

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Repotrectinib (AUGTYRO[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3B

Fortgeschrittenes ROS1-positives NSCLC

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	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	81
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	94
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	102
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	104
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	105
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	110
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	110
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	118
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	119
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	120
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	122
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	122
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	122
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	123
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	125

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	125
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	127

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Häufigkeit initialer Symptome beim Lungenkarzinom	20
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms.....	22
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms	23
Tabelle 3-4: Subklassifikation des Stadiums IIIA nach Robinson gemäß DGHO-Leitlinie....	24
Tabelle 3-5: ECOG PS zur Beurteilung des Allgemeinzustands	25
Tabelle 3-6: WHO/IARC-Klassifikation der malignen epithelialen Lungentumoren	26
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2017 bis 2022	33
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-9: Verteilung der Stadien bei Patienten mit Lungenkrebs nach IASLC 8. Auflage bei Erstdiagnose (Deutschland)	37
Tabelle 3-10: Stadienspezifische Raten des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Lungenkrebs (ICD-10 C33, C34).....	39
Tabelle 3-11: Stadienverteilung beim Lungenkrebs innerhalb der 5-Jahres-Prävalenz am 31.12.2024	39
Tabelle 3-12: Anteil der Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die unter Behandlung mit dem ROS1-TKI Entrectinib einen Progress erleiden	41
Tabelle 3-13: Ableitung der Zielpopulationen	43
Tabelle 3-14: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2024 bis 2030	47
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen	77
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	88
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	92
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	95

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten..... 121

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 123

Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 126

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Relatives Überleben für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach Stadium	19
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom	21
Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34) in Deutschland, 2019–2020	33
Abbildung 4: Absolute und relative 10-Jahres-Überlebensraten nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34) in Deutschland, 2019–2020	34
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulationen	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT ₃	5-Hydroxytryptamin-3
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMS	Bristol Myers Squibb
BOR	Bestes Ansprechen (Best Overall Response)
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
CE	Europäische Konformitätszeichen (Conformité Européenne)
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CT	Computertomographie
CTIS	Clinical Trial Information System
Destatis	Statistisches Bundesamt
DFL	Durchstechflasche(n)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ERBB2	Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene B2
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
FDG-PET	2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positronen-Emissions-Tomographie

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H2	Histaminrezeptor H2
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HKP	Hartkapsel(n)
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC-DOR	Intrakranielle Dauer des Ansprechens (Intracranial Duration of Response)
IC-ORR	Intrakranielle objektive Ansprechrate (Intracranial Objective Response Rate)
IC-PFS	Intrakranielles progressionsfreies Überleben (Intracranial Progression-Free Survival)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision
IE	Internationale Einheit(en)
Inf.-Lsg.	Infusionslösung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
K-RAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
MAH	Marketing Authorization Holder
Max	Maximum
MET	Mesenchymal-Epitheliale Transition

Abkürzung	Bedeutung
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MwSt	Mehrwertsteuer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	National Clinical Trial
NK1	Neurokinin 1
NRG1	Neuregulin-1
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PS	Performance Status
PSUR	Periodic Safety Update Report
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
Q1	1. Quartal
Q4	4. Quartal
qm	Quadratmeter
RA	Rezeptorantagonist
RET	Ret Proto-Onkogen
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
ROS1	c-Ros Onkogen 1
SAS	Statistical Analysis System
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen

Abkürzung	Bedeutung
TRM	Tumorregister München
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)
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 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem c-Ros Onkogen 1-(ROS1-)positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) indiziert [1].

Aus Sicht von Bristol Myers Squibb (BMS) ergibt sich folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC; *keine Vorbehandlung* mit einem ROS1-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) (nachfolgend TKI-naive Patientengruppe):

– Crizotinib

b1) Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC; *Vorbehandlung mit* einem ROS1-TKI (nachfolgend TKI-vorbehandelte Patientengruppe) und 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)

b2) Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC; *Vorbehandlung mit einem ROS1-TKI und 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 wird nachfolgend Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie genannt.

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“ als Oberbegriff umfasst sowohl metastasierte als auch fortgeschrittene Stadien.

Beratungsgespräche

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Frage der ZVT fand am 14. April 2023 statt (Vorgangsnummer 2023-B-018) [2]. Dabei wurde vom G-BA die oben in Abschnitt 3.1.1 beschriebene ZVT festgesetzt mit folgender Ausnahme: Für Patienten mit ECOG PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind, hatte der G-BA die Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin anstatt Atezolizumab festgelegt. Am 20. März 2025 stellte der G-BA einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Gemcitabin oder Vinorelbin für diese Patienten fest basierend auf Vorteilen beim Gesamtüberleben und bei den schweren UE [3]. Aufgrund dieses Zusatznutzens und der Empfehlungen von Atezolizumab in den Leitlinien [4, 5] stellt aus Sicht von BMS Atezolizumab die neue, alleinige ZVT dar bei Patienten mit ECOG PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind.

Bei TKI-vorbehandelten Patienten kommen gemäß G-BA „laut aktuellen Leitlinien [...] jene Therapieoptionen infrage, die in der Erstlinientherapie für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne therapierbare Tumormutationen [Wildtyp] empfohlen werden (platinhaltige Chemo- bzw. Chemoimmuntherapie)“ [2].

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.

BMS folgt der Festsetzung der ZVT des G-BA mit der oben erläuterten Ausnahme: Bei Patienten mit ECOG PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind, stellt aus Sicht von BMS Atezolizumab anstatt einer Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin die ZVT dar.

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 zitierte frühe Nutzenbewertung 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-018, Repotrectinib zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Repotrectinib, Datum des Gesprächs 14. April 2023; Niederschrift vom 26. 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-018 Repotrectinib, Stand: April 2023; 2023.

3. 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) - Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie) vom 20. März 2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11314/2025-03-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-1112_TrG.pdf, aufgerufen am 22.04.2025.
4. 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.
5. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, aufgerufen am 21.02.2025.

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 zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC [1].

Die nachfolgende Beschreibung der Erkrankung bezieht sich auf das Lungenkarzinom, wobei nach Möglichkeit auf den histologischen Subtyp NSCLC eingegangen wird. Die histologische Unterteilung des Lungenkarzinoms in NSCLC und kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC) ist für die Behandlung sehr wichtig.

Als Quelle für die Ursachen und die Behandlung der Erkrankung werden hauptsächlich die deutsche S3-Leitlinie sowie die Onkopedia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [2, 3] herangezogen. Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie zu Sterberaten stützen sich v.a. auf die Publikationen des Robert Koch-Instituts (RKI) [4].

Beschreibung der Erkrankung

Lungenkarzinome sind epitheliale Malignome, die primär in der Lunge entstehen [2]. Sie gehören in Deutschland zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen. Bei Männern sind sie die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste Krebserkrankung. Im Jahr 2020 wurde bei rund 34.100 Männern und 22.600 Frauen in Deutschland ein Lungenkarzinom diagnostiziert. Das Erkrankungsalter lag für Männer im Median bei 70 Jahren, für Frauen bei 69 Jahren [4].

Prognose des Lungenkarzinoms

Das Lungenkarzinom gehört zu den Krebserkrankungen mit sehr ungünstiger Prognose. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen erreicht nur 25 % und ist bei Männern mit 19 % noch geringer. Im Jahr 2021 starben in Deutschland rund 27.200 Männer und 17.400 Frauen aufgrund eines Lungenkarzinoms. Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten entwickeln sich bei Männern und Frauen gegenläufig, was vorwiegend auf ein verändertes Rauchverhalten zurückzuführen ist. Seit Ende der 1990er Jahre stiegen sie bei den Frauen kontinuierlich an, wohingegen die Raten der Männer im gleichen Zeitraum zurückgingen [4].

Die schlechte Prognose des Lungenkarzinoms resultiert unter anderem daraus, dass die Diagnose oft erst spät gestellt wird. So werden rund 75 % aller NSCLC erst diagnostiziert, wenn die Erkrankung bereits ein (lokal) fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium (Stadien III oder IV) erreicht hat [5]. Grund hierfür ist, dass typische Symptome unspezifisch sind und häufig erst spät im Krankheitsverlauf auftreten. Auch die vom Tumorregister München (TRM) publizierten Daten weisen darauf hin, dass in den meisten Fällen die Diagnose in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium erfolgt: Die aktuell veröffentlichten stadienspezifischen Überlebensraten beim NSCLC wurden für insgesamt 17.736 Patienten aus den Jahren 1998 bis 2020 erstellt. Von diesen wurden zum Diagnosezeitpunkt 17,6 % dem Stadium I zugeordnet, 10,9 % dem Stadium II, 12,3 % dem Stadium III und 59,1 % dem Stadium IV [6].

Patienten, die in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des NSCLC diagnostiziert werden, haben eine deutlich schlechtere Prognose. Je früher die Diagnose und Behandlung erfolgt, umso besser sind die Heilungschancen. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag im Zeitraum 1998 bis 2020 im Stadium IV nur bei 7,8 %, im Stadium III bei 20,0 %, im Stadium II bei 46,2 % und im Stadium I bei 75,5 % (Abbildung 1, [6]). Die relative Überlebensrate entspricht dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben.

Aufgrund der schlechteren Prognose bei später Diagnose ist eine systematische Früherkennung des Lungenkarzinoms wünschenswert. Daten des National Lung Screening Trials des National Cancer Institute zeigten erstmals die Bedeutung eines Lungenkrebscreenings in einer Hochrisikopopulation [7]. Derzeit kann ein Screening in Deutschland für definierte Risikopopulationen empfohlen werden [3]. Laut Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) überwiegt für (ehemalige) starke Raucher der Nutzen des Low-Dose-Computertomografie-(CT-)Lungenkrebscreenings den Schaden [8].

Ursachen

Verschiedene Risikofaktoren tragen zur Entstehung von Lungenkrebs bei. Eine besondere Rolle spielt die Inhalation von kanzerogenen Stoffen. Der bedeutendste Risikofaktor ist das Tabakrauchen. Europaweit sind 85 % der Todesfälle durch Lungenkrebs auf das Rauchen zurückzuführen, bei Männern sind dies 91 %, bei Frauen 65 % [3]. Eine europäische Fall-Kontrollstudie zeigt, dass Raucher im Vergleich zu Nie-Rauchern ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms haben. Bei Männern ist das Risiko 23,9-fach erhöht, bei Frauen 8,7-fach [9]. Die berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen ist vermutlich für 9 bis 15 % der Lungenkrebsfälle verantwortlich. Weitere Risikofaktoren für die Lungenkrebsentstehung sind u.a. Radonstrahlung in Wohnungen oder das Passivrauchen [3].

Klinische Symptomatik

In den frühen Stadien ist das NSCLC häufig noch asymptomatisch. Klinisch auffällig wird es oftmals erst im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Das häufigste Symptom ist dabei Husten, gefolgt von Atemnot, Brustschmerzen und blutigem Auswurf [3].

Bei der Erstdiagnose des Lungenkarzinoms finden sich bei ca. 90 % der Patienten Symptome. In einem Drittel der Fälle gehen die Symptome auf den Primärtumor zurück, bei einem Drittel handelt es sich um systemische Symptome und in einem weiteren Drittel sind die Symptome auf eine Metastasierung zurückzuführen [3].

Durch die Tumorausbreitung kann es zu Symptomen kommen, die einen Hinweis auf die Lokalisation der Ausbreitung geben, wie beispielsweise Heiserkeit durch Schädigung des Nervus recurrens oder Brustwand Schmerzen bei Einwachsen des Tumors in die Brustwand. Bei ungefähr einem Drittel der Patienten treten durch extrathorakale Metastasen je nach betroffenem Organ für dieses typische Symptome auf. Dazu kommen bei systemischer Metastasierung unspezifische Symptome wie Gewichtsverlust, Anämie oder Fatigue. Auch paraneoplastische Syndrome wie Hyperkalzämie können beim Lungenkarzinom auftreten [3].

Eine Übersicht zur Häufigkeit der initialen Symptome beim Lungenkarzinom gibt Tabelle 3-1.

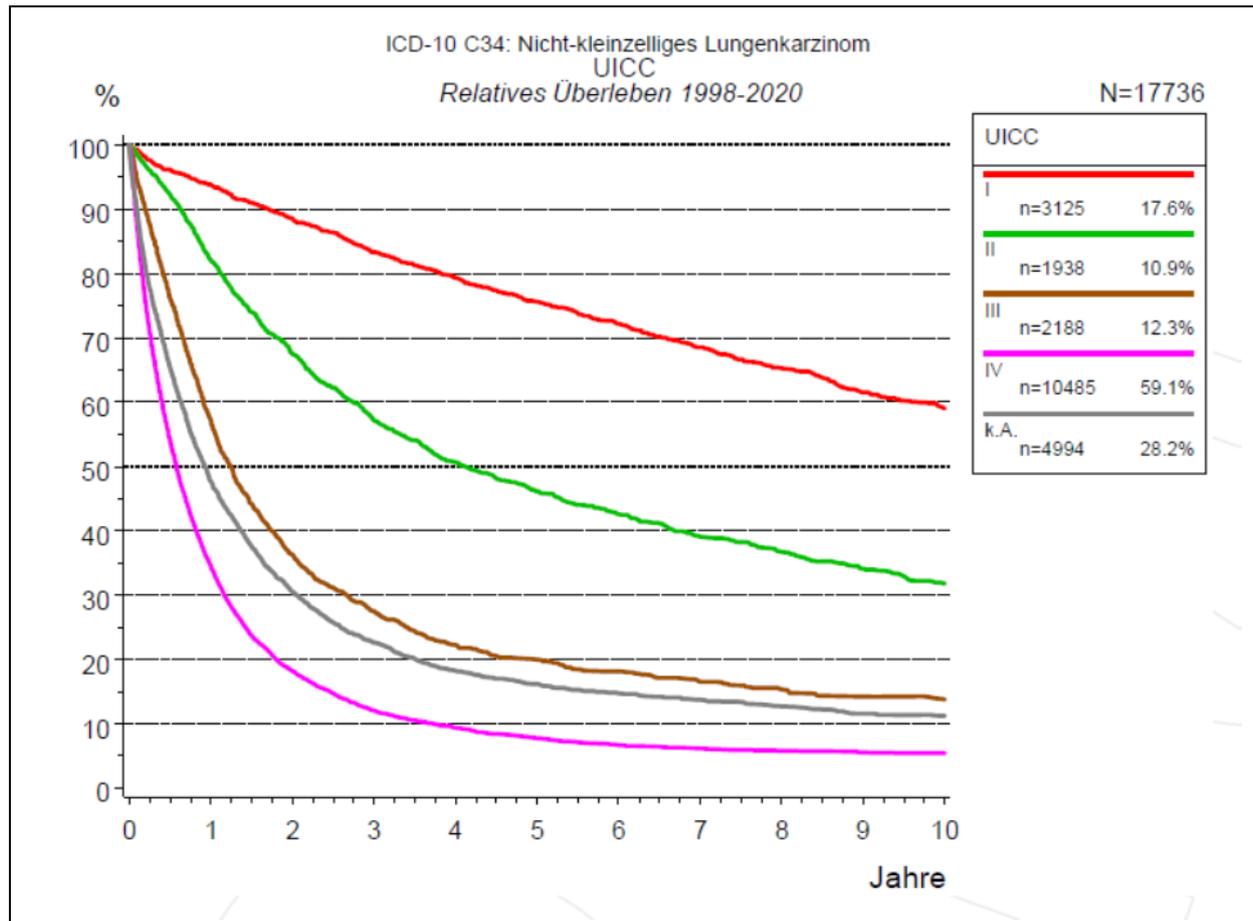


Abbildung 1: Relatives Überleben für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach Stadium

Quelle: [6]

Anmerkung: 20.509 von 22.730 Patienten aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2020 besitzen Angaben zu diesem Merkmal, für 17.736 Personen wurde eine Klassifikation erstellt. Die graue Linie repräsentiert 4.994 Patienten ohne auswertbare Angaben zum Merkmal UICC (28,2 % von 22.730 Patienten, die übrigen Prozentangaben beziehen sich auf n=17.736).

Tabelle 3-1: Häufigkeit initialer Symptome beim Lungenkarzinom

Symptom	Häufigkeit in %
Husten	8 – 75
Gewichtsverlust	0 – 68
Atemnot (Dyspnoe)	3 – 60
Brustschmerzen	20 – 49
Blutiger Auswurf (Hämoptyse)	6 – 35
Knochenschmerzen	6 – 25
Trommelschlegelfinger	0 – 20
Fieber	0 – 20
Schwächegefühl	0 – 10
Vena-cava-superior-Syndrom (obere Einflusstauung)	0 – 4
Schluckstörung (Dysphagie)	0 – 2
Keuchen und Stridor	0 – 2

Quelle: [10]

Aufgrund des meist höheren Lebensalters von Patienten mit Lungenkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und der häufigen Raucheranamnese haben viele Patienten insbesondere pulmonale und kardiovaskuläre Komorbiditäten [2]. Mit dem Vorliegen von Komorbiditäten steigt die lungenkrebspezifische Sterblichkeit [11] und systemische und tumorspezifische Therapiemöglichkeiten werden eingeschränkt [2].

Diagnose

Aufgrund der fehlenden Symptomatik in den frühen Krankheitsstadien des NSCLC wird ein auffälliger Befund der Lunge oft zufällig im Zuge anderer diagnostischer Maßnahmen entdeckt. Die weitere Basisdiagnostik umfasst dann die Anamnese, die klinische Untersuchung, Laboruntersuchung und Röntgenaufnahmen des Thorax. Bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom wird eine Schnittbilddiagnostik des Thorax und des Oberbauchs durchgeführt. Die Sicherung der Diagnose erfolgt meist histologisch oder zytologisch an entsprechenden biologischen Proben. Dabei ist die Bronchoskopie mit Probeentnahme die wichtigste Methode der Diagnosesicherung. Für die Stadieneinteilung sind weitere bildgebende Untersuchungen – z.B. CT, Magnetresonanztomographie (MRT) und 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) – erforderlich [3].

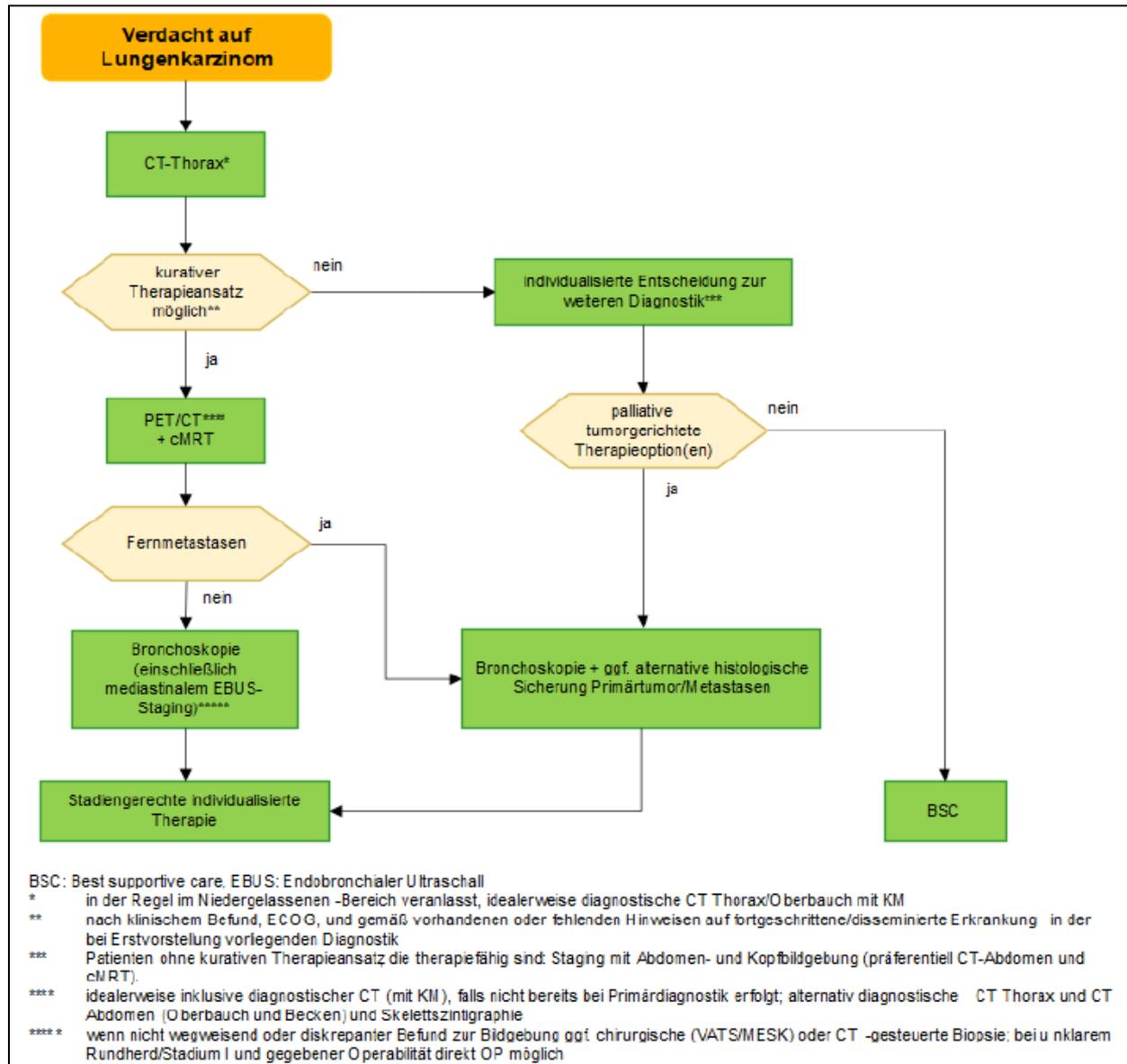


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

Quelle: [3]

Anmerkung: * IIIA₁₋₄ entsprechend Robinson-Klassifikation.

Stadien der Erkrankung

Die Stadieneinteilung ist neben dem Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen des Patienten entscheidend für die Auswahl der Therapie. Unterschieden werden die Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen-(TNM-)Klassifikation und die Stadieneinteilung nach Internationaler Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer, UICC).

Mit Hilfe der TNM-Klassifikation wird die Ausbreitung der Tumorerkrankung beschrieben:

1. Ausdehnung des Primärtumors (T)
2. Nachweis von Lymphknotenmetastasen (N)
3. Vorliegen von Metastasen (M).

Die aktuelle TNM-Klassifikation der UICC ist in ihrer 8. Auflage seit 2017 gültig. Sie ist in Tabelle 3-2 aufgeführt.

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms

Klassifikation	TNM-Klassifikation Version 8
T-Klassifikation des Primärtumors	
Tis	Carcinoma in situ
T1	größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom (solitäres Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster ≤ 3 cm in der größten Ausdehnung mit einem invasivem Anteil ≤ 5 mm Durchmesser)
T1a	größter Durchmesser ≤ 1 cm
T1b	größter Durchmesser >1 cm aber ≤ 2 cm
T1c	größter Durchmesser >2 cm aber ≤ 3 cm
T2	größter Durchmesser >3 cm aber ≤ 5 cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina <i>oder</i> ▪ Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i> ▪ tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
T2a	größter Durchmesser > 3 cm, aber ≤ 4 cm
T2b	größter Durchmesser >4 cm, aber ≤ 5 cm
T3	größter Durchmesser >5 cm, aber ≤ 7 cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard <i>oder</i> ▪ zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	größter Durchmesser > 7 cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina <i>oder</i> ▪ zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N-Klassifikation der Lymphknoten	
N0	keine Lymphknotenmetastase(n)
N1	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten

Klassifikation	TNM-Klassifikation Version 8
M-Klassifikation von Metastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)
M1a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen <i>oder</i> ▪ Pleura mit knotigem Befall <i>oder</i> ▪ maligner Pleuraerguss <i>oder</i> ▪ maligner Perikarderguss
M1b	Eine solitäre Fernmetastase in einem solitären extrathorakalen Organ
M1c	mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen
TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen	

Quelle: UICC 8. Auflage in deutscher Übersetzung nach [2, 3, 12]

Basierend auf der Kombination der Krankheitsdeskriptoren T, N und M werden unterschiedliche Krankheitsstadien definiert (Tabelle 3-3). Je nach Schweregrad der Erkrankung wird zwischen frühen / lokal fortgeschrittenen, in der Regel operablen Stadien (IA-III B nach International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 8. Auflage), und fortgeschrittenen/metastasierten, nicht mehr operablen Stadien (IIIC-IV nach IASLC 8. Auflage) unterschieden.

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms

TNM-Klassifikation Version 8			
Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0

TNM-Klassifikation Version 8			
Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2 a,b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c
TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen			

Quelle: UICC in 8. Auflage in deutscher Übersetzung nach [2, 12]

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation wird das sehr heterogene Stadium IIIA nach der Robinson-Klassifikation zur Unterscheidung zwischen prä- und postoperativ diagnostizierten Lymphknotenmetastasen weiter unterteilt (Tabelle 3-4) [2, 13].

Tabelle 3-4: Subklassifikation des Stadiums IIIA nach Robinson gemäß DGHO-Leitlinie

Stadium	Beschreibung
IIIA ₁	Inzidentelle Lymphknotenmetastasen nach postoperativer Aufarbeitung im Präparat
IIIA ₂	Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
IIIA ₃ ^a	Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (PET, Mediastinoskopie, Biopsie)
IIIA ₄	Ausgedehnte („bulky“) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten > 2-3 cm) mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1-2 cm) Lymphknoten
a: Eine weitere Unterteilung in unilevel (U) und multilevel (M) ist in diesem Stadium klinisch sinnvoll.	
DGHO = Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; PET = Positronen-Emissions-Tomografie	

Quelle: DGHO-Leitlinie 2025 [2] und Robinson et al. [13]

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Auswahl der Therapie bei Lungenkarzinom ist der Allgemeinzustand des Patienten [3]. Ein übliches Instrument zur Einschätzung des Allgemeinzustands ist der ECOG PS [14] (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: ECOG PS zur Beurteilung des Allgemeinzustands

ECOG PS	Erklärung/Beschreibung
0	Uneingeschränkt aktiv, fähig alle Aktivitäten uneingeschränkt wie vor der Erkrankung durchzuführen.
1	Eingeschränkt bei körperlich anstrengender Arbeit, aber gehfähig und in der Lage, Arbeit zu verrichten, die leicht ist oder im Sitzen durchgeführt werden kann, wie z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit.
2	Gehfähig, in der Lage sich selbst zu versorgen, aber arbeitsunfähig. Mehr als 50 % der Wachzeit wird außerhalb des Bettes verbracht.
3	Selbstversorgung ist nur begrenzt möglich. Mehr als 50 % der Wachzeit wird im Bett oder in einem Stuhl verbracht.
4	Komplett pflegebedürftig und unfähig, sich selbst zu versorgen. Vollständig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PS = Performance Status	

Quelle: [14]

Histologische Klassifikation des Lungenkarzinoms

Für die Behandlung des Lungenkarzinoms ist die Unterscheidung in NSCLC und SCLC sehr wichtig, da sich der jeweilige therapeutische Ansatz grundlegend unterscheidet [3].

Die histologische Tumor-Typisierung wird entsprechend der Kriterien der World Health Organization / International Agency for Research on Cancer (WHO/IARC)-Klassifikation vorgenommen [15]. Eine Übersicht der verschiedenen Lungenkarzinom-Typen gibt Tabelle 3-6.

Rund 20 % aller Lungenkarzinome entfallen auf das SCLC und ca. 80 % auf das NSCLC [4, 16]. Innerhalb des NSCLC werden wiederum die Plattenepithelkarzinome (ca. 20 % bis 35 %) von den Nicht-Plattenepithelkarzinomen (ca. 65 % bis 80 %) unterschieden [4, 17, 18]. In letztere Gruppe gehören insbesondere die Adenokarzinome (ca. 67 % der Nicht-Plattenepithelkarzinome) [4].

Tabelle 3-6: WHO/IARC-Klassifikation der malignen epithelialen Lungentumoren

Phänotyp	Typ	
SCLC	Kleinzelliges Karzinom	
NSCLC	Plattenepithelkarzinom	
	Nicht-Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom
		Neuroendokrine Tumoren (Großzelliges neuroendokrines Karzinom, Karzinoide, Präinvasive Läsion)
		Großzelliges Karzinom
		Adenosquamöses Karzinom
		Pleomorphes Karzinom
		Spindelzelliges Karzinom
		Riesenzelliges Karzinom
		Karzosarkom
		Pulmonales Blastom
		Andere und unklassifizierte Karzinome
		Tumoren vom Speicheldrüsentyp
IARC = International Agency for Research on Cancer; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); SCLC = Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer); WHO = World Health Organization		

Quelle: [3] (modifiziert nach [15])

Molekulare Klassifikation des NSCLC

Das Lungenkarzinom gehört zu den bösartigen Erkrankungen mit der höchsten Zahl an genetischen Veränderungen [2]. Für NSCLC-Patienten mit bestimmten genetischen Tumormutationen stehen spezifische, zielgerichtete Therapiekonzepte zur Verfügung [3], molekularpathologische Untersuchungen sind daher inzwischen integraler Bestandteil der Diagnostik bei NSCLC-Patienten, um die Option einer individuellen, zielgerichteten Therapie zu prüfen [19]. Die S3-Leitlinie empfiehlt die molekularpathologische Untersuchung bei NSCLC-Patienten im Stadium IV vor Erstlinientherapie hinsichtlich therapeutisch relevanter molekularer Veränderungen auf Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B-(BRAF-)V600-Mutationen, Fusionen der anaplastischen Lymphomkinase (ALK), ROS1-Fusionen, Ret Proto-Onkogen-(RET-)Fusionen, neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK) 1-3-Fusionen, Kirsten Rat Sarcoma virus-(KRAS-)Mutationen, Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-(MET-)Amplifikationen und MET-Exon 14-Skipping-Mutationen, Neuregulin-1-(NRG1-)Fusionen sowie Amplifikationen des humanen epidermalen Wachstumsfaktors-Rezeptor 2 (HER2) und HER2 (Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene B2, ERBB2)-Exon 20-Mutationen [3].

ROS1-Fusionsgene

ROS1 ist eine Rezeptortyrosinkinase, die Strukturähnlichkeiten mit ALK aufweist [19]. ROS1-Fusionsgene finden sich bei ca. 1,5 – 3,7 % der NSCLC-Patienten (siehe Abschnitt 3.2.4). ROS1-positive Lungenkarzinome zeigen fast ausschließlich eine Adenokarzinom-Histologie und weisen in der Regel keine zusätzlichen molekularen Veränderungen (EGFR-, ALK-Mutationen, etc.) auf [20–23]. Die Patienten sind zudem häufig weiblich, jüngeren Alters und Nie-Raucher [2, 21, 24].

Bei Patienten mit bestimmten zielgerichtet therapierbaren molekularen Veränderungen, wie z.B. ROS1-Fusionen, können deutlich längere progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeiten erzielt werden, als bei Patienten, die keine therapierbare molekulare Veränderung aufweisen. Im Krankheitsverlauf von ROS1-positivem NSCLC überproportional häufig auftretende Hirnmetastasen verschlechtern jedoch die Prognose [25, 26].

Hirnmetastasen

Bei den Metastasen des ROS1-positiven NSCLC handelt es sich häufig um Hirnmetastasen [27, 28]. Hirnmetastasen haben einen nachteiligen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Patienten und sind mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität verbunden, insbesondere in Bezug auf sensorische und motorische Nervenfunktionen. Typische Symptome sind unter anderem Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, neurologische Ausfälle, psychische Auffälligkeiten, Seh- und Sprachstörungen oder Krampfanfälle [25, 29, 30].

Tumorzellen können durch die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem (ZNS) eindringen, wo sie von systemischen Therapien ohne ZNS-Gängigkeit nicht erreicht werden können. Daher kommt zielgerichteten Medikamenten mit hoher Wirksamkeit im ZNS eine besondere Bedeutung zu [2, 29, 31]. Unbehandelt liegt das Gesamtüberleben von Patienten mit Hirnmetastasen bei 1-2 Monaten. Ganzhirnbestrahlung allein und in Kombination mit systemischen Therapien oder – im operablen Stadium bei limitierter Hirnmetastasierung – in Kombination mit Operation verlängern das Überleben auf etwa 4-6 bzw. 7-8 Monate [31].

Charakterisierung der Zielpopulation

Repotrectinib ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC [1].

Die Zielpopulation für Repotrectinib umfasst somit sowohl Patienten ohne als auch mit Vorbehandlung mit einem ROS1-TKI.

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

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird von Folgendem ausgegangen: Es besteht weder eine Indikation zu einer definitiven Chemoradiotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie. Für die Patienten kommt zum Zeitpunkt der Therapie mit Repotrectinib keine andere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, EGFR, KRAS G12C, METex14

oder RET gerichtet) in Betracht. Die ROS1-positiven NSCLC-Tumoren sind fast ausschließlich Adenokarzinome [32].

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 Lungenkarzinom ist eine der häufigsten Krebsarten und wird in Deutschland pro Jahr bei rund 60.000 Patienten neu diagnostiziert (siehe Abschnitt 3.2.3). Zwischen 1,5 bis 3,7 % aller NSCLC-Patienten sind ROS1-positiv [33]. Eine fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung ist mit einer schlechten 5-Jahres-Überlebensrate assoziiert [6]. Insbesondere das Vorliegen einer ROS1-Mutation ist dabei ein Indikator für eine aggressive Erkrankung mit schlechter Prognose [21]. Zudem entwickeln Patienten mit ROS1-positivem NSCLC im Verlauf ihrer Erkrankung häufig Hirnmetastasen, welche die Prognose weiter verschlechtern [27, 28].

Derzeitige Therapieoptionen und therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Bei TKI-naiven Patienten ist gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie die Behandlung mit einem ROS1-TKI (Crizotinib oder Entrectinib) indiziert [3]. Die bisher verfügbaren, zielgerichteten Therapien bieten TKI-naiven Patienten aber häufig keinen langfristigen klinischen Nutzen. Dies ist unter anderem auf die Entwicklung von Resistenzmutationen und das Auftreten von Hirnmetastasen zurückzuführen. So liegt die mediane Dauer des Ansprechens auf Crizotinib und Entrectinib bei 19,7 – 24,7 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 14,6 – 15,7 Monate (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.4.2 sowie [34]).

Bis zu 50 % der Patienten erwerben eine Resistenzmutation (wie beispielweise die Solvent-Front-Mutationen G2032R oder D2033N) auf diese ROS1-TKI der ersten Generation [35, 36], was zum Versagen der Therapie und in der Folge zum Progress der Erkrankung führt [37].

Bei einem relativ hohen Prozentsatz der Patienten bestehen zur Diagnose bereits Hirnmetastasen. Darüber hinaus entwickeln Patienten mit ROS1-positivem NSCLC im Verlauf ihrer Erkrankung häufig Hirnmetastasen [27, 28]. Unter Behandlung mit Crizotinib treten Hirnmetastasen bei bis zu 50 % der Patienten auf und sind damit einer der häufigsten Gründe für den Progress der Erkrankung. Ein Grund hierfür kann die schlechte intrakranielle Aktivität von Crizotinib sein [27]. Entrectinib zeigt zwar intrakranielle Aktivität, das intrakranielle Ansprechen ist aber häufig nicht von Dauer (mediane intrakranielle Dauer des Ansprechens [Intracranial Duration of Response, IC-DOR] 12,9 Monate) und das mediane intrakranielle progressionsfreie Überleben (Intracranial Progression-Free Survival, IC-PFS) liegt bei nur 8,4 Monaten [34].

Für TKI-vorbehandelte Patienten standen bislang keine zugelassenen zielgerichteten Therapieoptionen zur Verfügung. Entrectinib ist nur für die Anwendung bei TKI-naiven Patienten zugelassen und auch Crizotinib hat laut European Medicines Agency (EMA) keine Zulassung nach einem ROS1-TKI [38]. Ist keine zielgerichtete Therapie mehr möglich, so empfiehlt die S3-Leitlinie eine Behandlung entsprechend der Erstlinientherapie bei Wildtyp (d.h. ohne therapierbare Treibermutationen), d.h. v.a. platinbasierte Chemotherapien, Immuncheckpoint-Inhibitoren oder eine Kombination dieser Substanzklassen (Immunchemotherapie) [3, 39]. Jedoch liegen diesen Empfehlungen keine Evidenz bei TKI-vorbehandelten Patienten zu Grunde, sondern sie beruht ausschließlich auf einem Expertenkonsens [3, 39]. Auch in den anderen relevanten Leitlinien sind keine Quellen mit Evidenz zur ZVT Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie bei TKI-vorbehandelten Patienten enthalten [40–42]. Besonders die platinbasierte Chemotherapie geht dabei häufig mit bedeutenden Nebenwirkungen einher [43–45].

Somit besteht bei TKI-naiven und TKI-vorbehandelten Patienten ein hoher Bedarf an Arzneimitteln, die bei guter Verträglichkeit das Gesamtüberleben verlängern und das (intrakranielle) Tumorwachstum reduzieren sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne Hirnmetastasen. 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 für Resistenzmutationen verringern und auch nach Therapieversagen eines ROS1-TKI der ersten Generation, z.B. aufgrund von erworbenen Resistenzmutationen, gut wirksam und gleichzeitig gut verträglich sein.

Stellenwert von Repotrectinib in der Therapie des fortgeschrittenen ROS1-positiven NSCLC

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 [46, 47] und überwindet die Resistenzmechanismen, die unter Behandlung mit TKI der ersten Generation auftreten können.

Bei TKI-naiven Patienten traten unter Repotrectinib keine neuen Resistenzmutationen auf [48]. 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. Auch bei TKI-vorbehandelten Patienten mit Resistenzmutationen wie G2032R zeigt Repotrectinib eine sehr gute Wirksamkeit: Objektive Ansprechrate (ORR) von 59 %, mediane Dauer des Ansprechens (DOR) von 7,6 Monaten und mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 9,2 Monaten [48]. Dies findet sich auch in der S3-Leitlinie wieder: Sie stuft Repotrectinib als wirksame Substanz bei G2032R-positiven Crizotinib-resistenten Fällen ein [3]. Gleichzeitig kam es bei nur 6 von 43 TKI-vorbehandelten

Patienten unter Repotrectinib zur Entstehung neuer Resistenzmutationen, wobei hier ein möglicher Einfluss der Vorbehandlung mit einem anderen TKI zu berücksichtigen ist [48].

Repotrectinib führt zu einem langanhaltenden, tiefen Ansprechen sowie zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC.

Bei TKI-naiven Patienten weist die im Dossier beschriebene Evidenz darauf hin, dass Repotrectinib gegenüber der ZVT Crizotinib

- mit einer mindestens vergleichbaren Ansprechrate einhergeht,
- das Risiko für Resistenzmutationen deutlich reduziert,
- das intrakranielle Wirksamkeitsprofil bedeutsam verbessert, sowie
- das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben signifikant, und die Dauer des Ansprechens deutlich verlängert (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.4.2).

Bei TKI-vorbehandelten Patienten führte Repotrectinib bei knapp der Hälfte der Patienten zu einem langhaltenden Ansprechen auf die Therapie, verbunden mit einer medianen Überlebensdauer von 25 Monaten (ORR: 49 %, Dauer des Ansprechens [Duration of Response, DOR] 14,8 Monate; siehe Modul 4B, Abschnitt 4.4.2). Dagegen liegt für die ZVT Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie keine Evidenz bei TKI-vorbehandelten Patienten vor [3, 40–42].

Zudem zeigt Repotrectinib auch bei Patienten mit Hirnmetastasen eine gute Wirksamkeit: Die Ansprechrate und die mediane Dauer des Ansprechens waren sowohl bei TKI-naiven als auch TKI-vorbehandelten Patienten hoch (intrakranielle objektive Ansprechrate [Intracranial Objective Response Rate, IC-ORR] = 85 % bzw. 44 %, IC-DOR 27,8 bzw. 18,4 Monate) und das mediane IC-PFS lag bei 29,6 bzw. 6,3 Monaten (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.4.2). Außerdem kann Repotrectinib die Entwicklung neuer Hirnmetastasen auch bei Patienten ohne Hirnmetastasen verhindern bzw. verzögern (IC-PFS-Auswertung bei Patienten ohne Hirnmetastasen: 24-Monatsrate bei TKI-naiven Patienten: 86 % [49], 12-Monatsrate bei TKI-vorbehandelten Patienten: 82 % [48]).

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

Die auch unter Repotrectinib auftretenden unspezifischen Störungen des ZNS sind auch bei anderen NTRK-TKI als unerwünschte Ereignisse bekannt. Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Repotrectinib gut charakterisiert und beherrschbar [1, 48]. Dies wird auch in der S3-Leitlinie bestätigt: „Repotrectinib ist insgesamt gut verträglich“ [3].

Auch die bereits erfolgte Aufnahme von Repotrectinib als Therapieempfehlung in nationale und internationale Leitlinien spiegelt den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet wider. Die Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO), der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfehlen bereits Repotrectinib [40–42]. Bei TKI-naiven Patienten mit Hirnmetastasen empfiehlt die NCCN-Leitlinie den Einsatz von Repotrectinib bevorzugt vor Crizotinib [42]. Die S3-Leitlinie gab bereits vor Zulassung eine konsensbasierte Empfehlung zum Off-Label-Einsatz von Repotrectinib bei ROS1-positivem NSCLC [39]. Zudem stuft sie Repotrectinib als wirksame Substanz bei ROS1-positivem NSCLC mit der Solvent-Front-Mutation G2032R ein [3].

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

Entsprechend der aktuellen Publikation des RKI aus dem Jahr 2023 ist das Lungenkarzinom (klassifiziert durch ICD¹-10 C33 "Bösartige Neubildung der Trachea" und C34 "Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge") bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste Krebsneuerkrankung [4].

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

Bundesweite epidemiologische Daten zum fortgeschrittenen NSCLC liegen für Deutschland nicht vor. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz (inkl. Prognose) im Anwendungsgebiet auf das Lungenkarzinom in der Gesamtheit.

Die Hauptquelle zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland ist die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI (ZfKD) mit den aktuellen epidemiologischen Daten bis zum Jahr 2022 [50]. Für nicht in der Datenbank enthaltene Daten wird ergänzend die aktuelle Publikation des RKI aus dem Jahr 2023 herangezogen [4].

Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Im Jahr 2022 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer bei 32.922 und für Frauen bei 23.655, für beide Geschlechter zusammen bei 56.577 [50].

Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter an (siehe Abbildung 3). Das Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose des Lungenkarzinoms lag im Jahr 2020 im Median bei 70 Jahren bei Männern und 69 Jahren bei Frauen [4].

Bei Betrachtung der für Europa altersstandardisierten Erkrankungsrate ist in den letzten Jahren ein Rückgang bei den Männern und ein Anstieg bei den Frauen zu beobachten. Diese Tendenz lässt sich durch ein verändertes Rauchverhalten mit Zunahme des Rauchens bei den Frauen erklären [4]. Trotz des Rückgangs der Europa-altersstandardisierten Erkrankungsrate bei Männern blieb die absolute Anzahl von Neuerkrankungen bei Männern in den letzten Jahren aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland nahezu konstant. Bei den Frauen führte sowohl die Zunahme der für Europa altersstandardisierten Erkrankungsrate als auch die demografische Entwicklung zu einem kontinuierlichen Anstieg der Inzidenz [4, 50].

Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2017 bis 2022

Jahr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Weiblich	53,1	54,0	57,0	55,4	57,6	55,7
Männlich	89,1	88,5	88,4	85,0	85,7	79,7
Inzidenz, Fallzahlen						
Weiblich	22.223	22.679	23.979	23.358	24.258	23.655
Männlich	36.346	36.182	36.230	34.873	35.170	32.922
Gesamt	58.569	58.861	60.209	58.231	59.428	56.577
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Weiblich	90,1	92,0	93,6	-	-	-
Männlich	133,7	132,9	131,7	-	-	-
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Weiblich	37.788	38.701	39.453	41.300	-	-
Männlich	54.606	54.440	54.029	55.500	-	-
Gesamt	92.394	93.141	93.482	96.800	-	-

Quellen: [4, 50]

Überleben von Patienten mit Lungenkarzinom in Deutschland

Die absolute 10-Jahres-Überlebensrate beim Lungenkarzinom für die Jahre 2019–2020 betrug für Männer 10 % und für Frauen 15 % und spiegelt die schlechte Prognose wider [4].

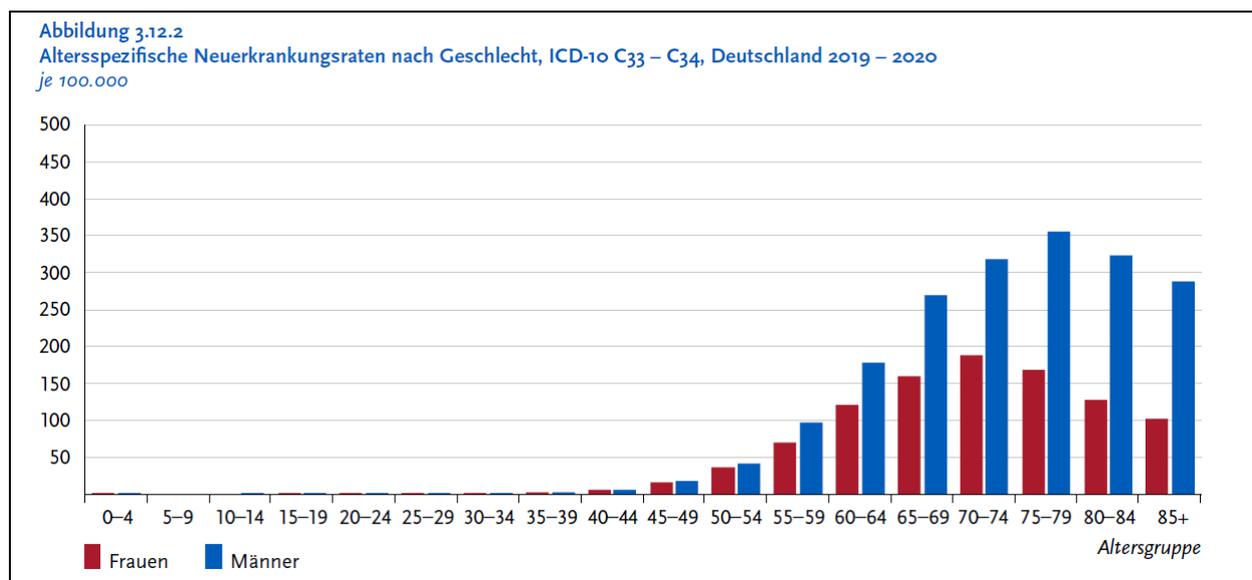


Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34) in Deutschland, 2019–2020

Quelle: [4]

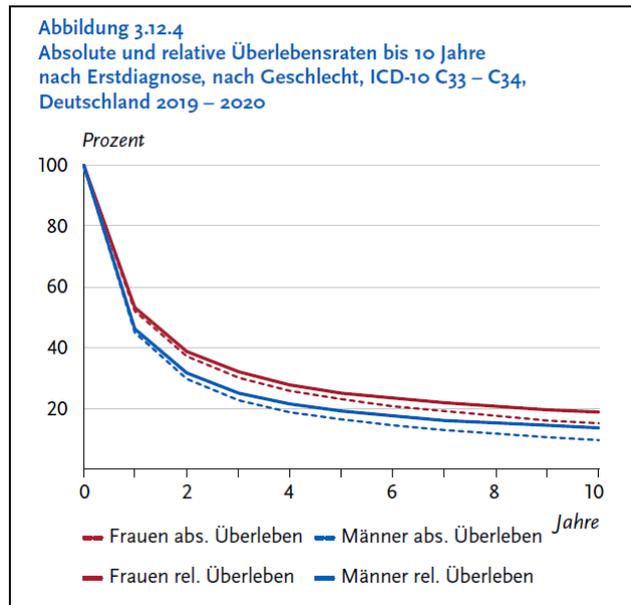


Abbildung 4: Absolute und relative 10-Jahres-Überlebensraten nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34) in Deutschland, 2019–2020

Quelle: [4]

Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland für das Jahr 2020 betrug bei Männern 55.500 und bei Frauen 41.300, somit insgesamt 96.800 [4]. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zum Ende des angegebenen Jahres lebenden Personen, die innerhalb der 5 Jahre zuvor neu an Lungenkarzinom erkrankt waren. Angaben für die Jahre 2021 und 2022 liegen nicht vor.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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 fortgeschrittenem ROS1- positivem NSCLC		
- TKI-naive Patienten	575 – 1.594	505 – 1.399
- TKI-vorbehandelte Patienten	91 – 346	80 – 304
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); ROS1 = c-Ros Onkogen 1; 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 Daten aus epidemiologischen Erhebungen für Deutschland, frühe Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet, ein Arbeitspapier des IQWiG, ein Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Auswertungen des TRM sowie eine aktualisierte integrierte Analyse dreier klinischer Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Entrectinib bei ROS1-positivem fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC herangezogen.

Ausgehend von der jeweiligen Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom (Patientengruppe 1 mit inzidenten Patienten im Betrachtungsjahr, Patientengruppe 2 mit der 5-Jahres-Prävalenz der Patienten im vorangegangenen Jahr) wurden die Zielpopulationen schrittweise entsprechend Abbildung 5 berechnet [51]. 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 3-13). Diese Vorgehensweise entspricht im Grundsatz derjenigen bei der frühen Nutzenbewertung von Entrectinib im Anwendungsgebiet „ROS1-positives, ROS1-Inhibitor-naives fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)“ [52]. Die gewählte Vorgehensweise ist konsistent zu derjenigen in anderen frühen Nutzenbewertungen [53–55].

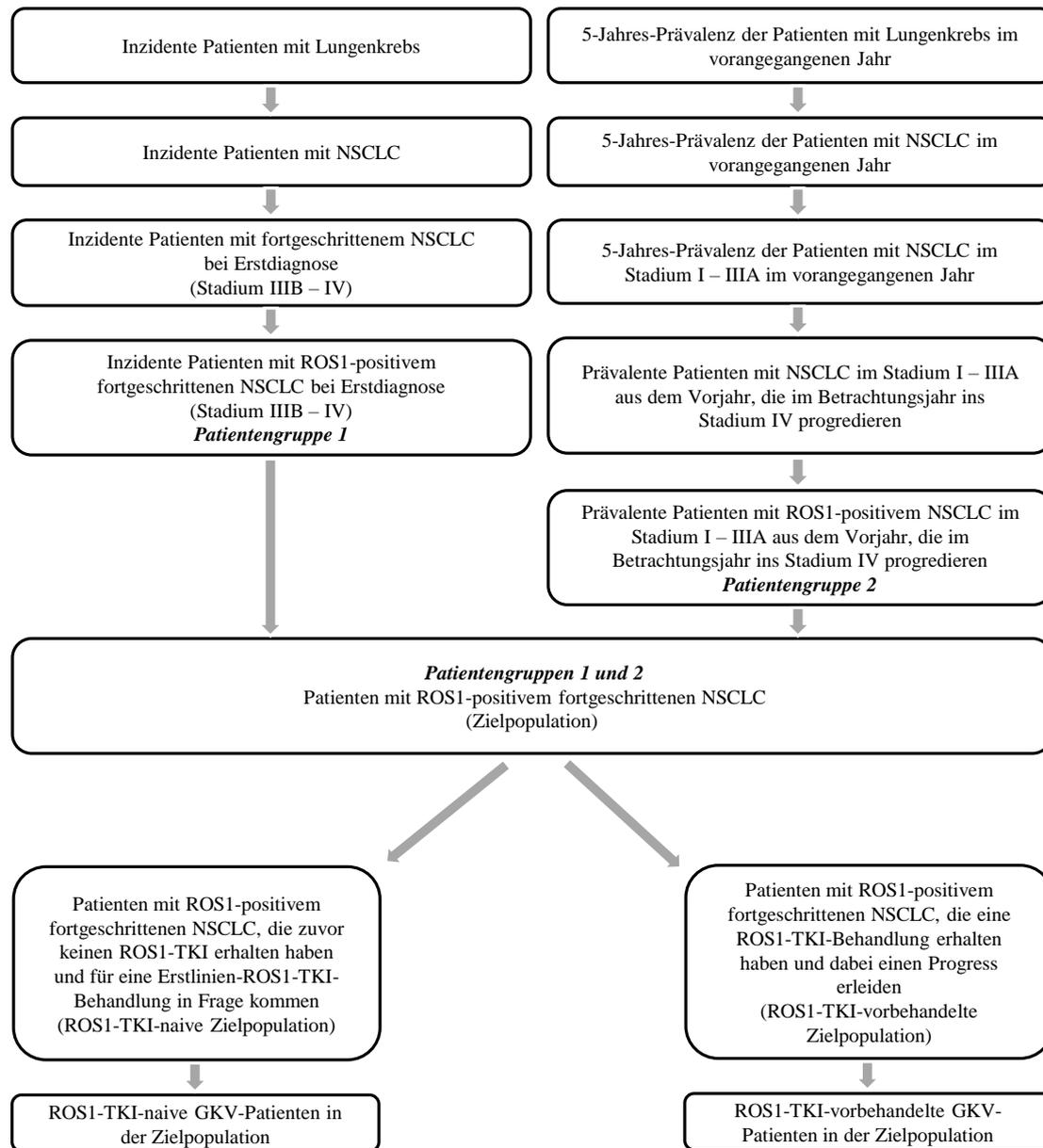


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulationen

Quelle: Eigene Darstellung

Patientengruppe 1 – Inzidente Patienten

Patienten mit Lungenkarzinom

Für die Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom im betrachteten Jahr wird die prognostizierte Inzidenz von 57.791 Patienten für das Jahr 2025 (Tabelle 3-14) als Ausgangswert für die Berechnung herangezogen.

Patienten mit NSCLC

Der Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom wird einem Bericht des IQWiG zur Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der

GKV-Zielpopulation entnommen [56]. Die Spanne von 73,6 % bis 83,6 % wurde bereits vom G-BA bei der frühen Nutzenbewertung von Tepotinib zu Grunde gelegt [57] und wird für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose (Stadium IIIB – IV nach IASLC 8. Auflage)

Für den Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose (Stadium IIIB – IV nach IASLC 8. Auflage) an den Patienten mit NSCLC wird hilfsweise die Kennzahlenauswertung 2023 im Jahresbericht der 79 zertifizierten Lungenkrebszentren der DKG herangezogen [58]. Neben der Gesamtzahl der Primärfälle (Erstdiagnose) findet sich dort auch die Verteilung der Primärfälle nach Stadium (siehe Tabelle 3-9). Der kumulierte Anteil der Stadien IIIB bis IVB nach IASLC 8. Auflage (60,3 %) wird für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Tabelle 3-9: Verteilung der Stadien bei Patienten mit Lungenkrebs nach IASLC 8. Auflage bei Erstdiagnose (Deutschland)

Stadium nach IASLC 8. Auflage	Primärfälle		Anteil kumuliert
	Anzahl	Anteil an Gesamt	
IA	3.865	14,65 %	39,7 %
IB	1.424	5,40 %	
IIA	478	1,81 %	
IIB	1.802	6,83 %	
IIIA	2.906	11,02 %	
IIIB	2.252	8,54 %	60,3 %
IIIC	1.012	3,84 %	
IVA	4.937	18,71 %	
IVB	7.705	29,21 %	
Gesamt	26.381	100,00 %	

IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer

Quelle: Modifiziert nach [58]

Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC bei Erstdiagnose (Stadium IIIB – IV nach IASLC 8. Auflage)

Der Anteil der Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC in Stadium IIIB – IV bei Erstdiagnose an den Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in Stadium IIIB – IV bei Erstdiagnose in Höhe von 1,5 % bis 3,7 % wird der frühen Nutzenbewertung von Entrectinib [59] entnommen und für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Patientengruppe 2 – Prävalente Patienten

Patienten mit Lungenkarzinom im vorangegangenen Jahr

Für die Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom im vorangegangenen Jahr wird die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 100.999 Patienten für das Jahr 2024 (Tabelle 3-14) als Ausgangswert für die Berechnung herangezogen.

Patienten mit NSCLC im vorangegangenen Jahr

Der Anteil der prävalenten Patienten mit NSCLC an prävalenten Patienten mit Lungenkarzinom wird ebenfalls dem Bericht des IQWiG zur Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation entnommen [56]. Die Spanne von 73,6 % bis 83,6 % wird für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Patienten mit NSCLC im Stadium I – IIIA (IASLC 8. Auflage) im vorangegangenen Jahr

Angaben zur Stadienverteilung der prävalenten Patienten mit NSCLC sind im Gegensatz zu inzidenten Patienten (siehe Tabelle 3-9) nicht publiziert. Der Anteil der prävalenten Patienten mit NSCLC im Stadium I – IIIA an den prävalenten Patienten mit NSCLC wurde daher wie im Folgenden beschrieben abgeleitet. Einzelheiten siehe [51].

Definitionsgemäß setzt sich die 5-Jahres-Prävalenz am Ende des Jahres 2024 aus den Patienten zusammen, die in den Jahren 2020, 2021, 2022, 2023 und 2024 neu erkrankten (Inzidenz) und am 31.12.2024 noch am Leben sind.

Im ersten Schritt wurde die jeweilige Anzahl der neu erkrankten Patienten mit Lungenkrebs in den Jahren 2020 bis 2024 anhand folgender Parameter geschätzt:

- Rohe Inzidenzrate pro 100.000 Frauen: $y = 0,9103x - 1782,9$ ($R^2 = 0,8554$) mit $x = \text{Jahr}$ (Abschnitt 3.2.3).
- Rohe Inzidenzrate pro 100.000 Männer: $y = -1,2267x + 2563,2$ ($R^2 = 0,8549$) mit $x = \text{Jahr}$ (Abschnitt 3.2.3).
- Anzahl weiblicher bzw. männlicher Einwohner im jeweiligen Jahr bei moderatem Wanderungssaldo gemäß der ersten mittelfristigen Bevölkerungsvorausberechnung vom Statistischen Bundesamt (Destatis) [60]
- Addition der so ermittelten Anzahl der an Lungenkrebs neu erkrankten Frauen und Männer im jeweiligen Jahr

Im zweiten Schritt erfolgte die Zuordnung der jährlich neu erkrankten Patienten mit Lungenkrebs jeweils in die Stadien I bis IV gemäß Tabelle 3-9.

Im dritten Schritt wurden die stadienspezifischen Raten des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Lungenkrebs (Tabelle 3-10) herangezogen, um die jeweilige Anzahl überlebender Patienten mit Lungenkrebs am Ende von 5 Jahren bei Neuerkrankung im Jahr 2020, 4 Jahren bei

Neuerkrankung im Jahr 2021, 3 Jahren bei Neuerkrankung im Jahr 2022, 2 Jahren bei Neuerkrankung im Jahr 2023 und 1 Jahr bei Neuerkrankung im Jahr 2024 zu ermitteln.

Tabelle 3-10: Stadienspezifische Raten des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Lungenkrebs (ICD-10 C33, C34)

Jahre	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
1	91,8 %	80,3 %	56,5 %	32,2 %
2	84,9 %	64,5 %	33,6 %	15,3 %
3	78,0 %	53,5 %	24,7 %	10,0 %
4	72,7 %	46,3 %	19,5 %	7,6 %
5	67,7 %	41,2 %	17,5 %	6,2 %

Quelle: Tumorregister München [6]

Im vierten und letzten Schritt wurde die jeweilige Anzahl der am 31.12.2024 pro Stadium überlebenden Patienten mit Lungenkrebs aus den Inzidenz-Jahren 2020 bis 2024 addiert und daraus die Stadienverteilung bei den prävalenten Patienten ermittelt (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Stadienverteilung beim Lungenkrebs innerhalb der 5-Jahres-Prävalenz am 31.12.2024

Stadium	Abgeleitete 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der Patienten)	Anteil	Anteil kumuliert
IA	33.713	33,37 %	69,5 %
IB	12.421	12,29 %	
IIA	3.015	2,98 %	
IIB	11.365	11,25 %	
IIIA	9.728	9,63 %	
IIIB	7.539	7,46 %	30,5 %
IIIC	3.388	3,35 %	
IVA	7.758	7,68 %	
IVB	12.1086	11,98 %	
Gesamt	101.033	100,00 %	100,0%

Quelle: Eigene Berechnung auf Basis von [6, 50, 60]

Die abgeleitete 5-Jahres-Prävalenz von 101.033 Patienten am 31.12.2024 (Tabelle 3-11) weicht um 0,03 % von der prognostizierten 5-Jahres-Prävalenz von 100.999 Patienten am 31.12.2024 (Tabelle 3-14) ab. Diese Abweichung ist sehr gering und wird bewusst in Kauf genommen, da es in diesem Zusammenhang nicht auf die Anzahl der Patienten ankommt, sondern auf die Verteilung der Patienten nach Stadium.

Daher wird der Anteil der prävalenten Patienten mit Lungenkrebs im Stadium I – IIIA in Höhe von 69,5 % (Tabelle 3-11) an den prävalenten Patienten mit Lungenkrebs hilfswise bei den Patienten mit NSCLC für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Patienten mit NSCLC im Stadium I – IIIA (IASLC 8. Auflage) aus dem Vorjahr, die im Betrachtungsjahr ins Stadium IV progredieren

Der Anteil der prävalenten Patienten mit NSCLC im Stadium I – IIIA aus dem Vorjahr, die im Betrachtungsjahr ins Stadium IV progredieren, wird Modul 3A der frühen Nutzenbewertung von Entrectinib im vorliegenden Anwendungsgebiet [61] entnommen. Die Spanne von 36,3 % bis 39,7 % wird für die weiteren Berechnungen herangezogen. Diese Spanne liegt auch dem Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Entrectinib zugrunde [52, 62].

Patienten mit ROS1-positivem NSCLC im Stadium I – IIIA (IASLC 8. Auflage) aus dem Vorjahr, die im Betrachtungsjahr ins Stadium IV progredieren

Der Anteil der ROS1-positiven prävalenten Patienten mit NSCLC im Stadium I – IIIA aus dem Vorjahr, die im Betrachtungsjahr ins Stadium IV progredieren, an den prävalenten Patienten mit NSCLC im Stadium I – IIIA aus dem Vorjahr, die im Betrachtungsjahr ins Stadium IV progredieren, in Höhe von 1,5 % bis 3,7 % wird der frühen Nutzenbewertung von Entrectinib [52] entnommen und für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Patientengruppen 1 und 2 (Zielpopulation)

Die Summe der inzidenten Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC bei Erstdiagnose (Stadium IIIB – IV) und der prävalenten ROS1-positiven Patienten mit NSCLC im Stadium I – IIIA aus dem Vorjahr, die im Betrachtungsjahr ins Stadium IV progredieren, ergibt die Anzahl der Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC (Zielpopulation).

Die Zielpopulation umfasst beide Patientengruppen: TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patienten. Patienten, die ihre Therapie mit einem ROS1-TKI beginnen, können noch innerhalb des Betrachtungsjahres einen Progress unter ihrer ROS1-TKI-Therapie erleiden. Diese Patienten werden dann zur Vermeidung von Doppelzählungen als TKI-vorbehandelte Patienten gezählt.

Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor keinen ROS1-TKI erhalten haben und für eine Erstlinien-ROS1-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)

$$(4) \quad y = x * A * B$$

A = Anteil der Patienten mit Erstlinien-ROS1-TKI-Behandlung

B = Anteil der Patienten mit Progress unter Erstlinien-ROS1-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 Erstlinien-ROS1-TKI-Behandlung (A)

Für den Anteil der Patienten, die eine Erstlinien-ROS1-TKI-Behandlung erhalten haben (A), wird ein Anteil von 50 % an den ROS1-positiven NSCLC-Primärfälle in Stadium IV gemäß dem Jahresbericht Lunge 2023 herangezogen [63].

Anteil Progress bei Erstlinien-ROS1-TKI-Behandlung (B)

Der Anteil der Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die eine Erstlinien-ROS1-TKI-Behandlung erhalten haben und dabei einen Progress erleiden (B), wird aus der Publikation von Dziadziuszko et al. zu Entrectinib [64] abgeleitet. Es ergibt sich eine Spanne von 31,7 % bis 43,5 % (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Anteil der Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die unter Behandlung mit dem ROS1-TKI Entrectinib einen Progress erleiden

Patienten	Anzahl	Anteil
Patienten mit Entrectinib	161	N.A.
Patienten mit Progression als BOR	15	31,7 %
Patienten mit Progression nach CR/PR als BOR	36	
Patienten mit PFS-Ereignis (82, davon mindestens 12 Todesfälle)	70	43,5 %

BOR = Bestes Ansprechen (Best Overall Response); CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); N.A. = Nicht anwendbar; PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor

Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis von [64]

Laut Tabelle 4-66 in Modul 4B des Dossiers zu Crizotinib [65] hatten 23 von 53 Patienten (43,4 %) einen Progress als erstes Ereignis. Dieser Anteil liegt innerhalb der Spanne von 31,7 % bis 43,5 % (Tabelle 3-12).

Es wäre wünschenswert gewesen, zusätzlich zu Progress auch Behandlungsabbruch zu berücksichtigen. Jedoch sind in den Dossiers zu Crizotinib [65] und Entrectinib [66] sowie in der Publikation von Dziadziuszko et al. zu Entrectinib [64] keine Angaben zu Folgebehandlung bzw. Folgetherapie oder Behandlungsabbruch mit Gründen vorhanden.

Daher kann ausschließlich die Spanne von 31,7 % bis 43,5 % für den Anteil der Patienten mit Progress für die Ableitung der TKI-vorbehandelten Zielpopulation herangezogen werden.

Ergebnis

Bei Einsetzen der Werte in Gleichung (6) für N (666 – 1.940 Patienten), A (50 %) und B (31,7 % – 43,5 %) resultieren 575 – 1.594 Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor keinen ROS1-TKI erhalten haben und für eine Erstlinien-ROS1-TKI-Behandlung in Frage kommen (TKI-naive Zielpopulation).

TKI-naive GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Berechnung der Anzahl der TKI-naiven GKV-Patienten 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) [67] und den Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 30.09.2024 (84.746.132) auf Basis des Zensus 2011 von Destatis [68].

Demnach beläuft sich die Anzahl der TKI-naiven GKV-Patienten in der Zielpopulation auf 505 – 1.399 Patienten.

Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die einen TKI erhalten haben und dabei einen Progress erleiden

TKI-vorbehandelte Zielpopulation

Die Anzahl der 91 – 346 Patienten in der TKI-vorbehandelten Zielpopulation ergibt sich aus der Anzahl der 666 – 1.940 Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC (Zielpopulation) abzüglich der 575 – 1.594 TKI-naiven Patienten.

TKI-vorbehandelte GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Berechnung der Anzahl der TKI-vorbehandelten 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 80 – 304 Patienten.

Ableitung der jeweiligen Zielpopulation

Die Zielpopulationen wurden ausgehend von der Anzahl der neu erkrankten Patienten mit Lungenkrebs sowie der 5-Jahres-Prävalenz der Patienten mit Lungenkrebs im vorangegangenen Jahr und den ermittelten Anteilen für die einzelnen Schritte abgeschätzt (siehe Tabelle 3-13). Die GKV-Zielpopulation für Repotrectinib bei TKI-naiven Patienten wurde auf 505 bis 1.399 Patienten geschätzt. Die GKV-Zielpopulation für Repotrectinib bei TKI-vorbehandelten Patienten wurde auf 80 bis 304 Patienten geschätzt.

Tabelle 3-13: Ableitung der Zielpopulationen

Nr.	Population	Anzahl		Anteil		
		Min.	Max.	Min.	Max.	Bezug zu Nr.
1	Inzidente Patienten mit Lungenkrebs	57.791	57.791			N.A.
2	Inzidente Patienten mit NSCLC	42.534	48.313	73,6 %	83,6 %	1
3	Inzidente Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose (Stadien IIIB – IV)	25.645	29.130	60,3 %	60,3 %	2
4	Inzidente Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose (Stadien IIIB – IV) Patientengruppe 1	385	1.078	1,5 %	3,7 %	3
5	5-Jahres-Prävalenz der Patienten mit Lungenkrebs im vorangegangenen Jahr	100.999	100.999			N.A.
6	5-Jahres-Prävalenz der Patienten mit NSCLC im vorangegangenen Jahr	74.335	84.435	73,6 %	83,6 %	5
7	5-Jahres-Prävalenz der Patienten mit NSCLC im Stadium I – IIIA im vorangegangenen Jahr	51.680	58.702	69,5 %	69,5 %	6
8	Prävalente Patienten mit NSCLC im Stadium I – IIIA aus dem Vorjahr, die im Betrachtungsjahr ins Stadium IV progredieren	18.760	23.305	36,3 %	39,7 %	7
9	Prävalente Patienten mit ROS1-positivem NSCLC im Stadium I – IIIA aus dem Vorjahr, die im Betrachtungsjahr ins Stadium IV progredieren Patientengruppe 2	281	862	1,5 %	3,7 %	8
10	Patientengruppen 1 und 2: Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC (Zielpopulation)	666	1.940			Summe 4 + 9
11	Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keinen ROS1-TKI erhalten haben und für eine Erstlinien-ROS1-TKI-Behandlung in Frage kommen (TKI-naive Zielpopulation)			Erstlinien-TKI-Behandlung 50 %	Erstlinien-TKI-Behandlung 50 %	N.A.
		575	1.594	Progress unter TKI 31,7 %	Progress unter TKI 43,5 %	N.A.

Nr.	Population	Anzahl		Anteil		
		Min.	Max.	Min.	Max.	Bezug zu Nr.
				86,3 % ⁽¹⁾	82,1 % ⁽²⁾	10
12	TKI-naive GKV-Patienten in der Zielpopulation	505	1.399	87,8 %	87,8 %	11
13	Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die eine ROS1-TKI-Behandlung erhalten haben und dabei einen Progress erleiden (TKI-vorbehandelte Zielpopulation)	91	346			10 minus 11
14	TKI-vorbehandelte GKV-Patienten in der Zielpopulation	80	304	87,8 %	87,8 %	13

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; Max = Maximum; Min = Minimum; N.A. = Nicht anwendbar; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor

(1) $1/(1 + 50,0 \% * 31,7 \%) = 86,3 \%$
(2) $1/(1 + 50,0 \% * 45,3 \%) = 82,1 \%$

Quelle: Eigene Berechnung auf Basis von [6, 50–52, 56, 58, 60, 61, 64, 65, 67, 68]

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 eine geringe Unsicherheit, durch die Verwendung von Quellen mit Angaben zu Lungenkrebs allgemein, die hilfsweise auf NSCLC bei der Ableitung der Zielpopulationen angewendet wurden: Stadienverteilung bei Erstdiagnose von Lungenkrebs [58], stadienspezifisches Gesamtüberleben von Patienten mit Lungenkrebs [6] sowie die Ableitung der stadienspezifischen Verteilung der prävalenten Patienten mit Lungenkrebs [6, 50, 58, 60]. Das Ausmaß der Unsicherheit wird als vernachlässigbar erachtet, da zwischen 73,6 % und 83,6 % der Patienten mit Lungenkrebs an NSCLC [56] erkranken.

Gleiches gilt für die Tatsache, dass bei Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die einen ROS1-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 der jeweiligen Zielpopulation und damit auch der Anzahl der GKV-Patienten in der jeweiligen Zielpopulation in Tabelle 3-8 und Tabelle 3-13 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. Aus dem Beschluss zu Crizotinib vom 16. März 2017 ergeben sich insgesamt rund 210 bis 770 GKV-Patienten [69, 70]. Die Unterteilung in naive und vorbehandelte Patienten bezieht sich nicht auf eine Behandlung mit einem ROS1-TKI [69]. Im Beschluss zu Entrectinib bei TKI-naiven Patienten vom 18. Februar 2021 findet sich die Angabe von 462 bis 1.274 TKI-naiven GKV-Patienten [52, 59]. Für Repotrectinib wurden 505 bis 1.399 ROS1-TKI-naive GKV-Patienten geschätzt.

Die im vorliegenden Dossier zu Repotrectinib geschätzten Zahlen der GKV-Patienten lassen sich am ehesten mit den Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Entrectinib vergleichen, da dem Beschluss zu Crizotinib ein gänzlich anderes Vorgehen zur Schätzung der Patientenzahlen zu Grunde liegt [69].

Im Vergleich zu Entrectinib wurden im vorliegenden Dossier zu Repotrectinib höhere Zahlen der TKI-naiven GKV-Patienten geschätzt. Laut G-BA ist bei den Patientenzahlen bei Entrectinib von einer potenziellen Unterschätzung auszugehen [52]. Im vorliegenden Dossier zu Repotrectinib wurde einer potenziellen Unterschätzung der Zahlen der GKV-Patienten dadurch begegnet, dass zusätzlich zu den inzidenten Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC bei Erstdiagnose (Stadium IIIB – IV) im Betrachtungsjahr auch prävalente Patienten mit ROS1-positivem NSCLC im Stadium I – IIIA aus dem Vorjahr berücksichtigt werden, die im Betrachtungsjahr ins Stadium IV progredieren (Abbildung 5, Tabelle 3-13).

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

Die Prognose der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz jeweils für die Jahre 2024 bis 2030 erfolgt in zwei Schritten. Zuerst werden die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten jeweils pro 100.000 Einwohner für diesen Zeitraum geschätzt. Dann werden diese Raten mit der von Destatis vorausberechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert.

Für Männer und Frauen wurden die rohen Inzidenzraten für die Jahre 2013 bis 2022 mittels linearer Regressionsgleichungen auf die Jahre 2024 bis 2030 extrapoliert. Für die Ermittlung der Regressionsgleichungen wurden jeweils die Daten des ZfKD ab dem Jahr 2013 [50] verwendet. Bei den Frauen stieg die rohe Inzidenzrate von 48,3 im Jahr 2013 auf 55,7 im Jahr 2022; bei den Männern fiel die rohe Inzidenzrate von 92,2 im Jahr 2013 auf 79,7 im Jahr 2022 [50]. Die lineare Regression über die rohen Raten pro Jahr für die genannten Jahre ergab folgende Gleichungen, wobei y die rohe Inzidenzrate und x das Jahr bezeichnet:

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = 0,9103x - 1782,9;$
($R^2 = 0,8554$)

Rohe Inzidenzrate für Männer: $y = -1,2267x + 2563,2;$
($R^2 = 0,8549$)

Beide Regressionen weisen ein gutes Bestimmtheitsmaß (R^2) auf; denn es werden jeweils knapp über 85 % der Streuung in den Daten durch die lineare Regression erklärt.

Für Männer wird eine konstante rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für die Jahre 2024 bis 2030 angenommen. Die rohen 5-Jahres-Prävalenzraten für Männer lagen zwischen 129,4 im Jahr 2013 und 131,7 im Jahr 2019 [50]. Der Mittelwert der rohen 5-Jahres-Prävalenzraten der Jahre 2013 bis 2019 von 131,4 wird vereinfachend für die Berechnung für die nächsten Jahre als konstant angenommen. Für die als konstant angenommene rohe 5-Jahres-Prävalenzrate kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Rate geringfügig ansteigt oder zurückgeht. Für Frauen wurden die rohen 5-Jahres-Prävalenzraten für die Jahre 2013 bis 2019 mittels linearer Regressionsgleichung auf die Jahre 2024 bis 2030 extrapoliert. So stieg die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate bei den Frauen von 74,3 im Jahr 2013 auf 93,6 im Jahr 2019 [50]. Die lineare Regression über die rohen Raten pro Jahr für die genannten Jahre ergab folgende Gleichung, wobei y die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate und x das Jahr bezeichnet:

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Frauen: $y = 3,3643x - 6697,2;$
($R^2 = 0,9777$)

Die Regression weist ein sehr gutes Bestimmtheitsmaß (R^2) auf, da über 97 % der Streuung in den Daten durch die lineare Regression erklärt werden.

Auf Basis der oben genannten Gleichungen werden die in Tabelle 3-14 aufgeführten rohen Raten für Männer und Frauen ermittelt. Die lineare Extrapolation stellt eine vereinfachte Schätzung dar, wobei nicht auszuschließen ist, dass die angenommene Steigung zu hoch oder zu niedrig ist.

Zur Schätzung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2024 bis 2030 wurden die geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der von Destatis vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert. Dabei wurde die Variante "moderater Wanderungssaldo" der ersten mittelfristigen Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035 von Destatis verwendet [60]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2024 bis 2030

Jahr	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner							
Weiblich	59,5	60,5	61,4	62,3	63,2	64,1	65,0
Männlich	80,4	79,1	77,9	76,7	75,5	74,2	73,0
Inzidenz, Fallzahlen							
Weiblich	25.051	25.412	25.764	26.108	26.447	26.780	27.107
Männlich	32.915	32.379	31.840	31.295	30.744	30.189	29.631
Gesamt	57.966	57.791	57.603	57.403	57.191	56.969	56.738
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner							
Weiblich	112,1	115,5	118,9	122,2	125,6	129,0	132,3
Männlich	131,4	131,4	131,4	131,4	131,4	131,4	131,4
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen							
Weiblich	47.178	48.552	49.905	51.244	52.569	53.880	55.177
Männlich	53.821	53.765	53.703	53.627	53.541	53.444	53.337
Gesamt	100.999	102.317	103.608	104.871	106.110	107.323	108.514

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf [50, 60]

Fazit

Basierend auf den dargestellten Annahmen sinkt die Inzidenz in 5 Jahren geringfügig um 1,8 % (von 57.791 im Jahr 2025 auf 56.738 im Jahr 2030) (siehe Tabelle 3-14). Die 5-Jahres-Prävalenz steigt in 5 Jahren geringfügig um 6,1 % (von 102.317 im Jahr 2025 auf 108.514 im Jahr 2030) (siehe Tabelle 3-14).

Für die übrigen Anteile der Patienten für jeden Schritt der Ableitung der jeweiligen Zielpopulation können keine begründeten Annahmen zur zeitlichen Entwicklung getroffen werden.

In der Gesamtschau sind keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der jeweiligen Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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
Repotrectinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – <i>TKI-naive Patientengruppe</i>	Nicht quantifizierbar	505 – 1.399
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); ROS1 = Proto-Onkogen-Tyrosin-Proteinkinase; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Anhand der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms und weiterer relevanter Informationen (Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4) wurde die Anzahl erwachsener Patienten in der GKV für die TKI-naive Patientengruppe ermittelt Tabelle 3-13.

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen von Repotrectinib gegenüber der ZVT (siehe Abschnitt 3.1.1) liegt für die TKI-naive Patientengruppe (505 – 1.399 Patienten) vor (Modul 4B, Abschnitt 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 wurde zudem nach aktuell gültigen Leitlinien zu NSCLC recherchiert. Dabei wurde primär die nationale S3-Leitlinie herangezogen.

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 ROS1-positives NSCLC 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 3-13 (Ableitung der Zielpopulationen) sowie insbesondere den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4B 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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: April 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 24.04.2025.
3. 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.
4. 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.
5. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht; 2015. Verfügbar unter: https://www.berlin.de/gkr/_assets/jahresbericht-2009-2012.pdf, aufgerufen am 30.06.2023.
6. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival; Diagnosejahr 1998-2020. Erstellungsdatum: 03.01.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf, aufgerufen am 11.02.2022.
7. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening; The National

- Lung Screening Trial Research Team. N Engl J Med 2011; 365(5):395–409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lungenkrebsscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie. IQWiG-Berichte - Nr. 982. Abschlussbericht. Stand: 19.10.2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/s19-02_lungenkrebsscreening-mittels-low-dose-ct_abschlussbericht_v1-0.pdf, aufgerufen am 05.04.2023.
 9. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. Int J Cancer 2001; 91(6):876–87. doi: 10.1002/1097-0215(200102)9999:9999<::AID-IJC1139>3.0.CO;2-7.
 10. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132(3 Suppl):149S-160S. doi: 10.1378/chest.07-1358.
 11. Marcus MW, Chen Y, Duffy SW, Field JK. Impact of comorbidity on lung cancer mortality - a report from the Liverpool Lung Project. Oncol Lett 2015; 9(4):1902–6. doi: 10.3892/ol.2015.2916.
 12. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016; 11(1):39–51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
 13. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner, H., Jr., Stevens CW, American College of Chest, Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132(3 Suppl):243S-265S. doi: 10.1378/chest.07-1379.
 14. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5(6):649–55.
 15. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. Journal of Thoracic Oncology 2015; 10(9):1243–60. doi: 10.1097/jto.0000000000000630.
 16. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. Präsentation vom 23.2.2018, T. Blum, H. Barlag. 7. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 23.02.2018; 2018. Verfügbar unter: https://adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Bundesweite_Qualitaetskonferenzen/Allgemein/bisherige_Auswertungen/7._BOQK_2018/thumbID.php?id=X%2FA%2FqwAMDuIwUz6Ba8UO9Fj2OccENwu4YVEz226SDvFeqmySUzcEvmYOPIInkw6nVKQ8

- k1I3D7phVDqLYpALq1fyMpIFbQjpNFo8tmDACqtA4CqLBAUN6Q%3D%3D,
aufgerufen am 30.11.2022.
17. de Castro J, Tagliaferri, P, de Lima VC, Ng S, Thomas M, Arunachalam A, Cao X et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PivOTAL study. *European journal of cancer care* 2017; 26(6):e12734. doi: 10.1111/ecc.12734.
 18. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, Schulenburg J-MG von der, Mezger J et al. EGFR Mutation Status and First-Line Treatment in Patients with Stage III/IV Non-Small Cell Lung Cancer in Germany: An Observational Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2015; 24(8):1254–61. doi: 10.1158/1055-9965.epi-14-1149.
 19. Lang SM, Rachow T. Molekulare therapeutische Stratifizierung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. *Wien klin Mag* 2020; 23(6):288–96. doi: 10.1007/s00740-020-00371-z.
 20. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012; 18(3):378–81. doi: 10.1038/nm.2658.
 21. Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *JCO* 2012; 30(8):863–70. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6345.
 22. Chen L, Smith DA, Somarouthu B, Gupta A, Gilani KA, Ramaiya NH. A Radiologist's Guide to the Changing Treatment Paradigm of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The ASCO 2018 Molecular Testing Guidelines and Targeted Therapies. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 213(5):1047–58. doi: 10.2214/AJR.19.21135.
 23. Fois SS, Paliogiannis P, Zinellu A, Fois AG, Cossu A, Palmieri G. Molecular Epidemiology of the Main Druggable Genetic Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2021; 22(2). doi: 10.3390/ijms22020612.
 24. Zhu Q, Zhan P, Zhang X, Lv T, Song Y. Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(3):300–9. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.05.01.
 25. Hanibuchi M, Kim S-J, Fidler IJ, Nishioka Y. The molecular biology of lung cancer brain metastasis: an overview of current comprehensions and future perspectives. *J Med Invest* 2014; 61(3-4):241–53. doi: 10.2152/jmi.61.241.
 26. Yuan J, Cheng Z, Feng J, Xu C, Wang Y, Zou Z et al. Prognosis of lung cancer with simple brain metastasis patients and establishment of survival prediction models: a study based on real events. *BMC Pulm Med* 2022; 22(1):162. doi: 10.1186/s12890-022-01936-w.
 27. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol* 2018; 13(11):1717–26. doi: 10.1016/j.jtho.2018.07.001.

28. Ou S-HI, Zhu VW. CNS metastasis in ROS1+ NSCLC: An urgent call to action, to understand, and to overcome. *Lung Cancer* 2019; 130:201–7. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.02.025.
29. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007; 12(7):884–98. doi: 10.1634/theoncologist.12-7-884.
30. Steindl A, Yadavalli S, Gruber K-A, Seiwald M, Gatterbauer B, Dieckmann K et al. Neurological symptom burden impacts survival prognosis in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer* 2020; 126(19):4341–52. doi: 10.1002/cncr.33085.
31. Moravan MJ, Fecci PE, Anders CK, Clarke JM, Salama AKS, Adamson JD et al. Current multidisciplinary management of brain metastases. *Cancer* 2020; 126(7):1390–406. doi: 10.1002/cncr.32714.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2023-B-018, Repotrectinib zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Repotrectinib, Datum des Gesprächs 14. April 2023; Niederschrift vom 26. 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-018 Repotrectinib, Stand: April 2023; 2023.
33. Yang J, Pyo J-S, Kang G. Clinicopathological significance and diagnostic approach of ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer: a meta-analysis: ROS1 in non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers* 2018:1724600818772194. doi: 10.1177/1724600818772194.
34. Drilon A, Chiu C-H, Fan Y, Cho BC, Lu S, Ahn M-J et al. Long-Term Efficacy and Safety of Entrectinib in ROS1 Fusion-Positive NSCLC. *JTO Clin Res Rep* 2022; 3(6):100332. doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100332.
35. Gainor JF, Tseng D, Yoda S, Dagogo-Jack I, Friboulet L, Lin JJ et al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol* 2017; 2017. doi: 10.1200/PO.17.00063.
36. Dziadziuszko R, Hung T, Wang K, Choerung V, Drilon A, Doebele RC et al. Pre- and post-treatment blood-based genomic landscape of patients with ROS1 or NTRK fusion-positive solid tumours treated with entrectinib. *Molecular oncology* 2022; 16(10):2000–14. doi: 10.1002/1878-0261.13214.
37. D’Angelo A, Sobhani N, Chapman R, Bagby S, Bortolotti C, Traversini M et al. Focus on ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Crizotinib, Resistance

- Mechanisms and the Newer Generation of Targeted Therapies. *Cancers (Basel)* 2020; 12(11):3293. doi: 10.3390/cancers12113293.
38. 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.
39. 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.
40. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(4):339–57. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009.
41. Bazhenova L, Ismaila N, Abu Rous F, Alluri K, Freeman-Daily J, Halmos B et al. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2024.2. *JCO* 2024; 42(36):e72-e86. doi: 10.1200/JCO-24-02133.
42. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, aufgerufen am 21.02.2025.
43. Choudhury NJ, Schneider JL, Patil T, Zhu VW, Goldman DA, Yang S-R et al. Response to Immune Checkpoint Inhibition as Monotherapy or in Combination With Chemotherapy in Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancers. *JTO Clin Res Rep* 2021; 2(7):100187. doi: 10.1016/j.jtocrr.2021.100187.
44. Berghoff AS, Bellosillo B, Caux C, Langen A de, Mazieres J, Normanno N et al. Immune checkpoint inhibitor treatment in patients with oncogene-addicted non-small cell lung cancer (NSCLC): summary of a multidisciplinary round-table discussion. *ESMO Open* 2019; 4(3):e000498. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000498.
45. Zhang L, Jiang T, Zhao C, Li W, Li X, Zhao S et al. Efficacy of crizotinib and pemetrexed-based chemotherapy in Chinese NSCLC patients with ROS1 rearrangement. *Oncotarget* 2016; 7(46):75145–54. doi: 10.18632/oncotarget.12612.
46. 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.

47. 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.
48. 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.
49. Drilon A. Repotrectinib in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-naïve patients with advanced ROS1 fusion-positive (ROS1+) NSCLC in the phase 1/2 TRIDENT-1 trial: clinical update, treatment beyond progression and subsequent therapies. Poster 386. Poster Discussion Session: Lung Cancer - Non-Small Cell Metastatic at the 2024 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. Chicago, IL & Online; 3.6.2024.
50. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Prävalenz und Inzidenz, Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner, Deutschland 2011-2022. Datenstand: 05.09.2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de/Krebs>, aufgerufen am 03.03.2025.
51. Bristol Myers Squibb. Excel-Tabelle zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation; data on file; 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. Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 18. Februar 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7323/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-558_TrG.pdf, aufgerufen am 05.03.2025.
53. 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.
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 674. Stand: 11.10.2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2507/2018-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib-D-369.pdf, aufgerufen am 05.03.2025.
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr. 378. Stand: 30.03.2016; 2016. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92->

- 975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf, aufgerufen am 05.03.2025.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation. IQWiG-Berichte - Nr. 798. Arbeitspapier. Stand: 29.07.2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf, aufgerufen am 05.03.2025.
57. 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) Tepotinib (fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, METex14-Skipping, vorbehandelte Patienten) vom 1. September 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8785/2022-09-01_AM-RL-XII_Tepotinib_D-781_TrG.pdf, aufgerufen am 05.03.2025.
58. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2024. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2023 / Kennzahlenjahr 2022; 2024. Verfügbar unter: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/Lungenkrebszentren/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2024-A1_240524.pdf&cid=121191, aufgerufen am 05.03.2025.
59. 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 (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 18. Februar 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4714/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-558_BAnz.pdf, aufgerufen am 19.01.2023.
60. Destatis. Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020: Erste mittelfristige Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035; 2021. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2035-5124202219005.xlsx?__blob=publicationFile&v=7, aufgerufen am 05.03.2025.
61. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Entrectinib (ROZLYTREK®). Modul 3 A. ROS1-positives, ROS1-Inhibitor-naives fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Stand: 01.08.2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4029/2020-08-01_Modul3A_Entrectinib.pdf, aufgerufen am 05.03.2025.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Entrectinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr. 1003. Stand:

- 27.11.2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4034/2020-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Entrectinib_D-558.pdf, aufgerufen am 05.03.2025.
63. 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.
64. Dziadziuszko R, Krebs MG, Braud F de, Siena S, Drilon A, Doebele RC et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO 2021; 39(11):1253–63. doi: 10.1200/JCO.20.03025.
65. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Crizotinib (XALKORI®). Modul 4 A und 4 B. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Stand: 16.09.2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1709/2016-09-16_Modul4AB_Crizotinib.pdf, aufgerufen am 05.03.2025.
66. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Entrectinib (ROZLYTREK®). Modul 4 A. ROS1-positives ROS1-Inhibitor-naives NSCLC. Stand: 01.08.2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4030/2020-08-01_Modul4A_Entrectinib.pdf, aufgerufen am 05.03.2025.
67. 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.
68. 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.
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 (neues Anwendungsgebiet: ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 16. März 2017; 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4252/2017-03-16_AM-RL-XII_Crizotinib_D-261_TrG.pdf, aufgerufen am 05.03.2025.

70. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (neues Anwendungsgebiet: ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 16. März 2017; 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2879/2017-03-16_AM-RL-XII_Crizotinib_D-261_BAnz.pdf, aufgerufen am 05.03.2025.

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 3-16 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

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

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 3-16: 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 mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	1x täglich 160 mg oral für 14 Tage; dann 2x täglich 160 mg oral; kontinuierliche Gabe	365	1	365,0
<i>Folgejahre⁽¹⁾</i>					
Repotrectinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	2x täglich 160 mg oral; kontinuierliche Gabe	365	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-naive Patientengruppe					
Crizotinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-naive Patientengruppe	2x täglich 250 mg oral; kontinuierliche Gabe	365	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression \geq 50 %: Monotherapien					
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression \geq 50 %	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 200 mg parenteral	17,4	1	17,4
		Zyklen: alle 6 Wochen 1x 400 mg parenteral	8,7	1	8,7

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)
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression $\geq 50\%$	Zyklen: alle 2 Wochen 1x 840 mg parenteral	26,1	1	26,1
		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 1200 mg parenteral	17,4	1	17,4
		Zyklen: alle 4 Wochen 1x 1680 mg parenteral	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und $\geq 50\%$: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie⁽²⁾					
Nivolumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression < 50 % und $\geq 50\%$	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 360 mg parenteral	17,4	1	17,4
Ipilimumab		Zyklen: alle 6 Wochen 1x 1 mg/kg KG parenteral	8,7	1	8,7
Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 75–100 mg/qm KOF parenteral	2	1	2
Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 500 mg/qm KOF parenteral	2	1	2
+ Vinorelbin		Zyklen: alle 3 Wochen 2x 25–30 mg/qm KOF parenteral	2	2	4
+ Gemcitabin		Zyklen: alle 3 Wochen 2x 1.250 mg/qm KOF parenteral	2	2	4
+ Docetaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 75 mg/qm KOF parenteral	2	1	2

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)
+ Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 175 mg/qm KOF parenteral	2	1	2
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Zyklen: alle 3 Wochen 3x 100 mg/qm KOF parenteral	2	3	6
+ Pemetrexed		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 500 mg/qm KOF parenteral	2	1	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie⁽²⁾					
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression ≥ 50 %	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 200 mg parenteral	17,4	1	17,4
		Zyklen: alle 6 Wochen 1x 400 mg parenteral	8,7	1	8,7
Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 75 mg/qm KOF parenteral	17,4	1	17,4
Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 500 mg/qm KOF parenteral	17,4	1	17,4
+ Pemetrexed		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 500 mg/qm KOF parenteral	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin⁽²⁾					
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression ≥ 50 %	Zyklen: alle 2 Wochen 1x 840 mg parenteral	26,1	1	26,1
		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 1200 mg parenteral	17,4	1	17,4
		Zyklen: alle 4 Wochen 1x 1680 mg parenteral	13,0	1	13,0

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)
+ Bevacizumab		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 7,5 mg/kg KG parenteral	17,4	1	17,4
		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 15 mg/kg KG parenteral	17,4	1	17,4
+ Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 500 mg/qm KOF parenteral	4 – 6	1	4,0 – 6,0
+ Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 175 mg/qm KOF parenteral	4 – 6	1	4,0 – 6,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin⁽²⁾					
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression ≥ 50 %	Zyklen: alle 2 Wochen 1x 840 mg parenteral	26,1	1	26,1
		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 1200 mg parenteral	17,4	1	17,4
		Zyklen: alle 4 Wochen 1x 1680 mg parenteral	13,0	1	13,0
+ Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 500 mg/qm KOF parenteral	4 – 6	1	4 – 6
+ Nab-Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 3x 100 mg/qm KOF parenteral	4 – 6	3	12 – 18

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 %: Monotherapie					
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression < 50 % und ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen bzw. PD-L1-Expression < 50 %, ECOG PS 2 und Nicht-Eignung für platinbasierte Chemotherapie	Zyklen: alle 2 Wochen 1x 840 mg parenteral	26,1	1	26,1
		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 1200 mg parenteral	17,4	1	17,4
		Zyklen: alle 4 Wochen 1x 1680 mg parenteral	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 %: Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel⁽³⁾					
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression < 50 %	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 500 mg/qm KOF parenteral	17,4	1	17,4
+ Vinorelbin		Zyklen: alle 3 Wochen 2x 25–30 mg/qm KOF parenteral	17,4	2	34,8
+ Gemcitabin		Zyklen: alle 3 Wochen 2x 1.250 mg/qm KOF parenteral	17,4	2	34,8
+ Docetaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 75 mg/qm KOF parenteral	17,4	1	17,4
+ Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 175 mg/qm KOF parenteral	17,4	1	17,4
+ Nab-Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 3x 100 mg/qm KOF parenteral	17,4	3	52,2

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)
+ Pemetrexed		Zyklen: alle 3 Wochen 1x 500 mg/qm KOF parenteral	17,4	1	17,4
<p>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.</p> <p>ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; l = Liter; mg = Milligramm; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PS = Performance Status; 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 15,1 Monaten für die TKI-naive Patientengruppe und bei 8,6 Monaten für die TKI-vorbehandelte Patientengruppe (siehe Modul 4B).</p> <p>(2) nur bei ECOG PS 0-1</p> <p>(3) nur bei ECOG PS 2</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vorgehensweise

Die platinbasierte Chemotherapie der ZVT Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie bei ROS1-positivem NSCLC (Vorbehandlung mit einem ROS1-TKI; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %) wird in allen Kostentabellen außer der Tabelle 3-23 für die Jahrestherapiekosten zusammengefasst dargestellt, da sich bzgl. der Kombination mit Cis- oder Carboplatin keine Unterschiede für den Kombinationspartner (Drittgenerationszytostatikum) ergeben [1–4].

Behandlungsmodus

Tabelle 3-16 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Repotrectinib und der unter Abschnitt 3.1 genannten ZVT aus. Die Angaben in Tabelle 3-16 wurden den jeweiligen Fachinformationen bzw. der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (sog. Off-Label-Use) entnommen [5–20].

Laut Fachinformation wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert [9]. Den Fachinformationen der Kombinationspartner und der Spruchpraxis des G-BA entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/Quadratmeter (qm), in Kombination mit Docetaxel oder Pemetrexed

75 mg/qm und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/qm [1–4, 11–15, 21, 22]. Für Carboplatin wird entsprechend der Spruchpraxis des G-BA eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt [1–4].

Carboplatin wird entsprechend den Angaben der Fachinformation alle 3 Wochen in einer Dosierung von Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC) = 6 mg*min/ml in der Kombinationstherapie mit Nab-Paclitaxel eingesetzt [1–4, 18]. Laut Spruchpraxis des G-BA wird diese Dosierung mit einer Dosierung von 500 mg/qm KOF gleichgesetzt und für die weiteren Berechnungen angesetzt [23, 24].

Für die ZVT Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie bei ROS1-positivem NSCLC (Vorbehandlung mit einem ROS1-TKI, PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %) beträgt die Dauer der platinbasierten Chemotherapie gemäß Fachinformationen 2 Zyklen [7, 8]. Die platinbasierte Chemotherapie als Teil der ZVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin sowie Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin ist auf 4 – 6 Zyklen begrenzt [6, 23, 24]. Die Fachinformationen der übrigen Arzneimittel bzw. die Anlage VI enthalten keine Angaben zur Dauer der Behandlung. Daher wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt [25]

Auch für Repotrectinib wird für die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr angesetzt, da aus der Fachinformation keine Angaben zur maximalen Behandlungsdauer hervorgeht [19]. Die mediane Behandlungsdauer mit Repotrectinib lag in der Studie TRIDENT-1 bei 15,1 Monaten für die TKI-naive Patientengruppe und bei 8,6 Monaten für die TKI-vorbehandelte Patientengruppe (siehe Modul 4B).

Für Pembrolizumab werden gemäß Spruchpraxis des G-BA die beiden laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen von Pembrolizumab mit entweder 200 Milligramm (mg) alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen in der Kostendarstellung aufgeführt [24].

Für Atezolizumab werden gemäß Spruchpraxis des G-BA die drei laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen von Atezolizumab mit entweder 840 mg alle 2 Wochen, 1200 mg alle 3 Wochen oder 1680 mg alle 4 Wochen in der Kostendarstellung aufgeführt [6].

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

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

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 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>1. Jahr</i>				
Repotrectinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	365,0	160 mg für 14 Tage, danach 320 mg (dafür 1x 160 mg AUGTYRO® HKP für 14 Tage, danach 2x 160 mg AUGTYRO® HKP)	114.560 mg (Repotrectinib 716 HKP à 160 mg)
<i>Folgejahre</i>				
Repotrectinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	365,0	320 mg (dafür 2x 160 mg AUGTYRO® HKP)	116.800 mg (Repotrectinib 730 HKP à 160 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-naive Patientengruppe				
Crizotinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-naive Patientengruppe	365,0	500 mg (dafür 2x 250 mg XALKORI® HKP)	182.500 mg (Crizotinib 730 HKP à 250 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression \geq 50 %: Monotherapien				
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression \geq 50 %	17,4	200 mg (dafür 2x 100 mg KEYTRUDA® DFL)	3.480 mg (Pembrolizumab 34,8 HKP à 100 mg)
		8,7	400 mg (dafür 4x 100 mg KEYTRUDA® DFL)	3.480 mg (34,8 DFL à 100 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression $\geq 50\%$	26,1	840 mg (dafür 1x 840 mg Tecentriq® DFL)	21.924 mg (Atezolizumab 26,1 DFL à 840 mg)
		17,4	1200 mg (dafür 1x 1.200 mg Tecentriq® DFL)	20.880 mg (Atezolizumab 17,4 DFL à 1200 mg)
		13,0	1680 mg (dafür 2x 840 mg Tecentriq® DFL)	21.840 mg (Atezolizumab 26 DFL à 840 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und $\geq 50\%$: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie⁽¹⁾				
Nivolumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression < 50 % und $\geq 50\%$	17,4	360 mg (dafür 3x 120 mg OPDIVO® DFL)	6.264 mg (Nivolumab 52,2 DFL à 120 mg)
Ipilimumab		8,7	100 mg (1 mg/kg KG; entspricht 77,7 mg; dafür 2x 50 mg YERVOY® DFL)	870 mg (Ipilimumab 17,4 DFL à 50 mg)
Cisplatin		2	150 mg (75 mg/qm KOF; entspricht 143,3 mg; dafür 1x 50 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1x 100 mg Cisplatin NeoCorp DFL)	300 mg (Cisplatin 2 DFL à 50 mg + 2 DFL à 100 mg)
	2	160 mg (80 mg/qm KOF; entspricht 152,8 mg; dafür 1x 10 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1x 50 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1x 100 mg Cisplatin NeoCorp DFL)	320 mg (Cisplatin 2 DFL à 10 mg + 2 DFL à 50 mg + 2 DFL à 100 mg)	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		2	200 mg (100 mg/qm KOF: entspricht 191 mg; dafür 2x 100 mg Cisplatin NeoCorp DFL)	400 mg (Cisplatin 4 DFL à 100 mg)
Carboplatin		2	1000 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 955 mg; dafür 2x 50 mg Carboplatin Hikma DFL + 2x 450 mg Carboplatin Hikma DFL)	2.000 mg (Carboplatin 4 DFL à 50 mg + 4 DFL à 450 mg)
+ Vinorelbin		4	50 mg (25 mg/qm KOF: entspricht 47,8 mg; dafür 1x 50 mg Vinorelbin Accord DFL)	200 mg (Vinorelbin 4 DFL à 50 mg)
		4	60 mg (30 mg/qm KOF: entspricht 57,3 mg; dafür 1x 10 mg Vinorelbin Accord DFL + 1x 50 mg Vinorelbin Accord DFL)	240 mg (Vinorelbin 4 DFL à 10 mg + 4 DFL à 50 mg)
+ Gemcitabin		4	2400 mg (1250 mg/qm KOF: entspricht 2387,5 mg; dafür 2x 200 mg Gemcitabin AqVida DFL + 2x 1.000 mg Gemcitabin AqVida DFL)	9.600 mg (Gemcitabin 8 DFL à 200 mg + 8 DFL à 1000 mg)
+ Docetaxel		2	160 mg (75 mg/qm KOF: entspricht 143,3 mg; dafür 1x 160 mg Docetaxel Zentiva DFL)	320 mg (Docetaxel 2 DFL à 160 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
+ Paclitaxel		2	340 mg (175 mg/qm KOF: entspricht 334,3 mg; dafür 3x 30 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL + 1x 100 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL + 1x 150 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL)	680 mg (Paclitaxel 6 DFL à 30 mg + 2 DFL à 100 mg + 2 DFL à 150 mg)
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		6	200 mg (100 mg/qm KOF: entspricht 191 mg; dafür 2x 100 mg Pazenir DFL)	1.200 mg (Nab-Paclitaxel 12 DFL à 100 mg)
+ Pemetrexed		2	1000 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 955 mg; dafür 1x 1.000 mg Pemetrexed NeoCorp DFL)	1.000 mg (Pemetrexed 1 DFL à 1000 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie⁽¹⁾				
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression ≥ 50 %	17,4	200 mg (dafür 2x 100 mg KEYTRUDA® DFL)	3.480 mg (Pembrolizumab 34,8 DFL à 100 mg)
		8,7	400 mg (dafür 4x 100 mg KEYTRUDA® DFL)	3.480 mg (Pembrolizumab 34,8 DFL à 100 mg)
Cisplatin		17,4	150 mg (75 mg/qm KOF: entspricht 143,3 mg; dafür 1x 50 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1x 100 mg Cisplatin NeoCorp DFL)	2.610 mg (Cisplatin 17,4 DFL à 50 mg + 17,4 DFL à 100 mg)
Carboplatin		17,4	1000 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 955 mg; dafür 2x 50 mg Carboplatin Hikma DFL + 2x 450 mg Carboplatin Hikma DFL)	17.400 mg (Carboplatin 34,8 DFL à 50 mg + 34,8 DFL à 450 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
+ Pemetrexed		17,4	1000 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 955 mg; dafür 1x 1.000 mg Pemetrexed NeoCorp DFL)	17.400 mg (Pemetrexed 17,4 DFL à 1000 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin⁽¹⁾				
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression ≥ 50 %	26,1	840 mg (dafür 1x 840 mg Tecentriq® DFL)	21.924 mg (Atezolizumab 26,1 DFL à 840 mg)
		17,4	1200 mg (dafür 1x 1.200 mg Tecentriq® DFL)	20.880 mg (Atezolizumab 17,4 DFL à 1200 mg)
		13,0	1680 mg (dafür 2x 840 mg Tecentriq® DFL)	21.840 mg (Atezolizumab 26 DFL à 840 mg)
+ Bevacizumab		17,4	600 mg (7,5 mg/kg KG: entspricht 582,8 mg; dafür 2x 100 mg Alymsis® DFL + 1x 400 mg Alymsis® DFL)	10.440 mg (Bevacizumab 34,8 DFL à 100 mg + 17,4 DFL à 400 mg)
		17,4	1200 mg (15 mg/kg KG: entspricht 1165,5 mg; dafür 3x 400 mg Alymsis® DFL)	20.880 mg (Bevacizumab 52,2 DFL à 400 mg)
+ Carboplatin		4,0 – 6,0	1000 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 955 mg; dafür 2x 50 mg Carboplatin Hikma DFL + 2x 450 mg Carboplatin Hikma DFL)	4.000 – 6.000 mg (Carboplatin 8 DFL à 50 mg + 8 DFL à 450 mg – 12 DFL à 50 mg + 12 DFL à 450 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
+ Paclitaxel		4,0 – 6,0	340 mg (175 mg/qm KOF: entspricht 334,3 mg; dafür 3x 30 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL + 1x 100 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL)	1.360 – 2.040 mg (Paclitaxel 12 DFL à 30 mg + 4 DFL à 100 mg + 4 DFL à 150 mg – 18 DFL à 30 mg + 6 DFL à 100 mg + 6 DFL à 150 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin⁽¹⁾				
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression ≥ 50 %	26,1	840 mg (dafür 1x 840 mg Tecentriq® DFL)	21.924 mg (Atezolizumab 26,1 DFL à 840 mg)
		17,4	1200 mg (dafür 1x 1.200 mg Tecentriq® DFL)	20.880 mg (Atezolizumab 17,4 DFL à 1200 mg)
		13,0	1680 mg (dafür 2x 840 mg Tecentriq® DFL)	21.840 mg (Atezolizumab 26 DFL à 840 mg)
+ Carboplatin		4,0 – 6,0	1000 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 955 mg; dafür 2x 50 mg Carboplatin Hikma DFL + 2x 450 mg Carboplatin Hikma DFL)	4.000 – 6.000 mg (Carboplatin 8 DFL à 50 mg + 8 DFL à 450 mg – 12 DFL à 50 mg + 12 DFL à 450 mg)
+ Nab-Paclitaxel		12,0 – 18,0	200 mg (100 mg/qm KOF: entspricht 191 mg; dafür 2x 100 mg Pazenir DFL)	2.400 – 3.600 mg (Nab-Paclitaxel 24 DFL à 100 mg – 36 DFL à 100 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 %: Monotherapie				
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression < 50 % und ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen bzw. PD-L1-Expression < 50 %, ECOG PS 2 und Nicht-Eignung für platinbasierte Chemotherapie	26,1	840 mg (dafür 1x 840 mg Tecentriq® DFL)	21.924 mg (Atezolizumab 26,1 DFL à 840 mg)
		17,4	1200 mg (dafür 1x 1.200 mg Tecentriq® DFL)	20.880 mg (Atezolizumab 17,4 DFL à 1200 mg)
		13,0	1680 mg (dafür 2x 840 mg Tecentriq® DFL)	21.840 mg (Atezolizumab 26 DFL à 840 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 %: Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel⁽²⁾				
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression < 50 %	17,4	1.000 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 955 mg; dafür 2x 50 mg Carboplatin Hikma DFL + 2x 450 mg Carboplatin Hikma DFL)	17.400 mg (Carboplatin 34,8 DFL à 50 mg + 34,8 DFL à 450 mg)
+ Vinorelbin		34,8	50 mg (25 mg/qm KOF: entspricht 47,8 mg; dafür 1x 50 mg Vinorelbin Accord DFL)	1.740 mg (Vinorelbin 34,8 DFL à 50 mg)
		34,8	60 mg (30 mg/qm KOF: entspricht 57,3 mg; dafür 1x 10 mg Vinorelbin Accord DFL + 1x 50 mg Vinorelbin Accord DFL)	2.088 mg (Vinorelbin 34,8 DFL à 10 mg + 34,8 DFL à 50 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
+ Gemcitabin		34,8	2.400 mg (1250 mg/qm KOF: entspricht 2387,5 mg; dafür 2x 200 mg Gemcitabin AqVida DFL + 2x 1.000 mg Gemcitabin AqVida DFL)	83.520 mg (Gemcitabin 69,6 DFL à 200 mg + 69,6 DFL à 1000 mg)
+ Docetaxel		17,4	160 mg (75 mg/qm KOF: entspricht 143,3 mg; dafür 1x 160 mg Docetaxel Zentiva DFL)	2.784 mg (Docetaxel 17,4 DFL à 160 mg)
+ Paclitaxel		17,4	340 mg (175 mg/qm KOF: entspricht 334,3 mg; dafür 3x 30 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL + 1x 100 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL)	5.916 mg (Paclitaxel 52,2 DFL à 30 mg + 17,4 DFL à 100 mg + 17,4 DFL à 150 mg)
+ Nab-Paclitaxel		52,2	200 mg (100 mg/qm KOF: entspricht 191 mg; dafür 2x 100 mg Pazenir DFL)	10.440 mg (Nab-Paclitaxel 104,4 DFL à 100 mg)
+ Pemetrexed		17,4	1.000 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 955 mg; dafür 1x 1.000 mg Pemetrexed NeoCorp DFL)	17.400 mg (Pemetrexed 17,4 DFL à 1000 mg)
<p>DFL = Durchstechflasche(n); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HKP = Hartkapsel(n); kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; mg = Milligramm; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PS = Performance Status; qm = Quadratmeter; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor</p> <p>(1) nur bei ECOG PS 0-1 (2) nur bei ECOG PS 2</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 3-17 wurden den jeweiligen Fachinformationen bzw. der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (sog. Off-Label-Use) entnommen [5–20].

Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag. Bei Therapien mit begrenzter Behandlungsdauer wird gemäß Spruchpraxis des G-BA eventuell entstehender Verwurf bei der Ermittlung der günstigsten Packung berücksichtigt [26].

Für Wirkstoffe, die individuell entsprechend dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche (KOF) dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus von Destatis berechnet [27]. Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener 77,7 Kilogramm (kg) und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 172 cm. Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois [28] die durchschnittliche KOF mit 1,91 qm berechnet:

$$\text{KOF} = \text{Körpergewicht}^{0,425} * \text{Körpergröße}^{0,725} * 71,84$$

Die Annahme eines einheitlichen durchschnittlichen Körpergewichts folgt ebenfalls der Spruchpraxis des G-BA, zu Zwecken der Standardisierung keine Differenzierung des Körpergewichts in Abhängigkeit von der Erkrankung zu berücksichtigen. Demnach ist auch für die KOF keine Differenzierung vorzunehmen.

Cisplatin wird entsprechend den Angaben der Fachinformation in einer vom Kombinationspartner abhängigen Dosierung von 75 – 100 mg/qm KOF in der Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum eingesetzt [9]. Der Einsatz von 75 mg/qm Cisplatin wird in der Kombinationstherapie mit Vinorelbin (untere Spanne), Gemcitabin (untere Spanne), Docetaxel bzw. Pemetrexed empfohlen. Der Einsatz von 80 mg/qm KOF Cisplatin wird in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel empfohlen [14]. 100 mg/qm KOF Cisplatin wird in der Kombinationstherapie mit Vinorelbin (obere Spanne) bzw. Gemcitabin (obere Spanne) empfohlen [11, 12].

Carboplatin wird sowohl beim Off-Label-Use entsprechend den Angaben in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie als auch in der zugelassenen Kombination mit Nab-Paclitaxel entsprechend der Spruchpraxis des G-BA in einer Dosierung von 500 mg/qm KOF eingesetzt [18, 23, 24].

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: 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		
Crizotinib (XALKORI®)	5.426,22 €; 60 x 250 mg; HKP	5.424,45 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 0,00 € ⁽²⁾]
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	2.743,07 €; 100 mg; DFL	2.587,93 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 153,37 € ⁽²⁾]
Atezolizumab (Tecentriq®)	2.907,75 €; 840 mg; DFL	2.743,21 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 162,77 € ⁽²⁾]
	4.129,23 €; 1.200 mg; DFL	3.894,93 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 232,53 € ⁽²⁾]
Nivolumab (OPDIVO®)	1.546,96 €; 120 mg; DFL	1.460,14 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 85,05 € ⁽²⁾]
Ipilimumab (YERVOY®)	3.489,23 €; 50 mg; DFL	3.291,48 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 195,98 € ⁽²⁾]
Cisplatin (Cisplatin NeoCorp)	18,60 €; 10 mg; DFL	16,48 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 0,35 € ⁽²⁾]
	47,73 €; 50 mg; DFL	41,35 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 4,61 € ⁽²⁾]
	84,13 €; 100 mg; DFL	73,14 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 9,22 € ⁽²⁾]
Carboplatin (Carboplatin Hikma)	34,70 €; 50 mg; DFL	31,82 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 1,11 € ⁽²⁾]
	228,27 €; 450 mg; DFL	216,20 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 10,30 € ⁽²⁾]
Vinorelbin (Vinorelbin Accord)	38,90 €; 10 mg; DFL	35,82 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 1,31 € ⁽²⁾]
	152,64 €; 50 mg; DFL	144,16 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 6,71 € ⁽²⁾]

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

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
Gemcitabin (Gemcitabin AqVida)	28,85 €; 200 mg; DFL	26,25 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 0,83 € ⁽²⁾]
	102,35 €; 1.000 mg; DFL	89,96 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 10,62 € ⁽²⁾]
Docetaxel (Docetaxel Zentiva)	515,78 €; 160 mg; DFL	490,07 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 23,94 € ⁽²⁾]
Paclitaxel (Paclitaxel Ribosepharm)	94,15 €; 30 mg; DFL	88,45 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 3,93 € ⁽²⁾]
	289,47 €; 100 mg; DFL	274,50 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 13,20 € ⁽²⁾]
	428,97 €; 150 mg; DFL	407,38 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 19,82 € ⁽²⁾]
Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin) (Pazenir)	429,36 €; 100 mg; DFL	407,75 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 19,84 € ⁽²⁾]
Pemetrexed (Pemetrexed NeoCorp)	1.124,81 €; 1.000 mg; DFL	1.070,20 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 52,84 € ⁽²⁾]
Bevacizumab (Alymsis®)	200,97 €; 100 mg; DFL	190,20 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 9,00 € ⁽²⁾]
	769,91 €; 400 mg; DFL	732,14 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 36,00 € ⁽²⁾]
DFL = Durchstechflasche(n); GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HKP = Hartkapsel(n); mg = Milligramm; SGB = Sozialgesetzbuch		
(1) Apothekenrabatt nach § 130 Abs 1 SGB V		
(2) Herstellerrabatt nach § 130a Abs.1 und 1a SGB V.		
Stand Lauer-Taxe:01.02.2025		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-18 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 [29]. 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 3-19: 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					
Crizotinib	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression ≥ 50 %: Monotherapien					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	17,4	1.740,00 €
				8,7	870,00 €
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	26,1	2.610,00 €
				17,4	1.740,00 €
				13	1.300,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie⁽¹⁾					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	17,4	1.740,00 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	8,7	870,00 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	2	200,00 €

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

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
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	2	200,00 €
+ Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	2	4	400,00 €
+ Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	2	4	400,00 €
+ Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	2	200,00 €
+ Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	2	200,00 €
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	3	6	600,00 €
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	2	200,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie⁽¹⁾					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	17,4	1.740,00 €
				8,7	870,00 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	17,4	1.740,00 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	17,4	1.740,00 €

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

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
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	17,4	1.740,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin⁽¹⁾					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	26,1	2.610,00 €
				17,4	1.740,00 €
				13	1.300,00 €
+ Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	17,4	1.740,00 €
+ Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	4 – 6	400,00 € – 600,00 €
+ Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	4 – 6	400,00 € – 600,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin⁽¹⁾					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	26,1	2.610,00 €
				17,4	1.740,00 €
				13	1.300,00 €
+ Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	4 – 6	400,00 € – 600,00 €
+ Nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	3	12 – 18	1.200,00 € – 1.800,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 %: Monotherapie					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	26,1	2.610,00 €
				17,4	1.740,00 €
				13	1.300,00 €

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

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 %: Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel⁽²⁾					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	17,4	1.740,00 €
+ Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	2	34,8	3.480,00 €
+ Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	2	34,8	3.480,00 €
+ Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	17,4	1.740,00 €
+ Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	17,4	1.740,00 €
+ Nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	3	52,2	5.220,00 €
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	17,4	1.740,00 €
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PS = Performance Status; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor (1) nur bei ECOG PS 0-1 (2) nur bei ECOG PS 2					

Entsprechend der aktuellen Spruchpraxis des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert. In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation i.d.R. eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen

wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung abgebildet [30].

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 3-20 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 3-20: 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 mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	entfällt	entfällt	entfällt

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

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				
Crizotinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-naive Patientengruppe	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression ≥ 50 %: Monotherapien				
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression ≥ 50 %	entfällt	entfällt	entfällt
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression ≥ 50 %	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie⁽¹⁾				
Nivolumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression < 50 % und ≥ 50 %	entfällt	entfällt	entfällt
Ipilimumab		entfällt	entfällt	entfällt
Cisplatin		<u>Begleitmedikation⁽²⁾: Antiemese</u> <u>Akute Phase (Tag 1 des Zyklus)</u> 5-HT ₃ -RA (Granisetron, 1 - 3 mg, 1x/Tag, i.v.) NK1-RA (Aprepitant 125 mg/Tag) Dexamethason 12 mg/Tag, oral <u>Verzögerte Phase (Tag 2–4 des Zyklus)</u> Aprepitant 80 mg/Tag, Tag 2-3 Dexamethason 8 mg/Tag, oral <u>Begleitmedikation⁽³⁾:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3–4,4 l/Tag <u>Prädiagnostik⁽⁴⁾:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	1x pro Zyklus 1x pro Zyklus 1x pro Zyklus 2x pro Zyklus 3x pro Zyklus 1x pro Zyklus 1x pro Zyklus 1x pro Zyklus	2 2 2 4 6 2 2 2

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

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
Carboplatin		entfällt	entfällt	entfällt
+ Vinorelbin		entfällt	entfällt	entfällt
+ Gemcitabin		entfällt	entfällt	entfällt
+ Docetaxel		<u>Begleitmedikation⁽⁵⁾:</u> Dexamethason 2x 8 mg/Tag, oral	3x pro Zyklus 1x pro Zyklus	6 2
+ Paclitaxel		<u>Prämedikation⁽⁶⁾:</u> Dexamethason 2x 20 mg/Tag, oral Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. Cimetidin: 300 mg/Tag, i.v.	1x pro Zyklus 1x pro Zyklus 1x pro Zyklus	2 2 2
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		entfällt	entfällt	entfällt
+ Pemetrexed		<u>Prämedikation/ Begleitmedikation⁽⁷⁾:</u> Dexamethason 2x 4 mg/Tag, oral Folsäure: 350–1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	3x pro Zyklus kontinuierlich 1x vor der ersten Pemetrexed-Dosis, dann jeden 3. Zyklus	6 42 1
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie⁽¹⁾				
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression ≥ 50 %	entfällt	entfällt	entfällt
Cisplatin		<u>Begleitmedikation⁽²⁾: Antiemese Akute Phase (Tag 1 des Zyklus)</u> 5-HT ₃ -RA (Granisetron, 1 - 3 mg, 1x/Tag, i.v.) NK1-RA (Aprepitant 125 mg/Tag) Dexamethason 12 mg/Tag, oral	1x pro Zyklus 1x pro Zyklus 1x pro Zyklus	17,4 17,4 17,4
		<u>Verzögerte Phase (Tag 2–4 des Zyklus)</u> Aprepitant 80 mg/Tag, Tag 2-3 Dexamethason 8 mg/Tag, oral	2x pro Zyklus 3x pro Zyklus	34,8 52,2
		<u>Begleitmedikation⁽³⁾:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	1x pro Zyklus	17,4
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3–4,4 l/Tag	1x pro Zyklus	17,4

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

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
		Prädiagnostik ⁽⁴⁾ : Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	1x pro Zyklus	17,4
Carboplatin		entfällt	entfällt	entfällt
+ Pemetrexed		Prämedikation/ Begleitmedikation ⁽⁷⁾ : Dexamethason 2x 4 mg/Tag, oral Folsäure: 350–1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	3x pro Zyklus kontinuierlich 1x vor der ersten Pemetrexed-Dosis, dann jeden 3. Zyklus	52,2 365 6
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin⁽¹⁾				
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression ≥ 50 %	entfällt	entfällt	entfällt
+ Bevacizumab		entfällt	entfällt	entfällt
+ Carboplatin		entfällt	entfällt	entfällt
+ Paclitaxel		Prämedikation ⁽⁶⁾ : Dexamethason 2x 20 mg/Tag, oral Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. Cimetidin: 300 mg/Tag, i.v.	1x pro Zyklus 1x pro Zyklus 1x pro Zyklus	4 – 6 4 – 6 4 – 6
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin⁽¹⁾				
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression ≥ 50 %	entfällt	entfällt	entfällt
+ Carboplatin		entfällt	entfällt	entfällt
+ Nab-Paclitaxel		entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 %: Monotherapie				
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression < 50 % und ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen bzw. PD-L1-Expression < 50 %, ECOG PS 2	entfällt	entfällt	entfällt

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

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
	und Nicht-Eignung für platinbasierte Chemotherapie			
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Vorbehandlung mit einem ROS1-TKI, PD-L1 < 50 %: Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel⁽⁸⁾				
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression < 50 %	entfällt	entfällt	entfällt
+ Vinorelbin		entfällt	entfällt	entfällt
+ Gemcitabin		entfällt	entfällt	entfällt
+ Docetaxel		Begleitmedikation ⁽⁵⁾ : Dexamethason 2x 8 mg/Tag, oral Pegfilgrastim 6 mg/Tag	3x pro Zyklus 1x pro Zyklus	52,2 17,4
+ Paclitaxel		Prämedikation ⁽⁶⁾ : Dexamethason 2x 20 mg/Tag, oral Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. Cimetidin: 300 mg/Tag, i.v.	1x pro Zyklus 1x pro Zyklus 1x pro Zyklus	17,4 17,4 17,4
+ Nab-Paclitaxel		entfällt	entfällt	entfällt
+ Pemetrexed		Prämedikation/ Begleitmedikation ⁽⁷⁾ : Dexamethason 2x 4 mg/Tag, oral Folsäure: 350–1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	3x pro Zyklus kontinuierlich 1x vor der ersten Pemetrexed-Dosis, dann jeden 3. Zyklus	52,2 365 6

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
<p>5-HT₃ = 5-Hydroxytryptamin-3; EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; i.m. = Intramuskulär; i.v. = Intravenös; Inf.-Lsg. = Infusionslösung; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; l = Liter; mg = Milligramm; NK1 = Neurokinin 1; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PS = Performance Status; RA = Rezeptor-antagonist; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor; µg = Mikrogramm</p> <p>(1) nur bei ECOG PS 0-1 (2) Antiemetische Begleitmedikation für hoch emetogene Therapie laut Fachinformation Cisplatin NeoCorp [9] unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie[31]), der frühen Nutzenbewertung von Rolapitant [32] und der Fachinformation von Aprepitant [33]. Die Kosten der Antiemese wurden aus früheren Verfahren übernommen [34]. (3) Begleitmedikation lt. Fachinformation Cisplatin NeoCorp [9]. (4) Prädiagnostik lt. Fachinformation Cisplatin NeoCorp [9]. (5) Begleitmedikation lt. Fachinformation Docetaxel Zentiva [13]. Pegfilgrastim steht exemplarisch für die Festbetragsgruppe "koloniestimulierende Faktoren, langwirksam". (6) Prämedikation lt. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm [14]. (7) Prämedikation lt. Beschluss des G-BA zu Osimertinib [3] (8) nur bei ECOG PS 2</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nachfolgend werden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die jeweiligen Therapien beschrieben.

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Cisplatin

Antiemese

Laut Fachinformation ist bei der Verabreichung von Cisplatin auf eine ausreichende antiemetische Therapie, am besten mit Serotonin-Rezeptorantagonisten (5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptorantagonisten [5-HT₃-RA]) mit oder ohne Dexamethason zu achten [9]. Der G-BA bestätigt, dass in der klinischen Praxis vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert ist. BMS nimmt zur Kenntnis, dass der G-BA die Kosten für die Antiemese nicht beziffert, da aus seiner Sicht in der Fachinformation von Cisplatin keine konkretisierenden Angaben hierzu gemacht werden [22]. Ausgehend von der dargestellten Information aus der Fachinformation lassen sich unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten aus Sicht von BMS hinreichend konkrete Angaben zur Bestimmung der Kosten machen.

Die S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten stuft die Therapie mit Cisplatin als hoch emetogen ein [31]. Dafür empfiehlt die Leitlinie folgendes antiemetisches

Begleitmedikationsschema: In der aktiven Phase die Kombination aus einem Neurokinin 1-(NK1-)RA, einem 5-HT₃-RA und Dexamethason sowie in der verzögerten Phase Dexamethason und der NK1-RA Aprepitant, falls dieser in der akuten Phase gegeben wurde.

Vor diesem Hintergrund und da die Kosten der Cisplatin-Antiemese im Laufe der letzten Jahre nur geringfügig variierten, wurden diese Kosten von früheren Verfahren übernommen [19]. Die Kosten der Antiemese wurden dort entsprechend dem G-BA Beschluss zum NK1-RA Rolapitant berechnet: Das insgesamt günstigste antiemetische Begleitmedikationsschema für 1 Zyklus wurde ausgewählt. Es wurden nur ganze Packungen berücksichtigt, wobei evtl. ein Verwurf einzurechnen war [32, 35].

Hydrierung und forcierte Diurese

Vor und nach der Anwendung von Cisplatin sind eine Hydrierung mit 3 – 4,4 l physiologischer Kochsalzlösung und eine forcierte Diurese mittels intravenöser (i.v.) Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-ige Lösung (375 ml 10 %-iger Mannitol-Lösung) vorgesehen [9].

Tonschwellenaudiometrische Untersuchung

Entsprechend der Fachinformation von Cisplatin ist eine sorgfältige Untersuchung des Gehörorgans (inkl. Audiogramm) sowohl vor Behandlungsbeginn als auch vor jedem therapeutischen Wiederholungskurs nötig [9].

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Docetaxel

Für die Therapie mit Docetaxel wird in der Fachinformation [13] eine Begleitmedikation mit einem oralen Kortikosteroid in der beispielhaft genannten Form von Dexamethason 16 mg pro Tag (8 mg 2-mal täglich) über drei Tage empfohlen.

Weiterhin wird in der Fachinformation eine Begleitmedikation mit einem Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF) empfohlen, um die hämatologische Toxizität herabzusetzen [13]. Die günstigsten G-CSF-Fertigarzneimittel der infrage kommenden Wirkstoffe Lenograstim, Filgrastim oder (Li-)Pegfilgrastim/Efbemalenograstim alfa (Festbetragsgruppe „Koloniestimulierende Faktoren, langwirksam“) für einen Bedarf pro Anwendung von 36,48 Mio. Internationale Einheiten (IE) Lenograstim (Standarddosierung 19,2 Mio. IE/qm KOF (pro Tag) [36]), 38,5 Mio. E. Filgrastim (Standarddosierung 0,5 Mio. Einheiten/kg KG (pro Tag) [37]), 6 mg (Li-)Pegfilgrastim (pro Tag) [38, 39] bzw. 20 mg Efbemalenograstim alfa (pro Tag) [40] sind (Li-)Pegfilgrastim und Efbemalenograstim alfa. Entsprechend den Fachinformationen von (Li-)Pegfilgrastim bzw. Efbemalenograstim alfa wird pro Chemotherapiezyklus eine 6 mg bzw. 20 mg Dosis (eine einzelne Fertigspritze) empfohlen [38–40].

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Paclitaxel

Für die Therapie mit Paclitaxel muss eine Prämedikation gemäß den Angaben in der Fachinformation mit Corticosteroiden, Antihistaminika und Histaminrezeptor H₂-(H₂-) Antagonisten erfolgen, z.B. Dexamethason 20 mg oral (2-mal täglich), Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG (entspricht 7,8 mg), i.v. und Cimetidin 300 mg/Tag, i.v. [14].

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Pemetrexed

Laut Fachinformation ist in der Therapie mit Pemetrexed eine Prämedikation/ Begleitmedikation mit Corticosteroiden z.B. Dexamethason 4 mg oral (2-mal täglich), Folsäure 350 – 1.000µg/Tag, oral und Vitamin B12 1.000 µg/Tag, intramuskulär (i.m.) erforderlich [3, 15]. Die Kosten werden entsprechend der frühen Nutzenbewertung von Osimertinib berechnet [3].

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 [1–3, 21, 22, 41–43].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie⁽¹⁾	
Cisplatin	
Begleitmedikation: Antiemese⁽²⁾	
Akute (Tag 1 des Zyklus) und verzögerte (Tag 2-4 des Zyklus) Phase	
5-HT ₃ -RA (Granisetron, 1 - 3 mg, 1x/Tag, i.v., Tag 1)	21,28 € – 36,50 €
NK1-RA (Aprepitant 125 mg/Tag, Tag 1; 80 mg/Tag, Tag 2-3)	42,16 €
Dexamethason 12 mg/Tag, Tag 1; 8 mg/Tag, Tag 2-4	9,65 €
Begleitmedikation:	
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag ⁽³⁾	37,38 €
Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3–4,4 l/Tag ⁽⁴⁾	8,37 € – 10,03 €
Prädiagnostik:	
Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	18,09 €

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Docetaxel <u>Begleitmedikation:</u> Dexamethason 2x 8 mg/Tag, oral ⁽⁵⁾ Pegfilgrastim 6 mg/Tag ⁽⁶⁾	4,97 € 998,63 €
Paclitaxel <u>Prämedikation:</u> Dexamethason 2x 20 mg/Tag, oral ⁽⁷⁾ Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. ⁽⁸⁾ Cimetidin: 300 mg/Tag, i.v. ⁽⁹⁾	15,33 € 8,73 € 8,82 €
Pemetrexed <u>Prämedikation/ Begleitmedikation:</u> Dexamethason 2x 4 mg/Tag, oral ⁽¹⁰⁾ Folsäure: 350–1.000 µg/Tag, oral ⁽¹¹⁾ Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m. ⁽¹²⁾	3,63 € 0,20 € – 0,35 € 4,49 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie⁽¹⁾	
Cisplatin Begleitmedikation: Antiemese ⁽²⁾ Akute (Tag 1 des Zyklus) und verzögerte (Tag 2-4 des Zyklus) Phase 5-HT ₃ -RA (Granisetron, 1 - 3 mg, 1x/Tag, i.v., Tag 1) NK1-RA (Aprepitant 125 mg/Tag, Tag 1; 80 mg/Tag, Tag 2-3) Dexamethason 12 mg/Tag, Tag 1; 8 mg/Tag, Tag 2-4 - <u>Begleitmedikation:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag ⁽¹³⁾ Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3–4,4 l/Tag ⁽¹⁴⁾ <u>Prädiagnostik:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	11,88 € – 22,50 € 42,16 € 2,72 € 9,60 € 6,02 € – 9,19 € 17,42 €
Pemetrexed <u>Prämedikation/ Begleitmedikation:</u> Dexamethason 2x 4 mg/Tag, oral ⁽¹⁵⁾ Folsäure: 350–1.000 µg/Tag, oral ⁽¹⁶⁾ Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m. ⁽¹⁷⁾	1,45 € 0,15 € – 0,29 € 0,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin⁽¹⁾	
Paclitaxel <u>Prämedikation:</u> Dexamethason 2x 20 mg/Tag, oral ⁽¹⁸⁾ Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. ⁽⁸⁾ Cimetidin: 300 mg/Tag, i.v. ⁽⁹⁾	7,66 € – 8,72 € 8,73 € 4,41 € – 5,88 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Vorbehandlung mit einem ROS1-TKI, PD-L1 < 50 %: Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel⁽¹⁹⁾	
Docetaxel <u>Begleitmedikation:</u> Dexamethason 2x 8 mg/Tag, oral ⁽²⁰⁾ Pegfilgrastim 6 mg/Tag ⁽⁶⁾	2,26 € 998,63 €
Paclitaxel <u>Prämedikation:</u> Dexamethason 2x 20 mg/Tag, oral ⁽²¹⁾ Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. ⁽⁸⁾ Cimetidin: 300 mg/Tag, i.v. ⁽⁹⁾	4,68 € 6,98 € 3,53 €
Pemetrexed Prämedikation/ Begleitmedikation: Dexamethason 2x 4 mg/Tag, oral ⁽¹⁵⁾ Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag, oral ⁽¹⁶⁾ Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m. ⁽¹⁷⁾	1,45 € 0,15 € – 0,29 € 0,74 €
<p>5-HT₃ = 5-Hydroxytryptamin-3; EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; H2 = Histaminrezeptor H2; i.m. = Intramuskulär; i.v. = Intravenös; Inf.-Lsg. = Infusionslösung; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; l = Liter; mg = Milligramm; NK1 = Neurokinin 1; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PS = Performance Status; RA = Rezeptorantagonist; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor; µg = Mikrogramm</p> <p>(1) nur bei ECOG PS 0-1 (2) Die Kosten der Antiemese wurden aus früheren Verfahren übernommen [34] (3) Mannitol Inf.-Lsg. 10 Burg Pharma 10 Infusionslösungen zu 250 ml: Apothekenabgabepreis 87,05 €, GKV-Kosten 74,76 €. (4) Isotonische Natriumchlorid-Lsg. 0.9% Medipharm Kunststoffflasche 10 Infusionslösungen zu 500 ml: Apothekenabgabepreis 13,28 €, GKV-Kosten 11,66€ Isotonische Natriumchlorid-Lsg. 0.9% Medipharm Kunststoffflasche 1 Infusionslösung zu 500 ml: Apothekenabgabepreis 2,87 €, GKV-Kosten 2,54 € Isotonische Natriumchlorid-Lsg. 0.9% Medipharm Kunststoffflasche 10 Infusionslösungen zu 1000 ml: Apothekenabgabepreis 23,10 €, GKV-Kosten 20,05 € Je Behandlungstag sind sechs Infusionslösungen zu 500 ml bis fünf Infusionslösungen zu 1.000 ml einzusetzen. (5) Dexamethason 20 Tabletten zu 8 mg: Festbetrag 33,30 €, GKV-Kosten 29,79 €. (6) Pegfilgrastim 6 mg/0,6 ml Injektionslösung (exemplarisch für die Festbetragsgruppe "koloniestimulierende Faktoren, langwirksam") Festbetrag 1085,35 €, GKV-Kosten 998,63 €. (7) Dexamethason 10 Tabletten zu 20 mg: Festbetrag 32,42 €, GKV-Kosten 30,65 €. Herstellerrabatt entfällt aufgrund von Solitärstatus. (8) Histakut® Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösungen zu 4 ml: Apothekenabgabepreis 26,24 €, GKV-Kosten 17,45 €. Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. Je Behandlungstag sind 2 Inf.-Lsg. zu 4 mg/4 ml einzusetzen. (9) H2 Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung in Ampullen: Apothekenabgabepreis 19,80 €, GKV-Kosten 17,63 €. Je Behandlungstag sind 2 Inf.-Lsg. zu 200 mg/2 ml einzusetzen. (10) Dexamethason 20 Tabletten zu 4 mg: Festbetrag 24,61 €, GKV-Kosten 21,79 €. (11) Folverlan 0,4 mg Tabletten 50 Tabletten zu 0,4 mg: Apothekenabgabepreis 10,40 €, GKV-Kosten 8,57 € Folverlan 0,4 mg Tabletten 100 Tabletten zu 0,4 mg: Apothekenabgabepreis 17,60 €, GKV-Kosten 14,60 €. Je Behandlungstag sind 1-2 Tabletten zu 0,4 mg einzusetzen. (12) Vitamin B12 5 Ampullen zu 1 ml: Festbetrag 4,95 €, GKV-Kosten 4,49 €. (13) Mannit 10% Serag Wiessner 10 Infusionslösungen zu 500 ml: Apothekenabgabepreis 105,54 €, GKV-Kosten 96,00 €.</p>	

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
(14) Isotonische Natriumchlorid-Lsg. 0,9% Medipharm Kunststoffflasche 10 Infusionslösungen zu 500 ml: Apothekenabgabepreis 13,28 €, GKV-Kosten 11,66 €. Isotonische Natriumchlorid-Lsg. 0,9% Medipharm Kunststoffflasche 10 Infusionslösungen zu 1000 ml: Apothekenabgabepreis 23,10 €, GKV-Kosten 20,05 € Je Behandlungstag sind drei Infusionslösungen zu 1.000 ml bis vier Infusionslösungen zu 1.000 ml plus eine Infusionslösung zu 500 ml einzusetzen.	
(15) Dexamethason 100 Tabletten zu 4 mg: Festbetrag 79,54 €, GKV-Kosten 72,37 €.	
(16) Folverlan 0,4 mg Tabletten 100 Tabletten zu 0,4 mg: Apothekenabgabepreis 17,60 €, GKV-Kosten 14,60 €. Je Behandlungstag sind 1-2 Tabletten zu 0,4 mg einzusetzen.	
(17) Vitamin B12 10 Ampullen zu 1 ml: Festbetrag 8,19 €, GKV-Kosten 7,41 €.	
(18) Dexamethason 10 Tabletten zu 20 mg: Festbetrag 32,42 €, GKV-Kosten 30,65 €. Dexamethason 20 mg 20 Tabletten zu 20 mg: Festbetrag 54,09 €, GKV-Kosten 52,32 €. Herstellerrabatt entfällt aufgrund von Solitärstatus.	
(19) nur bei ECOG PS 2	
(20) Dexamethason 100 Tabletten zu 8 mg: Festbetrag 123,41 €, GKV-Kosten 112,77 €.	
(21) Dexamethason 50 Tabletten zu 20 mg: Festbetrag 118,88 €, GKV-Kosten 117,11 €. Herstellerrabatt entfällt aufgrund von Solitärstatus.	
Stand Lauer-Taxe: 01.02.2025 [29]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Vorgehensweise zur Berechnung der Kosten für Arzneimittel als zusätzlich notwendige GKV-Leistung entspricht derjenigen für Arzneimittel des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT (siehe Abschnitt 3.3.3).

Für die Tonschwellenaudiometrische Untersuchung, die bei einer Therapie mit Cisplatin notwendig ist, kann gemäß EBM 09320 ein Betrag von 17,42€ abgerechnet werden [44].

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (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.

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

Tabelle 3-22: 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 mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie⁽¹⁾			
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression < 50 % und ≥ 50 %	<u>Begleitmedikation: Antiemese⁽²⁾</u> Akute (Tag 1 des Zyklus) und verzögerte (Tag 2-4 des Zyklus) Phase 5-HT ₃ -RA (Granisetron, 1 - 3 mg, 1x/Tag, i.v., Tag 1) NK1-RA (Aprepitant 125 mg/Tag, Tag 1; 80 mg/Tag, Tag 2-3) Dexamethason 12 mg/Tag 1, Tag 1; 8 mg/Tag, Tag 2-4 <u>Begleitmedikation:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3–4,4 l/Tag <u>Prädiagnostik:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	268,78 € – 307,61 €
+ Docetaxel		<u>Begleitmedikation:</u> Dexamethason 2x 8 mg/Tag, oral Pegfilgrastim 6 mg/Tag	2.027,05 €
+ Paclitaxel		<u>Prämedikation:</u> Dexamethason 2x 20 mg/Tag, oral Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. Cimetidin: 300 mg/Tag, i.v.	65,73 €

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

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
+ Pemetrexed		<u>Prämedikation/ Begleitmedikation:</u> Dexamethason 2x 4 mg/Tag, oral Folsäure: 350–1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	34,85 € – 40,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie⁽¹⁾			
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression ≥ 50 %	Begleitmedikation: Antiemese ⁽²⁾ Akute (Tag 1 des Zyklus) und verzögerte (Tag 2-4 des Zyklus) Phase 5-HT ₃ -RA (Granisetron, 1 - 3 mg, 1x/Tag, i.v., Tag 1) NK1-RA (Aprepitant 125 mg/Tag, Tag 1; 80 mg/Tag, Tag 2-3) Dexamethason 12 mg/Tag 1, Tag 1; 8 mg/Tag, Tag 2-4 Begleitmedikation: Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3–4,4 l/Tag Prädiagnostik: Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	1.562,46 € – 1.802,43 €
+ Pemetrexed		<u>Prämedikation/ Begleitmedikation:</u> Dexamethason 2x 4 mg/Tag, oral Folsäure: 350–1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	133,29 € – 186,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin⁽¹⁾			
+ Paclitaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression ≥ 50 %	<u>Prämedikation:</u> Dexamethason 2x 20 mg/Tag, oral Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. Cimetidin: 300 mg/Tag, i.v.	83,18 € – 139,93 €

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

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Vorbehandlung mit einem ROS1-TKI, PD-L1 < 50 %: Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel⁽³⁾			
+ Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression < 50 %	<u>Begleitmedikation:</u> Dexamethason 2x 8 mg/Tag, oral Pegfilgrastim 6 mg/Tag	17.493,89 €
+ Paclitaxel		<u>Prämedikation:</u> Dexamethason 2x 20 mg/Tag, oral Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. Cimetidin: 300 mg/Tag, i.v.	264,31 €
+ Pemetrexed		<u>Prämedikation/ Begleitmedikation:</u> Dexamethason 2x 4 mg/Tag, oral Folsäure: 350–1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	133,29 € – 186,58 €
<p>5-HT₃ = 5-Hydroxytryptamin-3; EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; i.m. = Intramuskulär; i.v. = Intravenös; Inf.-Lsg. = Infusionslösung; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; l = Liter; mg = Milligramm; NK1 = Neurokinin 1; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PS = Performance Status; RA = Rezeptorantagonist; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor; µg = Mikrogramm</p> <p>(1) nur bei ECOG PS 0-1 (2) Die Kosten der Antiemese wurden aus früheren Verfahren übernommen [34]. (3) nur bei ECOG PS 2</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: 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. Jahr					
Repotrectinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	115.083,04 €			115.083,04 €
Folgejahre					
Repotrectinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patientengruppe	117.333,27 €			117.333,27 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-naive Patientengruppe					
Crizotinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-naive Patientengruppe	65.997,48 €			65.997,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression \geq 50 %: Monotherapien					
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression \geq 50 %	90.059,96 €		870,00 € – 1.740,00 €	90.929,96 € – 91.799,96 €
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression \geq 50 %	67.771,78 € – 71.597,78 €		1.300,00 € – 2.610,00 €	69.511,78 € – 74.207,78 €

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie⁽¹⁾					
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression < 50 % und ≥ 50 %	134.296,68 € – 134.503,54 € Nivolumab: 76.219,31 € Ipilimumab: 57.271,75 € Cisplatin: 228,98 € – 292,56 € Vinorelbin: 576,64 € – 719,92 €	268,78 € – 307,61 € Cisplatin: 268,78 € – 307,61 €	3.210,00 € Nivolumab: 1.740,00 € Ipilimumab: 870,00 € Cisplatin: 200,00 € Vinorelbin: 400,00 €	137.775,46 € – 138.021,15 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Gemcitabin		134.649,72 € – 134.713,30 € Nivolumab: 76.219,31 € Ipilimumab: 57.271,75 € Cisplatin: 228,98 € – 292,56 € Gemcitabin: 929,68 €	268,78 € – 307,61 € Cisplatin: 268,78 € – 307,61 €	3.210,00 € Nivolumab: 1.740,00 € Ipilimumab: 870,00 € Cisplatin: 200,00 € Gemcitabin: 400,00 €	138.128,50 € – 138.230,91 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Docetaxel		134.700,18 € Nivolumab: 76.219,31 € Ipilimumab: 57.271,75 € Cisplatin: 228,98 € Docetaxel: 980,14 €	2.295,83 € – 2.334,66 € Cisplatin: 268,78 € – 307,61 € Docetaxel: 2.027,05 €	3.010,00 € Nivolumab: 1.740,00 € Ipilimumab: 870,00 € Cisplatin: 200,00 € Docetaxel: 200,00 €	140.006,01 € – 140.044,84 €

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
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Paclitaxel		135.647,46 € Nivolumab: 76.219,31 € Ipilimumab: 57.271,75 € Cisplatin: 261,94 € Paclitaxel: 1.894,46 €	334,51 € – 373,34 € Cisplatin: 268,78 € – 307,61 € Paclitaxel: 65,73 €	3.010,00 € Nivolumab: 1.740,00 € Ipilimumab: 870,00 € Cisplatin: 200,00 € Paclitaxel: 200,00 €	138.991,97 € – 139.030,80 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed		135.860,44 € Nivolumab: 76.219,31 € Ipilimumab: 57.271,75 € Cisplatin: 228,98 € Pemetrexed: 2.140,40 €	303,63 € – 348,49 € Cisplatin: 268,78 € – 307,61 € Pemetrexed : 34,85 € – 40,88 €	3.010,00 € Nivolumab: 1.740,00 € Ipilimumab: 870,00 € Cisplatin: 200,00 € Pemetrexed: 200,00 €	139.174,07 € – 139.218,93 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Vinorelbin		135.059,78 € – 135.203,06 € Nivolumab: 76.219,31 € Ipilimumab: 57.271,75 € Carboplatin: 992,08 € Vinorelbin: 576,64 € – 719,92 €		3.210,00 € Nivolumab: 1.740,00 € Ipilimumab: 870,00 € Carboplatin: 200,00 € Vinorelbin: 400,00 €	138.269,78 € – 138.413,06 €

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
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Gemcitabin		135.412,82 € Nivolumab: 76.219,31 € Ipilimumab: 57.271,75 € Carboplatin: 992,08 € Gemcitabin: 929,68 €		3.210,00 € Nivolumab: 1.740,00 € Ipilimumab: 870,00 € Carboplatin: 200,00 € Gemcitabin: 400,00 €	138.622,82 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Docetaxel		135.463,28 € Nivolumab: 76.219,31 € Ipilimumab: 57.271,75 € Carboplatin: 992,08 € Docetaxel: 980,14 €	2.027,05 € Docetaxel: 2.027,05 €	3.010,00 € Nivolumab: 1.740,00 € Ipilimumab: 870,00 € Carboplatin: 200,00 € Docetaxel: 200,00 €	140.500,33 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel		136.377,60 € Nivolumab: 76.219,31 € Ipilimumab: 57.271,75 € Carboplatin: 992,08 € Paclitaxel: 1.894,46 €	65,73 € Paclitaxel: 65,73 €	3.010,00 € Nivolumab: 1.740,00 € Ipilimumab: 870,00 € Carboplatin: 200,00 € Paclitaxel: 200,00 €	139.453,33 €

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
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Nab-Paclitaxel		139.376,14 € Nivolumab: 76.219,31 € Ipilimumab: 57.271,75 € Carboplatin: 992,08 € Nab-Paclitaxel: 4.893,00 €		3.410,00 € Nivolumab: 1.740,00 € Ipilimumab: 870,00 € Carboplatin: 200,00 € Nab-Paclitaxel: 600,00 €	142.786,14 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed		136.623,54 € Nivolumab: 76.219,31 € Ipilimumab: 57.271,75 € Carboplatin: 992,08 € Pemetrexed: 2.140,40 €	34,85 € – 40,88 € Pemetrexed : 34,85 € – 40,88 €	3.010,00 € Nivolumab: 1.740,00 € Ipilimumab: 870,00 € Carboplatin: 200,00 € Pemetrexed: 200,00 €	139.668,39 € – 139.674,42 €
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie					137.775,46 € – 142.786,14 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und ≥ 50 %: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie⁽¹⁾					
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression ≥ 50 %	110.673,57 € Pembrolizumab: 90.059,96 € Cisplatin: 1.992,13 € Pemetrexed: 18.621,48 €	1.695,75 € – 1.989,01 € Cisplatin: 1.562,46 € – 1.802,43 € Pemetrexed : 133,29 € – 186,58 €	4.350,00 € – 5.220,00 € Pembrolizumab: 870,00 € – 1.740,00 € Cisplatin: 1.740,00 € Pemetrexed: 1.740,00 €	116.719,32 € – 117.882,58 €

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
Pembrolizumab + Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression $\geq 50\%$	117.312,54 € Pembrolizumab: 90.059,96 € Carboplatin: 8.631,10 € Pemetrexed: 18.621,48 €	133,29 € – 186,58 € Pemetrexed: 133,29 € – 186,58 €	4.350,00 € – 5.220,00 € Pembrolizumab: 870,00 € – 1.740,00 € Carboplatin: 1.740,00 € Pemetrexed: 1.740,00 €	121.795,83 € – 122.719,12 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinbasierte Chemotherapie					116.719,32 € – 122.719,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und $\geq 50\%$: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin⁽¹⁾					
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression $\geq 50\%$	92.903,06 € – 118.475,11 € Atezolizumab: 67.771,78 € – 71.597,78 € Bevacizumab: 19.358,20 € – 38.217,71 € Paclitaxel: 3.788,92 € – 5.683,38 € Carboplatin: 1.984,16 € – 2.976,24 €	83,18 € – 139,93 € Paclitaxel: 83,18 € – 139,93 €	3.840,00 € – 5.550,00 € Atezolizumab: 1.300,00 € – 2.610,00 € Bevacizumab: 1.740,00 € Paclitaxel: 400,00 € – 600,00 € Carboplatin: 400,00 € – 600,00 €	97.266,24 € – 124.165,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 % und $\geq 50\%$: Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin⁽¹⁾					
Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression $\geq 50\%$	79.541,94 € – 89.253,02 € Atezolizumab: 67.771,78 € – 71.597,78 € nab-Paclitaxel: 9.786,00 € – 14.679,00 € Carboplatin: 1.984,16 € – 2.976,24 €		2.900,00 € – 5.010,00 € Atezolizumab: 1.300,00 € – 2.610,00 € nab-Paclitaxel: 1.200,00 € – 1.800,00 € Carboplatin: 400,00 € – 600,00 €	82.881,94 € – 94.263,02 €

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 %: Monotherapie					
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression < 50 % und ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen bzw. PD-L1-Expression < 50 %, ECOG PS 2 und Nicht-Eignung für platinbasierte Chemotherapie	67.771,78 € – 71.597,78 €		1.300,00 € – 2.610,00 €	69.511,78 € – 74.207,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1 < 50 %: Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel⁽²⁾					
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – TKI-vorbehandelte Patientengruppe; PD-L1-Expression < 50 %	13.647,87 € – 14.894,40 €		5.220,00 €	18.867,87 € – 20.114,40 €
		Carboplatin: 8.631,10 €		Carboplatin: 1.740,00 €	
		Vinorelbin: 5.016,77 € – 6.263,30 €		Vinorelbin: 3.480,00 €	
Carboplatin + Gemcitabin		16.719,32 €		5.220,00 €	21.939,32 €
		Carboplatin: 8.631,10 €		Carboplatin: 1.740,00 €	
		Gemcitabin: 8.088,22 €		Gemcitabin: 3.480,00 €	
Carboplatin + Docetaxel		17.158,32 €	17.493,89 €	3.480,00 €	38.132,21 €
		Carboplatin: 8.631,10 €	Docetaxel: 17.493,89 €	Carboplatin: 1.740,00 €	
		Docetaxel: 8.527,22 €		Docetaxel: 1.740,00 €	

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
Carboplatin + Paclitaxel		25.112,90 € Carboplatin: 8.631,10 € Paclitaxel: 16.481,80 €	264,31 € Paclitaxel: 264,31 €	3.480,00 € Carboplatin: 1.740,00 € Paclitaxel: 1.740,00 €	28.857,21 €
Carboplatin + Nab-Paclitaxel		51.200,20 € Carboplatin: 8.631,10 € Nab-Paclitaxel: 42.569,10 €		6.960,00 € Carboplatin: 1.740,00 € Nab-Paclitaxel: 5.220,00 €	58.160,20 €
Carboplatin + Pemetrexed		27.252,58 € Carboplatin: 8.631,10 € Pemetrexed: 18.621,48 €	133,29 € – 186,58 € Pemetrexed : 133,29 € – 186,58 €	3.480,00 € Carboplatin: 1.740,00 € Pemetrexed: 1.740,00 €	30.865,87 € – 30.919,16 €
Carboplatinbasierte Chemotherapie					18.867,87 € – 58.160,20 €
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PS = Performance Status; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor (1) nur bei ECOG PS 0-1 (2) nur bei ECOG PS 2					

Detaillierte Darstellung der Berechnung siehe: [25]

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.

Für TKI-naive Patienten ist gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie die Behandlung mit einem ROS1-TKI (Crizotinib oder Entrectinib) indiziert [45]. Nach einer Gabe eines dieser ROS1-TKI stand bislang keine weitere molekular zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Ist

keine zielgerichtete Therapie mehr möglich, sollen die Patienten laut Expertenkonsens entsprechend der Erstlinientherapie bei Wildtyp (d.h. ohne therapierbare Treibermutationen) mit Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie behandelt werden [45, 46].

Mit Repotrectinib wurde erstmals ein ROS1-TKI der zweiten Generation zugelassen, welcher bekannte On-Target-Resistenzmechanismen überwindet. Repotrectinib führt zu einem langanhaltenden, tiefen Ansprechen und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Dies gilt auch für Patienten mit Hirnmetastasen. Sowohl für TKI-naive als auch TKI-vorbehandelte Patienten kann Repotrectinib die Entwicklung neuer Hirnmetastasen verhindern bzw. verzögern. Weiter stabilisiert Repotrectinib die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Repotrectinib stellt für ROS1-TKI-naive Patienten eine verbesserte Therapieoption und für ROS1-TKI-vorbehandelte Patienten die erste zugelassene zielgerichtete und wirksame Therapieoption dar (siehe Abschnitt 3.2.2 sowie Modul 4B).

Versorgungsalltag

Aufgrund dieser Ergebnisse für Repotrectinib ist davon auszugehen, dass künftig ein Teil der TKI-naiven Patienten und 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 Patienten bereits Therapieoptionen (siehe vorheriger Absatz) zur Verfügung. 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 [19].

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgesetzte ZVT – Crizotinib für TKI-naive Patienten bzw. Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie für TKI-vorbehandelte Patienten – ist gemäß den deutschen Leitlinien der bisherige Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet [45].

Der Anteil der TKI-naiven Patienten im Anwendungsgebiet wird auf 82,1 % – 86,3 % 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. Für TKI-vorbehandelte Patienten kommen zudem Kontraindikationen gegen die (Immun-)Chemotherapie hinzu.

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.

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 Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen [5–20]. 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“ [30]. 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 von Destatis [27]. Die Kosten der Antiemese wurden entsprechend der Antiemese-Kostenberechnung in vorangegangenen Verfahren übernommen und basieren auf der frühen Nutzenbewertung des Antiemetikums Rolapitant [32, 34, 35]. 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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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 Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-

- platteneithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) vom 19. September 2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6021/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447_TrG.pdf, aufgerufen am 01.04.2025.
5. MSD. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Januar 2025); 2025. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 05.03.2025.
 6. Roche Pharma. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/1200 mg (Stand: Dezember 2024); 2024. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 11.03.2025.
 7. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Februar 2025); 2025. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 17.04.2025.
 8. Bristol Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Februar 2025); 2025. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 17.04.2025.
 9. 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.
 10. Hikma Pharma GmbH. Fachinformation Carboplatin Hikma 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Januar 2023); 2023. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 11.03.2025.
 11. Accord. Fachinformation Vinorelbin Accord 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Juni 2023); 2023. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 11.03.2025.
 12. AqVida. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: September 2024); 2024. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 11.03.2025.
 13. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Oktober 2023); 2023. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 11.03.2025.
 14. Ribosepharm. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm (Stand: September 2020); 2020. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 11.03.2025.
 15. Hexal. Fachinformation Pemetrexed NeoCorp® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Januar 2025); 2025. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 17.04.2025.
 16. SERVIER Deutschland GmbH. Fachinformation Alymsys® (Stand: Juni 2023); 2023. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 11.03.2025.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen

- Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am 07.02.2025; 2025, aufgerufen am 03.03.2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-985/AM-RL-VI-Off-label-2025-02-07.pdf>.
18. ratiopharm. Fachinformation Pazehir 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion (Stand: August 2024); 2024. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 11.03.2025.
 19. Bristol Myers Squibb. Fachinfomation AUGTYRO® 40 mg Hartkapseln / AUGTYRO® 160 mg Hartkapseln (Stand: Januar 2025); 2025.
 20. Pfizer. Fachinformation XALKORI® 200/ 250 mg Hartkapseln / XALKORI® 20/50/150 mg Granulat in Kapseln zum Öffnen (Stand: November 2024); 2024. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 11.03.2025.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie) vom 5. Oktober 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9824/2023-10-05_AM-RL-XII_Durvalumab_D-921_TrG.pdf, aufgerufen am 09.10.2024.
 24. 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) Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, PD-L1-Expression ≥ 1 %, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) vom 19. Oktober 2023; 2023. Verfügbar unter:

- https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9885/2023-10-19_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-935_TrG.pdf, aufgerufen am 01.04.2025.
25. Bristol Myers Squibb. Excel-Tabelle zur Berechnung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung; data on file; 2025.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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 – Rolapitant vom 17. November 2017; 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4658/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_TrG.pdf, aufgerufen am 30.06.2023.
 33. Ethypharm. Fachinformation Aprepilor 125 mg Hartkapseln / Aprepilor 80 mg Hartkapseln (Stand: August 2020); 2020. Verfügbar unter:

- <https://www.ethypharm.de/wp-content/uploads/2022/01/FI-Aprepilor-125-mg-80-mg-2020-08.pdf>, aufgerufen am 05.03.2025.
34. Bristol Myers Squibb. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nivolumab (OPDIVO®) Modul 3 K; Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen. Stand: 02.12.2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4274/2020-12-02_Modul3K_Nivolumab.pdf, aufgerufen am 06.12.2024.
 35. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Rolapitant vom 17. November 2017; 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3126/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_BAnz.pdf, aufgerufen am 30.06.2023.
 36. Chugai Pharma Germany GmbH. Fachinformation GRANOCYTE® 13 Millionen IE/ml / GRANOCYTE® 34 Millionen IE/ml (Stand: Februar 2023); 2023. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 05.03.2025.
 37. Pfizer. Fachinformation Nivestim® 12 Mio. E./0,2 ml, 30 Mio. E./0,5 ml, 48 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung (Stand: Oktober 2024); 2024. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 05.03.2025.
 38. Teva. Fachinformation Lonquex 6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Lonquex 6 mg/0,6 ml Injektionslösung (Stand: Oktober 2023); 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 05.03.2025.
 39. Amgen. Fachinformation Neulasta® 6 mg Injektionslösung (Stand: Juni 2023); 2023. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 05.03.2025.
 40. Apophega. Fachinformation Ryzneuta® 20 mg Injektionslösung (Stand: August 2024); 2024. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 11.03.2025.
 41. 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.
 42. 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.

43. 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.
44. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2025 2025.
45. 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.
46. 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.

3.4 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.

ROS1-Testung

Die Auswahl von Patienten für die Behandlung mit Repotrectinib auf der Grundlage eines ROS1-positiven Status bei NSCLC sollte mittels eines ICDs (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 und 5.1).

[...]

Dosierung

ROS1-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen 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.

Nebenwirkungen	Schweregrad*	Dosisanpassung
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 $3 \times$ ULN) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $> 3 \times$ 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 18 Jahren mit *ROS1*-positivem NSCLC ist bisher nicht erwiesen.

[...]

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

[...]

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, manipulations sicherem 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
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>NTRK1-3</i> -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 3-24 zusammengefasst.

Tabelle 3-24: 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 3-25: 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	ROS1-Testung	„Die Auswahl von Patienten für die Behandlung mit Repotrectinib auf der Grundlage eines ROS1 positiven Status bei NSCLC 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 und 5.1).“ (S. 1, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) ⁽¹⁾	ja

Num- mer	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)
CE = Europäische Konformitätszeichen (Conformité Européenne); IVD = In-vitro-Diagnostikum; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); ROS1 = c-Ros Onkogen 1 (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 [4].

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 Patientengruppen.

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 [4].

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 3-26: 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 Studienergebnisdatenbank 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	TRIDENT-3	Clinicaltrials.gov [2]	laufend ^b	N.A.	nein	N.A.	N.A.	N.A.
3	CARE	Clinicaltrials.gov [3]	laufend ^b	N.A.	ja ^d	N.A.	N.A.	N.A.
4	CA127-1027	Clinicaltrials.gov [4]	laufend ^b	N.A.	nein	N.A.	N.A.	N.A.
5	CA127-1026	Clinicaltrials.gov [5]	abgebrochen ^c	N.A.	nein	N.A.	N.A.	N.A.
6	REPOSE	Clinicaltrials.gov [6]	laufend ^b	N.A.	nein	N.A.	N.A.	N.A.
7	REPOROS	Clinicaltrials.gov [7]	laufend ^b	N.A.	nein	N.A.	N.A.	N.A.

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienregisters/ der Studien- ergebnisdaten- bank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufen- den Studien: Datum LPI/ LPFV	Zulas- sungs- studie [ja/nein]	Quel- le SAS- Aus- zug	Anzahl der Prü- fungs- teilneh- mer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prü- fungs- teilneh- mer an deut- schen Prüf- stellen
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 Versus Crizotinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)-naïve ROS1-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (TRIDENT-3); Registereintrag ClinicalTrials.gov (NCT06140836); first posted: 2023-11-20; last update posted: 2025-02-21; 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06140836>, aufgerufen am 04.03.2025.
3. 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.

4. 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 (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.
5. 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 (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.
6. clinicaltrials.gov. REPotrectinib in ROS1-positive Non-small Cell Lung Cancer Patients With Active Brain mEtastasis (REPOSE); Registereintrag ClinicalTrials.gov (NCT06315010); first posted: 2024-03-18; last update posted: 2025-01-13; 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06315010>, aufgerufen am 04.03.2025.
7. clinicaltrials.gov. Phase II Efficacy Study of Repotrectinib in Frail and/or Elderly Patients With ROS1-rearranged Advanced NSCLC (REPOROS); Registereintrag ClinicalTrials.gov (NCT06552234); first posted: 2024-08-13; last update posted: 2025-01-22; 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06552234>, aufgerufen am 04.03.2025.