3354/2019-10-15_Modul4A_Larotrectinib.pdf, aufgerufen am 08.08.2024.
8. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Entrectinib (ROZLYTREK®). Modul 4 B. NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore. Stand: 01.08.2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4039/2020-08-01_Modul4B_Entrectinib.pdf, aufgerufen am 19.01.2023.
9. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2 - September 2020. AWMF-Registernummer: 128/001OL; 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf, aufgerufen am 12.03.2025.
10. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. Konsultationsfassung S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Version 2.01 – September 2024. AWMF-Registernummer: 032/054OL; 2024. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Supportive_Therapie_Langversion_2.01_Konsultationsfassung.pdf, aufgerufen am 12.04.2025.

11. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen. Langversion 2.1 - August 2023. AWMF-Registernummer: 032-051OL; 2023. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Psychoonkologie/Version_2/LL_Psychoonkologie_Langversion_2.1.pdf, aufgerufen am 20.02.2025.
12. Bristol Myers Squibb. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nivolumab (OPDIVO®) Modul 3 C; Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom mit nichtplatteneithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen. Stand: 28.04.2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1449/2016-04-28_Modul3C_Nivolumab.pdf, aufgerufen am 20.02.2025.
13. Gemeinsame Schiedsstelle. Schiedsspruch: Antrag auf Festsetzung des Vertragsinhalts für das Arzneimittel Nivolumab (Opdivo®) nach § 130b Abs. 4 SGB V; Verfahren 130b-SSSt. 9-16; 2016.
14. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Pneumologie 2010; 64 Suppl 2:e1-164. doi: 10.1055/s-0029-1243837.
15. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 4.0 – April 2025. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf, aufgerufen am 22.04.2025.
16. van Herpen C, Vander Poorten V, Skalova A, Terhaard C, Maroldi R, van Engen A et al. Salivary gland cancer: ESMO–European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Open 2022; 7(6):100602. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100602.
17. Bebb DG, Banerji S, Blais N, Desmeules P, Gill S, Grin A et al. Canadian Consensus for Biomarker Testing and Treatment of TRK Fusion Cancer in Adults. Curr Oncol 2021; 28(1):523–48. doi: 10.3390/curroncol28010053.
18. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers, Version 2.2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf, aufgerufen am 21.02.2025.
19. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology 2019; 30(12):1856–83. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Speicheldrüsenkarzinome; Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Mai

- 2024; 2024. Verfügbar unter:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/speicheldruesenkarzinome/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 12.03.2025.
21. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. Langversion 3.0 - März 2021. AWMF-Registernummer: 007/100OL; 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/Version_3/LL_Mundhoehlenkarzinom_Langversion_3.0.pdf, aufgerufen am 24.02.2025.
 22. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Speicheldrüsentumoren des Kopfes. Version 1.01 - Dezember 2024. AWMF-Registernummer: 007-102OL; 2024. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Speicheldr%C3%BCsentumoren/LL_Speicheldr%C3%BCsentumoren_des_Kopfes_Langversion_1.01.pdf, aufgerufen am 22.04.2025.
 23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Weichgewebssarkome (maligne Weichgewebstumoren) des Erwachsenen; Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: April 2019; 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 03.03.2025.
 24. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Langversion 1.1 - Juni 2022. AWMF-Registernummer: 032/044OL; 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-044OLI_S3_Adulte_Weichgewebesarkome_2022-06.pdf, aufgerufen am 03.03.2025.
 25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gastrointestinale Stromatumoren (GIST); Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: April 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-stromatumoren-gist/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 03.03.2025.
 26. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Gastrointestinal Stromal Tumors, Version 1.2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf, aufgerufen am 25.04.2025.
 27. Ali S, Bryant R, Palmer FL, DiLorenzo M, Shah JP, Patel SG et al. Distant Metastases in Patients with Carcinoma of the Major Salivary Glands. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(12):4014–9. doi: 10.1245/s10434-015-4454-y.
 28. Zentrum für Krebsregisterdaten. Verteilung der bösartigen Neubildungen der Schilddrüse nach histologischem Typ und Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 2019–2020. Stand: Oktober 2024; 2024. Verfügbar unter:

- https://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Grafiken/c73_zusatz_schilddruesenkrebs_histologie_2019_2020.png?__blob=poster, aufgerufen am 03.03.2025.
29. Wolf-Dieter Ludwig, Bernd Mühlbauer, Roland Seifert. Arzneiverordnungs-Report 2023; 2023.
 30. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2025 2025.
 31. GKV Spitzenverband. Anlage 2 Vergütungsvereinbarung zum Vertrag nach § 125 Absatz 1 SGB V über die Versorgung mit Leistungen der Physiotherapie und deren Vergütung. Stand: Dezember 2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/ambulante_leistungen/heilmittel/vertraege_125abs1/physiotherapie/20241201_Lesefassung_Anlage_2_Hebammenpositionen_Physio_gueltig_ab_01.12.2024.pdf, aufgerufen am 03.03.2025.
 32. AOK NordWest. Änderungsvereinbarung zum Vertrag nach § 127 Abs. 1 SGB V über die Versorgung mit Hilfsmitteln zur Sauerstofftherapie der Produktgruppe 14 vom 01.08.2017. Stand: Dezember 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.aok.de/gp/fileadmin/user_upload/Hilfsmittel/Homecare/Vertraege_Nordwest/nw_pg14_sauerstofftherapie_aenderungvereinbarung.pdf, aufgerufen am 03.03.2025.
 33. AOK NordWest. Änderungsvereinbarung (1. Nachtrag) Vertrag nach § 127 Abs. 1 SGB V über die Versorgung mit Gehhilfen. Stand: März 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.aok.de/gp/fileadmin/user_upload/Hilfsmittel/Reha-_und_Orthopaedietechnik/Vertraege_Nordwest/nw_pg10_vertrag_gehhilfen_1_aenderungvereinbarung_2023_03_01.pdf, aufgerufen am 03.03.2025.
 34. Württembergischer Behinderten- und Rehabilitationssportverband e.V. Vergütungssätze für die Durchführung von Rehabilitationssport. Stand: Januar 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.wbrs-online.net/downloads/reha-sport/verguetungssaetze/545-verguetungssaetze-2025-2/file>, aufgerufen am 03.03.2025.
 35. Deutsche Rentenversicherung Bund. Reha-Bericht 2024. Die medizinische und berufliche Rehabilitation der Rentenversicherung im Licht der Statistik. Stand: Oktober 2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.deutscherentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Statistiken-und-Berichte/Berichte/rehabericht_2024.html, aufgerufen am 03.03.2025.
 36. Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik der Deutschen Rentenversicherung: Rehabilitation 2023; 2023. Verfügbar unter: https://statistik-rente.de/drv/extern/publikationen/statistikbaende/documents/Rehabilitation_2023.pdf, aufgerufen am 03.03.2025.
 37. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). DRG Reportbrowser: DTC OP. Datenlieferung Kosten DRG 2023 gruppiert nach 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://datenbrowser.inek.org/COSTDRG2023>, aufgerufen am 26.01.2025.

38. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). DRG Reportbrowser: DTC Radiojodtherapie. Datenlieferung Kosten DRG 2023 gruppiert nach 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://datenbrowser.inek.org/COSTDRG2023>, aufgerufen am 26.01.2025.
39. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). DRG Reportbrowser: DTC Strahlentherapie. Datenlieferung Kosten DRG 2023 gruppiert nach 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://datenbrowser.inek.org/COSTDRG2023>, aufgerufen am 26.01.2025.
40. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). DRG Reportbrowser: GIST OP. Datenlieferung Kosten DRG 2023 gruppiert nach 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://datenbrowser.inek.org/COSTDRG2023>, aufgerufen am 26.01.2025.
41. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). DRG Reportbrowser: GIST Strahlentherapie. Datenlieferung Kosten DRG 2023 gruppiert nach 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://datenbrowser.inek.org/COSTDRG2023>, aufgerufen am 26.01.2025.
42. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). DRG Reportbrowser: MASC OP. Datenlieferung Kosten DRG 2023 gruppiert nach 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://datenbrowser.inek.org/COSTDRG2023>, aufgerufen am 26.01.2025.
43. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). DRG Reportbrowser: MASC Strahlentherapie. Datenlieferung Kosten DRG 2023 gruppiert nach 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://datenbrowser.inek.org/COSTDRG2023>, aufgerufen am 26.01.2025.
44. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Fallpauschalen-Katalog gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 4 Krankenhausfinanzierungsgesetz. Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 7 Krankenhausfinanzierungsgesetz. Pflegeerlöskatalog gemäß Paragraf 17b Absatz 4 Satz 5 Krankenhausfinanzierungsgesetz. aG-DRG-Version 2025 und Pflegeerlöskatalog 2025; 2024. Verfügbar unter: https://www.g-drg.de/einspaltig/content/download/14155/file/Fallpauschalenkatalog%202025_2024-09-26.pdf, aufgerufen am 03.03.2025.
45. Reimbursement Institute. Glossar: BBFW – Bundesbasisfallwert. Verfügbar unter: <https://reimbursement.institute/glossar/bundesbasisfallwert/>, aufgerufen am 03.03.2025.
46. Reimbursement Institute. Glossar: Pflegeentgelt. Verfügbar unter: <https://reimbursement.institute/glossar/pflegeentgelt/>, aufgerufen am 03.03.2025.
47. Deutsche Rentenversicherung Rheinland. Gültiger Tagespflegesatz Rehabilitation. Stand: 01.01.2025; 2025. Verfügbar unter: <https://aggertalklinik.de/aufenthalt/kosten/>, aufgerufen am 03.03.2025.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften

- Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression $\geq 1\%$, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) vom 1. Februar 2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10195/2024-02-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-966_TrG.pdf, aufgerufen am 09.12.2024.
49. DocCheck Community GmbH. DocCheck Flexikon: Serumkreatinin. Stand: 21.10.2024; 2024. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>, aufgerufen am 05.03.2025.
 50. Destatis. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht; Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021. Stand: 27. März 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>, aufgerufen am 05.03.2025.
 51. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2022). Verfügbar unter: https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/Daten/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871_csv?__blob=publicationFile&v=4, aufgerufen am 06.03.2025.
 52. Licitra L, Cavina R, Grandi C, Palma SD, Guzzo M, Demicheli R et al. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. A phase II trial of 22 patients. *Annals of Oncology* 1996; 7(6):640–2. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a010684.
 53. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: April 2024); 2024. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 17.04.2025.
 54. Airoidi M, Pedani F, Succo G, Gabriele AM, Ragona R, Marchionatti S et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer* 2001; 91(3):541–7. doi: 10.1002/1097-0142(20010201)91:3<541::aid-cncr1032>3.0.co;2-y.
 55. Hexal. Fachinformation Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml (Stand: Juni 2023); 2023. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 11.03.2025.
 56. Stadapharm. Fachinformation IFO-cell® N 1000 Infusionslösung / IFO-cell® N 2000 Infusionslösung (Stand: November 2023); 2023. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 11.03.2025.
 57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin (neues Anwendungsgebiet) vom 01.12.2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4074/2016-12-01_AM-RL-XII_Eribulin_nAWG_D-234_TrG.pdf, aufgerufen am 04.03.2025.

58. Institut für Allgemeinmedizin/Universitätsklinikum Jena & BARMER. pallCompare Monitor Hospiz- und Palliativversorgung. Kosten der palliativen und hospizlichen Versorgung von Verstorbenen mit Palliativversorgung im letzten Lebensjahr nach KV-Region und Jahr; 2025. Verfügbar unter: <https://www.bifg.de/projekte/pallcompare/interaktive-grafiken-pallcompare/kosten-der-palliativen-versorgung-diagramm>, aufgerufen am 03.03.2025.
59. Bayer. Fachinformation VITRAKVI® 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: Juli 2024); 2024. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 11.03.2025.
60. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5:303-11; discussion 312-3.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Entrectinib (solide Tumore; Histologieunabhängig) vom 18. Februar 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7324/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-559_TrG.pdf, aufgerufen am 26.03.2025.
62. Destatis. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Körpermaße der Bevölkerung (ab 12 Jahren) 2017; 2017. Verfügbar unter: <https://www.gbe-bund.de/>, aufgerufen am 06.03.2025.
63. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe® Online 4.0. Preis- und Produktstand: 01.02.2025; 2025. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, aufgerufen am 11.02.2025.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 17. Januar 2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf, aufgerufen am 01.04.2025.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 03. August 2017; 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf, aufgerufen am 01.04.2025.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges

- Lungenkarzinom) vom 19. Oktober 2017; 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4604/2017-10-19_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-285_TrG.pdf, aufgerufen am 01.04.2025.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) vom 2. April 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6472/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486_TrG.pdf, aufgerufen am 01.04.2025.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) vom 20. August 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf, aufgerufen am 01.04.2025.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib vom 2. Mai 2013; 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf, aufgerufen am 01.04.2025.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) vom 4. Februar 2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3578/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_TrG.pdf, aufgerufen am 01.04.2025.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib vom 5. November 2015; 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf, aufgerufen am 01.04.2025.
72. Bristol Myers Squibb. Excel-Tabelle zur Berechnung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung; data on file; 2025.
73. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 15. Oktober 2024; 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Repotrectinib (AUGTYRO®) [1].

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit AUGTYRO 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 IVDs (In-vitro-Diagnostikum) mit CE-Kennzeichnung und entsprechendem Verwendungszweck erfolgen. Wenn das IVD mit CE-Kennzeichnung nicht verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).

Dosierung

[...]

NTRK-Genfusion-positive solide Tumoren

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren beträgt 160 mg Repotrectinib einmal täglich für 14 Tage, gefolgt von 160 mg Repotrectinib zweimal täglich bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde oder wenn es zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Einnahme einer Dosis zu Erbrechen kommt, sollte die Einnahme der nachfolgenden Dosen wie verordnet fortgesetzt werden. Es dürfen nicht zwei Dosen gleichzeitig eingenommen werden.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Die empfohlenen Dosisreduktionen beim Auftreten von Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen

Verordnete Dosis	Dosisreduktion	
	Erstmaliges Auftreten	Zweites Auftreten
160 mg einmal täglich	120 mg einmal täglich	80 mg einmal täglich
160 mg zweimal täglich	120 mg zweimal täglich	80 mg zweimal täglich

Empfehlungen für Dosisanpassungen bei spezifischen Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 dargestellt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen bei spezifischen Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Schweregrad*	Dosisanpassung
Wirkungen auf das zentrale Nervensystem	Nicht tolerierbare Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung bis Besserung auf kleiner oder gleich Grad 1 oder Ausgangszustand. • Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, wie klinisch angezeigt.
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung bis Besserung auf kleiner oder gleich Grad 1 oder Ausgangszustand. • Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Dauerhaft absetzen.
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis	Alle Schweregrade	<ul style="list-style-type: none"> • Bei vermuteter ILD/Pneumonitis unterbrechen. • Bei bestätigter ILD/Pneumonitis dauerhaft absetzen.
Andere klinisch relevante Nebenwirkungen	Nicht tolerierbare Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung bis Besserung auf kleiner oder gleich Grad 1 oder Ausgangszustand. • Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt.
	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung bis zum Abklingen der Nebenwirkung oder bis zur Erholung bzw. Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand. • Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt. • Wenn die Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen abklingt, dauerhaft absetzen. • Bei wiederkehrenden Nebenwirkungen von Grad 4 dauerhaft absetzen.

* Schweregrad entsprechend *Common Terminology Criteria for Adverse Events* des National Cancer Institute (NCI-CTCAE) Version 4.0

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. AUGTYRO wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5 \times$ ULN oder AST $>$ ULN) ist keine Dosisanpassung erforderlich. AUGTYRO wurde bei Patienten mit

mittelschwerer (Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 × ULN) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3 × ULN) nicht untersucht und AUGTYRO soll bei Patienten mit mittelschwerer/schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

[...]

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AUGTYRO bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren mit *NTRK*-positiven soliden Tumoren ist bisher nicht erwiesen. Derzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

AUGTYRO ist zur oralen Einnahme bestimmt. Die Kapseln sollen jeden Tag zur gleichen Zeit im Ganzen geschluckt werden. Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerdrückt, gekaut und der Kapselinhalt darf nicht aufgelöst werden.

AUGTYRO kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2), sollte jedoch nicht zusammen mit Grapefruit, Grapefruitsaft oder Bitterorangen eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wirksamkeit bei unterschiedlichen Tumorarten

Der Nutzen von AUGTYRO wurde in einarmigen Studien bei erwachsenen Patienten (n = 88) nachgewiesen, deren Tumoren eine *NTRK*-Genfusion aufwiesen. Positive Wirkungen von AUGTYRO wurden basierend auf der Gesamtansprechrates und der Ansprechdauer bei einer begrenzten Anzahl an Tumorarten nachgewiesen. Die Wirkung kann sowohl in Abhängigkeit von der Tumorart als auch von weiteren genomischen Veränderungen quantitativ unterschiedlich sein (siehe Abschnitt 5.1).

Zentrales Nervensystem (ZNS)

Bei Patienten, die AUGTYRO erhielten, wurde ein breites Spektrum an Nebenwirkungen berichtet, die das zentrale Nervensystem betreffen, einschließlich Benommenheit, Ataxie und kognitiver Störungen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollen über diese Risiken von AUGTYRO aufgeklärt werden, da sie ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. Patienten soll geraten werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Nebenwirkungen auftreten, die das zentrale Nervensystem betreffen (siehe Abschnitt 4.7). Die Behandlung mit AUGTYRO soll unterbrochen werden und anschließend bei Besserung mit derselben oder einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen bzw., je nach Schweregrad, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis

Patienten soll geraten werden, Symptome von ILD/Pneumonitis, die Kurzatmigkeit, Husten, Giemen, Brustschmerzen oder Engegefühl in der Brust und Hämoptyse umfassen können, zu berichten. Patienten sollen auf neue oder sich verschlimmernde pulmonale Symptome, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten können, überwacht werden. Die Behandlung mit AUGTYRO soll bei Patienten, bei denen der Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis besteht, unterbrochen werden und, wenn die ILD/Pneumonitis bestätigt wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Knochenfrakturen

Bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien mit AUGTYRO behandelt wurden, wurden Knochenfrakturen berichtet. Bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten traten einige Frakturen in Zusammenhang mit einem Sturz oder einem anderen Trauma im betroffenen Bereich auf. Bei einigen Patienten wurden radiologische Auffälligkeiten, die möglicherweise auf eine Tumorbeteiligung hinweisen, berichtet. Die meisten Frakturen betrafen sowohl bei Erwachsenen als auch pädiatrischen Patienten die unteren Extremitäten (z. B. Fibula, Tibia oder Fuß). Patienten mit Anzeichen oder Symptomen einer Fraktur (z. B. Schmerzen, Veränderungen der Mobilität, Deformität) sollen umgehend untersucht werden.

Hepatotoxizität

Arzneimittelinduzierte Hepatotoxizität wurde bei Patienten berichtet, die mit AUGTYRO behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Leberfunktionstests, einschließlich ALT, AST und Bilirubin, sollen wie klinisch indiziert überwacht werden.

Leberfunktionsstörung

AUGTYRO wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. AUGTYRO soll bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund des potenziellen Risikos einer Überexposition und des erhöhten Risikos von unerwünschten Ereignissen nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

AUGTYRO kann bei Verabreichung an schwangere Frauen den Fetus schädigen (siehe Abschnitt 5.3).

Vor Einleitung der Therapie mit AUGTYRO muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit AUGTYRO und für 2 Monate nach der letzten Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.

AUGTYRO kann die Wirksamkeit systemischer hormoneller Kontrazeptiva, einschließlich oraler Kontrazeptiva, herabsetzen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit AUGTYRO und für 4 Monate nach der letzten Dosis Kondome verwenden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Kinder und Jugendliche

Langzeitsicherheitsdaten zur Anwendung von AUGTYRO bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren liegen nicht vor.

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von AUGTYRO mit einem starken oder moderaten CYP3A-/P-gp-Inhibitor erhöht die Plasmakonzentrationen von Repotrectinib (siehe Abschnitt 4.5), was das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen kann. Die gleichzeitige Anwendung von AUGTYRO mit einem starken oder moderaten CYP3A-/P-gp-Inhibitor soll vermieden werden.

Während der Behandlung mit AUGTYRO soll der Verzehr von Grapefruit und Produkten, die Grapefruit enthalten, vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von AUGTYRO mit einem starken oder moderaten CYP3A-/P-gp-Induktor verringert die Plasmakonzentrationen von Repotrectinib (siehe Abschnitt 4.5), was die Wirksamkeit von AUGTYRO verringern kann und vermieden werden soll.

Sonstige Bestandteile

AUGTYRO enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Basierend auf *In-vitro*-Daten ist Repotrectinib ein CYP3A4- und P-gp-Substrat.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Repotrectinib

Wirkung von CYP3A4-Inhibitoren und P-gp-Inhibitoren auf Repotrectinib

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer oraler Dosen von Itraconazol (einem starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitor) mit einer Einzeldosis von 80 mg Repotrectinib erhöhte die AUC_{0-inf} von Repotrectinib um das 5,9-Fache und die C_{max} um das 1,7-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von AUGTYRO mit starken oder moderaten CYP3A4- oder P-gp-Inhibitoren (u. a. Ritonavir, Saquinavir, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Verapamil, Nifedipin, Felodipin, Fluvoxamin, Grapefruit oder Bitterorangen) erhöht die Plasmakonzentrationen von Repotrectinib und sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von CYP3A4- und P-gp-Induktoren auf Repotrectinib

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer oraler Dosen von Rifampicin (einem starken CYP3A4- und P-gp-Induktor) mit einer Einzeldosis von 160 mg Repotrectinib verringerte die AUC_{0-inf} von Repotrectinib um 92 % und die C_{max} um 79 %. Die gleichzeitige Anwendung von AUGTYRO mit starken oder moderaten CYP3A4- oder P-gp-Induktoren (u. a. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Apalutamid, Ritonavir) verringert die Plasmakonzentrationen von Repotrectinib und sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen von Repotrectinib auf andere Arzneimittel

Wirkung von Repotrectinib auf CYP3A4-Substrate

Repotrectinib ist ein moderater CYP3A4-Induktor. Die gleichzeitige Anwendung von 160 mg Repotrectinib einmal täglich über 14 Tage, gefolgt von einer zweimal täglichen Dosierung über 7 Tage verringerte die AUC_{0-inf} einer oralen Einzeldosis Midazolam (einem CYP3A4-Substrat) um 69 % und die C_{max} um 48 %. Aufgrund des Risikos eines therapeutischen Versagens ist Vorsicht geboten, wenn CYP3A4-Substrate (u. a. Cisaprid, Cyclosporin, Fentanyl, Tacrolimus, Alfentanil, Sirolimus, Everolimus, Lovastatin und Simvastatin) gleichzeitig mit Repotrectinib angewendet werden.

Wirkung von Repotrectinib auf CYP2B6-Substrate

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Repotrectinib ein CYP2B6-Induktor ist. Die gleichzeitige Anwendung von AUGTYRO mit sensitiven CYP2B6-Substraten (u. a. Bupropion, Efavirenz) kann deren Exposition verringern.

Wirkung von Repotrectinib auf Substrate von PXR-regulierten Enzymen

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Repotrectinib Pregnan-X-Rezeptor(PXR)-regulierte Enzyme induzieren kann, einschließlich CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und UGT. Zudem deuten

In-vitro-Daten darauf hin, dass Repotrectinib CYP2C8, CYP2C9 und UGT1A1 hemmt. Der *In-vivo*-Nettoeffekt der Induktion und Inhibition oder seine klinische Relevanz sind nicht bekannt. Die gleichzeitige Anwendung von AUGTYRO mit CYP2C8-, CYP2C9- oder CYP2C19-Substraten (u. a. Repaglinid, Warfarin, Tolbutamid oder Omeprazol) kann deren Exposition verändern.

Wirkung von Repotrectinib auf andere Transporter-Substrate

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Repotrectinib P-gp, das Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP), das organische Anionen-transportierende Polypeptid (OATP1B1) sowie das *Multidrug and Toxin Extrusion Protein* MATE1 und MATE2-K hemmt. Die gleichzeitige Anwendung von AUGTYRO mit empfindlichen Substraten von P-gp (u. a. Dabigatranetexilat, Digoxin, Edoxaban oder Fexofenadin), BCRP (u. a. Methotrexat, Rosuvastatin, Sulfasalazin), OATP1B1 (u. a. Valsartan, Statine), MATE1 oder MATE2-K (u. a. Metformin) kann deren Exposition erhöhen. Die klinische Relevanz ist unbekannt.

Orale Kontrazeptiva

Repotrectinib ist ein moderater CYP3A4-Induktor, der die Gestagen- oder Östrogenexposition so weit verringern kann, dass die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva, einschließlich oraler Kontrazeptiva, herabgesetzt sein könnte. Deswegen wird Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, geraten, zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Behandlung mit AUGTYRO unter ärztlicher Aufsicht einen Schwangerschaftstest durchführen.

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis AUGTYRO eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. AUGTYRO kann die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva, einschließlich oraler Kontrazeptiva, herabsetzen. Wird eine hormonelle Kontrazeption angewendet, sollte Frauen im

gebärfähigen Alter geraten werden, zusätzlich eine Barrieremethode zur Verhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 4 Monate nach der letzten Dosis AUGTYRO Kondome verwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von AUGTYRO bei Schwangeren vor. Basierend auf tierexperimentellen Studien und seinem Wirkmechanismus kann Repotrectinib bei Verabreichung an schwangere Frauen den Fötus schädigen. AUGTYRO soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit AUGTYRO. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Repotrectinib oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit AUGTYRO und für 10 Tage nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität mit Repotrectinib durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Die Auswirkungen von Repotrectinib auf die Fertilität bei Männern und Frauen sind unbekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AUGTYRO hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sind auf potenzielle Effekte auf das zentrale Nervensystem und Sehstörungen unter der Behandlung mit AUGTYRO hinzuweisen, da diese Effekte die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. Patienten soll geraten werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Nebenwirkungen des zentralen Nervensystems und Sehstörungen auftreten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

[...]

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte Erfahrungen zu einer Überdosierung von AUGTYRO vor. Die Symptome einer Überdosierung sind noch nicht bekannt. Im Falle einer Überdosierung sollen Ärzte allgemeine unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Therapie einleiten.

[...]

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Natriumlaurylsulfat
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (nur 160-mg-Hartkapsel)

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)
Brilliantblau (E133 – nur 160-mg-Hartkapsel)

Drucktinte (40-mg-Hartkapsel)

Schellack (E904)
Indigocarmin Aluminiumsalz (E132)

Drucktinte (160-mg-Hartkapsel)

Schellack (E904)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

AUGTYRO 40 mg Hartkapseln

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit 2-teiligem, kindergesichertem, manipulationssicherem Schraubverschluss aus Polypropylen (PP).

Jede Flasche enthält 60 Hartkapseln in einem Umkarton.
Jede Flasche enthält 120 Hartkapseln in einem Umkarton.

Jeder Umkarton enthält eine Flasche.

AUGTYRO 160 mg Hartkapseln

Blisterpackung aus PVC/Polychlortrifluorethylen mit Durchdrückdeckfolie aus Aluminium.

Packungen mit 20 bzw. 60 Hartkapseln mit 10 Hartkapseln in Blisterkarten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“ [2]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [2].

In Anhang IIB „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ wird auf Abschnitt 4.2 der Fachinformation verwiesen. Laut diesem Abschnitt muss die Behandlung von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden [2].

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC genannt [2]:

„Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.“ [2]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID genannt [2]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Folgende spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen sind in Anhang IIE genannt [2]:

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Aufgrund der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 schließt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Um die Histologie-unabhängige Wirksamkeit, die Wirksamkeit trotz Resistenzmutationen und das intrakranielle Ansprechen von Repotrectinib bei Erwachsenen weiter zu bestätigen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den abschließenden klinischen Studienbericht der laufenden Phase I/II-Studie TRIDENT-1 (alle Kohorten) einreichen.	Q1 2029

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Langzeitsicherheit von Repotrectinib bei pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit exprimierter <i>NTRK</i> -Genfusion weiter zu untersuchen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der abschließenden Sicherheits- und Wirksamkeitsanalyse der laufenden offenen Phase I/II-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Antitumoraktivität von Repotrectinib bei pädiatrischen Patienten und jungen Erwachsenen mit fortgeschrittenen oder metastasierten Malignitäten mit <i>ALK</i> -, <i>ROS1</i> - oder <i>NTRK1</i> -3-Veränderungen einreichen (CARE).	Q4 2030

Quelle: [2]

Die Zulassung von Repotrectinib erfolgte unter “Besonderen Bedingungen“ auf Basis insbesondere der noch laufenden Phase-I/II-Studien TRIDENT-1 und CARE. Die Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ wird bei Arzneimitteln erteilt, welche einen ungedeckten therapeutischen Bedarf adressieren und bei denen der Nutzen ihrer sofortigen Verfügbarkeit für die Patienten das Risiko der begrenzten Verfügbarkeit von Studiendaten überwiegt. Daher müssen weitere Nachweise zur Wirksamkeit und Sicherheit von Repotrectinib nachgereicht werden [1–3].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die vorliegende Zulassung akzeptierte die EMA die Version 0.3 des RMP [3].

Im EPAR werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [3]:

- Wichtige identifizierte Risiken sind Knochenbrüche.
- Als wichtige potenzielle Risiken werden keine Risiken genannt.
- In der Rubrik fehlender Informationen wird die Sicherheit bei Langzeitanwendung aufgeführt.

Der Pharmakovigilanzplan sieht keine weiteren Routineaktivitäten vor, die über die Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen [3].

Die Risikominimierungsaktivitäten sind in Tabelle 3-17 zusammengefasst.

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Knochenbrüche	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 ▪ Gebrauchsinformation Abschnitt 2 mit dem Rat an die Patienten, mit dem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal vor der Einnahme von Repotrectinib zu sprechen, wenn sie eine Vorgeschichte mit Knochenbrüchen haben oder eine Erkrankung, die das Risiko von Knochenbrüchen erhöhen kann. ▪ Gebrauchsinformation Abschnitt 4 mit dem Rat an die Patienten, umgehend den Arzt zu informieren, wenn sie nach der Einnahme von Repotrectinib Gelenkschmerzen, Knochenschmerzen, Verformungen oder Veränderungen der Beweglichkeit bemerken, da dies ein Anzeichen für Brüche sein kann. 	Keine
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Langzeitanwendung	Fachinformation Abschnitt 4.4 (pädiatrische Patienten)	Keine

Quelle: [3]

Umsetzung der Maßnahmen durch BMS

Die im Rahmen des RMP als Risikominimierungsmaßnahmen konkret vorgesehenen Formulierungen wurden vollständig in die Fachinformation und Gebrauchsinformation übernommen [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pU aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zu Grunde, insbesondere die Fachinformation [1], die Produktinformation [2] und der EPAR [3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol Myers Squibb. Fachinformation AUGTYRO® 40 mg Hartkapseln / AUGTYRO® 160 mg Hartkapseln (Stand: Januar 2025); 2025.
2. European Medicines Agency. EPAR Produktinformation AUGTYRO 40 mg/160 mg Hartkapseln (Stand: 28.01.2025); 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/augtyro-epar-product-information_de.pdf, aufgerufen am 12.03.2025.
3. European Medicines Agency. Assessment Report. Augtyro; International non-proprietary name: repotrectinib; Procedure No. EMEA/H/C/006005/0000 vom 14. November 2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/augtyro-epar-public-assessment-report_en.pdf, aufgerufen am 05.03.2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der

Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Behandlungseinleitung und -überwachung / Infusionstherapie	„Die Behandlung mit AUGTYRO ist von Ärzten, die in der Anwendung von Arzneimitteln für die Krebstherapie erfahrenen sind, einzuleiten und zu überwachen.“ (S. 1, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	ja
2	NTRK-Testung	„Die Auswahl von Patienten für die Behandlung mit Repotrectinib auf der Grundlage eines NTRK-positiven Status bei soliden Tumoren sollte mittels eines IVDs (In-vitro-Diagnostikum) mit CE-Kennzeichnung und entsprechendem Verwendungszweck erfolgen. Wenn das IVD mit CE-Kennzeichnung nicht verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).“ (S. 1, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) ⁽¹⁾	ja
CE = Europäische Konformitätszeichen (Conformité Européenne); IVD = In-vitro-Diagnostikum; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); NTRK = Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (1) Zum aktuellen Zeitpunkt ist kein CE-zertifizierter Test in Deutschland verfügbar.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Repotrectinib mit Stand Januar 2025 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung

erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Im Rahmen der Anwendung von AUGTYRO® fallen gegenwärtig keine ärztlichen Leistungen an, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die EBM-Version des 1. Quartals 2025 wurde verwendet [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Es liegen nach Einschätzung von BMS gegenwärtig keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 1. Quartal 2025) abgebildet sind [2].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Bristol Myers Squibb. Fachinformation AUGTYRO® 40 mg Hartkapseln / AUGTYRO® 160 mg Hartkapseln (Stand: Januar 2025); 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2025 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer 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.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/ der Studiergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/ LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	TRIDENT-1	Clinicaltrials.gov [1]	laufend ^b	N.A.	ja	N.A.	N.A.	N.A.
2	CARE	Clinicaltrials.gov [2]	laufend ^b	N.A.	ja ^d	N.A.	N.A.	N.A.
3	CA127-1027	Clinicaltrials.gov [3]	laufend ^b	N.A.	nein	N.A.	N.A.	N.A.
4	CA127-1026	Clinicaltrials.gov [4]	abgebrochen ^c	N.A.	nein	N.A.	N.A.	N.A.
Gesamt							N.A.	N.A.
In Prozent (%)								N.A.
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) ^b Rekrutierung noch nicht abgeschlossen. ^c Die Studie wurde abgebrochen, bevor der erste Teilnehmer eingeschlossen wurde. ^d Für die bisherige Conditional Marketing Authorisation lagen nur sehr limitierte Daten aus der Studie CARE vor. CTIS = Clinical Trial Information System; LPFV = Last Patient First Visit; LPI = Last Patient In; N.A. = Nicht anwendbar; NCT = National Clinical Trial; SAS = Statistical Analysis System								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. clinicaltrials.gov. A Study of Repotrectinib (TPX-0005) in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements (TRIDENT-1); Registereintrag ClinicalTrials.gov (NCT03093116); first posted: 2017-03-28; last update posted: 2025-02-07; 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03093116>, aufgerufen am 04.03.2025.
2. clinicaltrials.gov. A Study of Repotrectinib in Pediatric and Young Adult Subjects Harboring ALK, ROS1, OR NTRK1-3 Alterations; Registereintrag ClinicalTrials.gov

(NCT04094610); first posted: 2019-09-19; last update posted: 2025-02-14; 2025.
Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04094610>, aufgerufen am 04.03.2025.

3. clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study to Evaluate the Potential Drug Interactions Between Repotrectinib and Metformin, Digoxin, and Rosuvastatin in Patients With Advanced Solid Tumors; Registereintrag [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT05828303); first posted: 2023-04-25; last update posted: 2024-10-31; 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05828303>, aufgerufen am 04.03.2025.
4. clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study to Assess the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Repotrectinib in Advanced Cancer Patients; Registereintrag [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT05828277); first posted: 2023-04-25; last update posted: 2023-09-26; 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05828277>, aufgerufen am 04.03.2025.