

Repotrectinib (NSCLC)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-59

Version: 1.0

Stand: 30.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2061

DOI: 10.60584/A25-59

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Repotrectinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.04.2025

Interne Projektnummer

A25-59

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-59>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Repotrectinib (NSCLC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-59>.

Schlagwörter

Repotrectinib, Karzinom – nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords

Repotrectinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Carolin Haubenreich
- Merlin Bittlinger
- Katharina Frangen
- Katharina Hirsch
- Thomas Jakubeit
- Snjezana Petzler
- Regine Potthast
- Felix Schwarz
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Repotrectinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Repotrectinib ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem C-ros-Oncogene-1(ROS1)-positivem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom indiziert.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Repotrectinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.19
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.20
I 6 Literatur	I.23
I Anhang A Suchstrategien.....	I.24
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.25

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Repotrectinib.....	I.6
Tabelle 3: Repotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Repotrectinib.....	I.12
Tabelle 5: Repotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.20

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching-adjusted-indirect-Comparison
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
NTRK	neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
ROS1	C-ros Oncogene 1
SAF	Safety Set
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Repotrectinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Repotrectinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem C-ros-Oncogene-1(ROS1)-positivem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Repotrectinib (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)		
A	die keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben	Crizotinib
B1	die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben und <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$^{c, d} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1)
B2	die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben und <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$^{c, e} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Repotrectinib (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Darüber hinaus wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Repotrectinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, EGFR, -Exon-20, KRAS G12C, METex14 oder RET gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>b. Da das ROS1-positive, nicht-kleinzellige Lungenkarzinom in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweist, wurden Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, gemäß G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Repotrectinib keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie gegen ROS1 in Betracht kommt.</p> <p>d. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden. In der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, gemäß G-BA in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>e. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist gemäß G-BA in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>		

Der pU folgt für Fragestellung A und B1 der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Fragestellung B2 weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab, indem er eine Atezolizumab-Monotherapie zusätzlich auch für Patientinnen und Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) 2, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist, als eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie ansieht. Zudem benennt der pU abweichend von der Festlegung des G-BA weder eine Gemcitabin- noch eine Vinorelbin-Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Abweichungen des pU bleiben ohne Konsequenz für die vorliegende

Nutzenbewertung, da er weder gegenüber den vom G-BA noch gegenüber den von ihm festgelegten Therapieoptionen geeignete Daten vorlegt.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Da für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde für keine der Fragestellungen eine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Repotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zulässt.

Für die Nutzenbewertung legt der pU Ergebnisse der 1-armigen Studie TRIDENT-1 mit Repotrectinib vor und zieht diese zur Bewertung des Zusatznutzens heran.

Zudem verweist der pU bei der zusammenfassenden Beschreibung des Zusatznutzens von Repotrectinib für Fragestellung A auf die Ergebnisse einer Untersuchung, in der ein Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien durchgeführt wurde und bezieht die Ergebnisse in die Ableitung des Zusatznutzens ein. In diesem Vergleich wurden die Ergebnisse für Repotrectinib der Studie TRIDENT-1 mit den gepoolten Ergebnissen für Crizotinib aus den 5 Studien PROFILE 1001, OO-1201, Kohorte A von METROS, EUCROSS und ROS1-Population in AcSé (nachfolgend als POMEA bezeichnet) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem NSCLC verglichen. Dabei legt er sowohl einen naiven Vergleich vor als auch Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen ohne Brückenkomparator für den indirekten Vergleich der Behandlung mit Repotrectinib gegenüber Crizotinib.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die Betrachtung 1-armiger Daten zur Behandlung mit Repotrectinib aus der Studie TRIDENT-1 ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist damit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Die vom pU bei der zusammenfassenden Beschreibung des Zusatznutzens aufgeführten Ergebnisse eines Vergleichs einzelner Arme aus der Studie TRIDENT-1 und POMEA sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Ungeachtet dessen, dass die vom pU vorgelegten Angaben zum Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien unzureichend aufgearbeitet sind, sind MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Vergleiche sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Jedoch verwendet die MAIC-Analyse im Vergleichsarm nur aggregierte Daten. Somit sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Repotrectinib gegenüber Crizotinib geeignet. Bei Vorliegen solcher Analysen muss geprüft werden, ob Effekte vorliegen, für die hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen. Für die vom pU betrachteten Endpunkte liegen keine solchen Effekte vor.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet und lassen keinen adäquaten Vergleich von Repotrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegenden Fragestellungen der Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Repotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Repotrectinib.

Tabelle 3: Repotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)			
A	die keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben	Crizotinib	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Repotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
B1	die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben und <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$^{c, d} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) 	Zusatznutzen nicht belegt
B2	die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben und <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$^{c, e} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Repotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Darüber hinaus wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Repotrectinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, EGFR, -Exon-20, KRAS G12C, METex14 oder RET gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>b. Da das ROS1-positive, nicht-kleinzellige Lungenkarzinom in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweist, wurden Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, gemäß G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Repotrectinib keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie gegen ROS1 in Betracht kommt.</p> <p>d. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden. In der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, gemäß G-BA in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>e. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist gemäß G-BA in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Repotrectinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem C-ros-Oncogene-1(ROS1)-positivem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Repotrectinib (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)		
A	die keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben	Crizotinib
B1	die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben und <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$^{c, d} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1)
B2	die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben und <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$^{c, e} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Repotrectinib (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Darüber hinaus wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Repotrectinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, EGFR, -Exon-20, KRAS G12C, METex14 oder RET gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>b. Da das ROS1-positive, nicht-kleinzellige Lungenkarzinom in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweist, wurden Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, gemäß G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Repotrectinib keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie gegen ROS1 in Betracht kommt.</p> <p>d. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden. In der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, gemäß G-BA in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>e. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist gemäß G-BA in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p>		
<p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>		

Der pU folgt für Fragestellung A und B1 der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Fragestellung B2 weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab, indem er eine Atezolizumab-Monotherapie zusätzlich auch für Patientinnen und Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) 2, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist, als eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie ansieht. Zudem benennt der pU abweichend von der Festlegung des G-BA weder eine Gemcitabin- noch eine Vinorelbin-Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Abweichungen des pU bleiben ohne Konsequenz für die vorliegende

Nutzenbewertung, da er weder gegenüber den vom G-BA noch gegenüber den von ihm festgelegten Therapieoptionen geeignete Daten vorlegt.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Da für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Repotrectinib (Stand zum 06.03.2025)
- bibliografische Recherche zu Repotrectinib (letzte Suche am 06.03.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Repotrectinib (letzte Suche am 06.03.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Repotrectinib (letzte Suche am 06.03.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Repotrectinib (letzte Suche am 08.05.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde für keine der Fragestellungen eine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Repotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zulässt.

Es ist anzumerken, dass der pU eine Studie mit Verweis auf einen fehlenden Ergebnisbericht aus seinem Studienpool ausschließt. Es handelt sich dabei um eine für die Fragestellung A potenziell relevante noch laufende, offene RCT TRIDENT-3 [2] zum Vergleich von Repotrectinib mit Crizotinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ROS1-positivem NSCLC, die noch keine Vorbehandlung mit einem Tyrosin-Kinase-Inhibitor erhalten haben. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen jedoch noch keine Ergebnisse vor. Gemäß Studienplanung ist für die Studie TRIDENT-3 eine 1. Interimsanalyse des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben (und ggf. für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben) nach ca. 117 Ereignissen vorgesehen, was nach etwa 47,5 Monaten nach Randomisierung der ersten Patientin / des ersten Patienten erwartet wird. Gemäß Studienregistereintragung wurde die Studie am 21.12.2023 begonnen [2].

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich oder adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Repotrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Repotrectinib durch. Dabei identifiziert der pU die 1-armige Studie TRIDENT-1 [3] und zieht diese als aus seiner Sicht bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens heran.

Zudem ist anzumerken, dass der pU bei der zusammenfassenden Beschreibung des Zusatznutzens von Repotrectinib (Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 B) für Fragestellung A auf die Ergebnisse einer Untersuchung verweist, in der ein Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien durchgeführt wurde (weitere Erläuterung im nachfolgenden Abschnitt). Die Informationen zum durchgeführten Vergleich sowie dessen Ergebnisse werden vom pU in Modul 4 B allerdings nicht umfassend aufbereitet. Dennoch bezieht der pU die Ergebnisse dieser Untersuchung in seine Ableitung des Zusatznutzens ein.

Eine aktuelle Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU unter weitere Untersuchungen vorgelegten Daten aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind. Dies wird im Folgenden erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie TRIDENT-1

Bei der zulassungsbegründenden Studie TRIDENT-1 handelt es sich um eine 1-armige, noch laufende Studie, die sich in eine Dosisescalationsphase (Phase 1) und eine Expansionsphase (Phase 2) gliedert. In die Phase 1 der Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumor, der eine ROS1-, Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase(NTRK1-3)- oder Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-Genfusion aufweist, eingeschlossen. Es wurden verschiedene Dosierungen von Repotrectinib untersucht, unter anderem mit dem Ziel, eine empfohlene Dosis für die sich anschließende Phase 2 der Studie festzulegen.

Mit der noch laufenden Phase 2 der Studie sollen Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Repotrectinib in der empfohlenen Dosis weiter untersucht werden. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren in 6 verschiedenen Kohorten eingeschlossen, die sich anhand der Tumorentität (NSCLC oder ein anderer solider Tumor), der vorliegenden Genfusion (ROS1 oder NTRK1-3) sowie anhand ihrer Vorbehandlung (mit oder ohne Tyrosin-Kinase-Inhibitor, Chemotherapie und Immuntherapie) unterschieden. Patientinnen und Patienten mit ALK-Genfusion wurden in Phase 2 der Studie nicht weiter untersucht.

In die Kohorten 1 bis 4 wurden Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC je nach Kohorte mit und ohne Vorbehandlung eingeschlossen. In Kohorten 5 und 6 wurden Patientinnen und Patienten mit NTRK-positiven fortgeschrittenen soliden Tumoren eingeschlossen, die noch keine Therapie mit einem NTRK-Inhibitor erhalten

haben (Kohorte 5) oder die bereits 1 oder 2 Vorbehandlungen mit NTRK-Inhibitor erhalten haben (Kohorte 6).

Je nach Alter der Patientinnen und Patienten mussten diese einen ECOG-PS ≤ 1 (≥ 18 -Jährige), einen Karnofsky Score ≥ 50 (16- bis 18-Jährige) oder einen Lansky Score ≥ 50 (unter 16-Jährige) aufweisen. Die Lebenserwartung aller Patientinnen und Patienten musste mindestens 3 Monate betragen und es durfte keine Operation, Bestrahlung oder multimodale Therapie als weitere Therapiemöglichkeit in Frage kommen. Die Behandlung mit Repotrectinib erfolgte in der Studie ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation [4].

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

Im Dossier legt der pU Daten zum zulassungsbegründenden Datenschnitt von Oktober 2023 (von der Europäischen Arzneimittel-Agentur [EMA] angefordert) vor. Weitere Datenschnitte der Studie TRIDENT-1 sind gemäß den Angaben des pU in Modul 4 B ein Datenschnitt von Juni 2022 zur Unterstützung des US-amerikanischen Zulassungsverfahrens, ein Datenschnitt von Dezember 2022 zur Unterstützung des europäischen und japanischen Zulassungsverfahrens sowie ein gemäß den Angaben des pU nicht präspezifizierter Datenschnitt von September 2024.

Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien

Der pU verweist bei der zusammenfassenden Beschreibung des Zusatznutzens auf eine Untersuchung zum Vergleich von Repotrectinib gegenüber Crizotinib mittels einer Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse. Er beschreibt, dass für diesen Vergleich 5 verfügbare klinische Studien zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem NSCLC mit Crizotinib gepoolt betrachtet wurden (PROFILE 1001, OO-1201, Kohorte A von METROS, EUCROSS und ROS1-Population in AcSé; nachfolgend als POMEA bezeichnet) [5-7]. Basierend auf dem Datenschnitt vom 15. Oktober 2023 seien die patientenindividuellen Daten der Studie TRIDENT-1 verwendet worden. Für die Vergleichsseite wurden aggregierte Daten der jeweiligen Studien genutzt. Der pU gibt an, dass die Patientencharakteristika und Ergebnisse dieser Population weitgehend vergleichbar mit den bewertungsrelevanten Populationen des Safety Set (SAF) und des Full Analysis Set (FAS) seien – ohne diese Charakteristika in Modul 4 B jeweils darzustellen. Für weitere Details verweist der pU auf den entsprechenden Bericht [6] sowie die zugehörige Publikation Wolf 2025 [7].

Der pU stellt tabellarisch für die Endpunkte Gesamtüberleben, Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben die Ergebnisse eines naiven Vergleichs sowie einer MAIC-Analyse ohne Brückenkomparator zum Vergleich von Repotrectinib gegenüber Crizotinib dar. Weitere Angaben legt der pU in Modul 4 B nicht vor.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung von Repotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

Studie TRIDENT-1

Die Betrachtung 1-armiger Daten zur Behandlung mit Repotrectinib aus der Studie TRIDENT-1 ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist damit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien

Die vom pU bei der zusammenfassenden Beschreibung des Zusatznutzens aufgeführten Ergebnisse eines Vergleichs einzelner Arme aus der Studie TRIDENT-1 und POMEA sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Ungeachtet dessen, dass die vom pU in Modul 4 B vorgelegten Angaben zum Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien unzureichend aufgearbeitet sind, sind MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung [8]. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Vergleiche sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden [9]. Jedoch verwendet die MAIC-Analyse im Vergleichsarm nur aggregierte Daten. Somit sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Repotrectinib gegenüber Crizotinib geeignet. Bei Vorliegen solcher Analysen muss geprüft werden, ob Effekte vorliegen, für die hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen. Für die vom pU betrachteten Endpunkte liegen keine solchen Effekte vor.

Auf eine weiterführende Prüfung der MAIC-Analyse wird aufgrund der insgesamt unzureichenden Aufarbeitung in Modul 4 B verzichtet.

Zusammenfassung

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet und lassen keinen adäquaten Vergleich von Repotrectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzen von Repotrectinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für alle Fragestellungen der Nutzenbewertung jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Repotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Repotrectinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Repotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)			
A	die keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben	Crizotinib	Zusatznutzen nicht belegt
B1	die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben und <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$^{c, d} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Repotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
B2	<p>die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben und</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einer PD-L1-Expression < 50 %^{c, e} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Repotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Darüber hinaus wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Repotrectinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, EGFR, -Exon-20, KRAS G12C, METex14 oder RET gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>b. Da das ROS1-positive, nicht-kleinzellige Lungenkarzinom in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweist, wurden Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, gemäß G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Repotrectinib keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie gegen ROS1 in Betracht kommt.</p> <p>d. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden. In der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, gemäß G-BA in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>e. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist gemäß G-BA in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Fragestellung A einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Für Fragestellung B1 und B2 entspricht die oben beschriebene Einschätzung der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. 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) [online]. 2025. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06140836>.
3. Bristol Myers Squibb. REPOTRECTINIB; Addendum 02 to the Clinical Study Report for Study TPX-0005-01 (CA127-1024) Phase 2; A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements (TRIDENT-1) [unveröffentlicht]. 2024.
4. Bristol Myers Squibb. Fachinformation AUGTYRO 40 mg Hartkapseln / AUGTYRO 160 mg Hartkapseln. 01.2025.
5. Bristol Myers Squibb. Repotrectinib; Non-interventional Study Report for Study CA127-1036; A systematic literature review of efficacy and safety outcomes among patients with ROS1+ locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer [unveröffentlicht]. 2023.
6. Bristol Myers Squibb. Repotrectinib; Non-interventional Study Report for Study CA127-1036; Indirect treatment comparisons of Repotrectinib among patients with ROS1+ NSCLC; Version 3.1 [unveröffentlicht]. 2024.
7. Wolf J, Goring S, Lee A et al. Population-Adjusted Indirect Treatment Comparisons of Repotrectinib Among Patients with ROS1+ NSCLC (incl. supplemental information). *Cancers (Basel)* 2025; 17(5): 748. <https://doi.org/10.3390/cancers17050748>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
repotrectinib OR TPX-0005 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
repotrectinib* OR TPX-0005 OR TPX0005 OR (TPX 0005)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
repotrectinib, TPX-0005, TPX0005 [Contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

NTRK-Testung

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

ROS1-Testung

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

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

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.14
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.18
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.18
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.18
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).II.19	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.21
II 2.2 Verbrauch.....	II.22
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.22
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.23
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.24
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.25
II 2.7 Versorgungsanteile	II.30
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)	II.31
II 4 Literatur	II.32

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.18
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.25

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AUC	Area under the Curve
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
METex14	Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gen
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RET	Rearranged during Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-ros Oncogene 1
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Repotrectinib [1]. Demnach ist Repotrectinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem C-ros Oncogene 1(ROS1)-positivem NSCLC indiziert.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 3 Patientengruppen:

- Patientinnen und Patienten, die keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung A)
- Patientinnen und Patienten, die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben und mit einer Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression $\geq 50\%$ (Fragestellung B1)
- Patientinnen und Patienten, die eine Vorbehandlung mit einem ROS-1 Inhibitor erhalten haben und mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ (Fragestellung B2)

Von den Angaben des G-BA abweichend unterteilt der pU die Zielpopulation wie folgt:

- Patientinnen und Patienten, die keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung A)
- Patientinnen und Patienten, die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung B)

Zu Anteilen der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ bzw. $< 50\%$ macht der pU im Dossier keine Angaben.

In der Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Repotrectinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen anaplastische Lymphomkinase

[ALK], Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B [BRAF-], epidermaler Wachstumsfaktor-rezeptor [EGFR], -Exon-20, Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog [KRAS] G12C, Exon 14 des mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gens [METex14] oder Rearranged during Transfection [RET] gerichtet) in Betracht kommt. Für die Fragestellung B wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Repotrectinib keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie gegen ROS1 in Betracht kommt.

Der pU definiert die Patientengruppe mit fortgeschrittenem NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB bis IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [2].

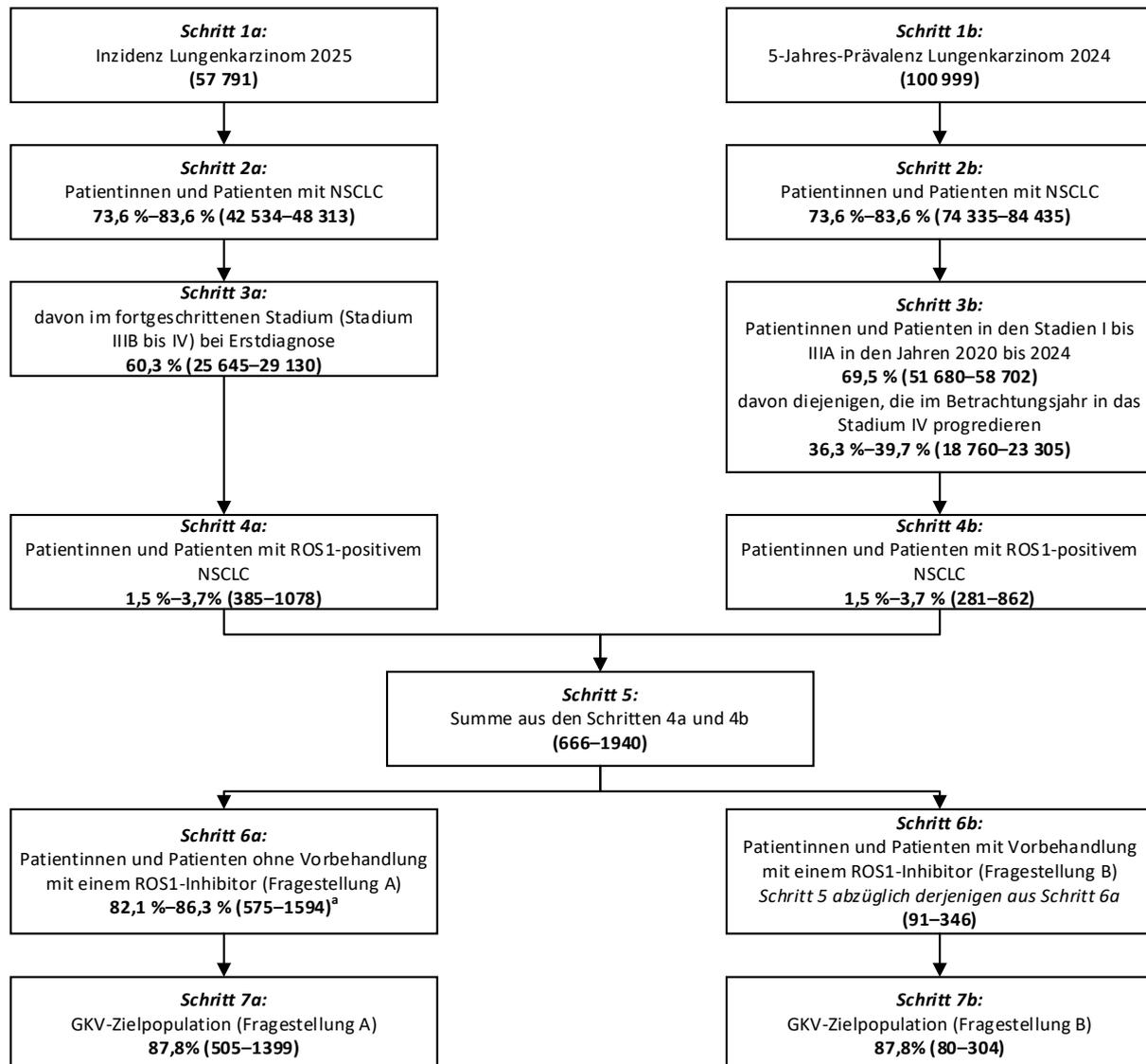
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU begründet den therapeutischen Bedarf u. a. damit, dass bislang keine zugelassenen zielgerichteten Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten zur Verfügung standen, die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben. Auch für Patientinnen und Patienten, die keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben, bestehe ein Bedarf nach Arzneimitteln, die z. B. bei guter Verträglichkeit das Gesamtüberleben verlängern und die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhalten.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über 2 Herleitungsstränge: A), siehe Schritte 1a bis 4a und B), siehe Schritte 1b bis 4b. Ansatz A) stellt die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten dar, die im Jahr 2025 neu erkrankt sind, wohingegen Ansatz B) die Anzahl der Patientinnen und Patienten auf Basis einer 5-Jahres-Prävalenz herleitet, die im Betrachtungsjahr in das Stadium IV progredieren. In Schritt 5 werden die Patientenzahlen beider Stränge summiert. Beide Herleitungsstränge sowie die darauffolgenden Schritte werden in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt und anschließend beschrieben.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Der pU überträgt die Untergrenze (82,1 %) auf die Obergrenze aus Schritt 5 und umgekehrt.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ansatz A): Herleitung auf Basis der Inzidenz

Schritt 1a: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2025

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung in Ansatz A) schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2025 klassifiziert mit den Diagnosecodes C33 (Bösartige Neubildung der Trachea) und C34.- (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Hierfür entnimmt der pU zunächst die

geschlechterspezifischen rohen Inzidenzraten pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner für die Jahre 2013 bis 2022 einer Datenbankabfrage (Datenstand: 05.09.2024) des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) [3]. Die rohen Inzidenzraten extrapoliert er nachfolgend mittels linearer Regression bis zum Jahr 2030. Die für das Jahr 2025 ermittelten Inzidenzraten für Frauen und Männer überträgt er anschließend auf die Ergebnisse des Berichts „Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020“ des Statistischen Bundesamtes (Basisjahr: 2020) unter Annahme eines moderaten Wanderungssaldos [4]. Auf diese Weise prognostiziert der pU eine Anzahl von 57 791 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2025 neu am Lungenkarzinom erkranken.

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU unter Verweis auf ein früheres Verfahren [5] eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 % an. Sowohl die Unter- als auch die Obergrenze entnimmt er dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [6]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1a berechnet der pU eine Anzahl von 42 534 bis 48 313 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) bei Erstdiagnose

Der pU definiert Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC als diejenigen in den Stadien IIIB bis IV und setzt Anteilswerte in Höhe von 8,54 % für das Stadium IIIB, 3,84 % für das Stadium IIIC, 18,71 % für das Stadium IVA und 29,21 % für das Stadium IVB an (insgesamt 60,3 %). Hierfür zieht er den „Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren“ der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) aus dem Jahr 2024 heran, der Kennzahlen für das Jahr 2022 aus 76 Lungenkrebszentren enthält [7]. Die Anteilswerte je Stadium beziehen sich auf alle berichteten Primärfälle (Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkrebs; n = 26 381).

Der pU überträgt den Anteilswert von 60,3 % auf das Ergebnis aus Schritt 2a und ermittelt so eine Anzahl von 25 645 bis 29 130 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) bei Erstdiagnose.

Schritt 4a: Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC verweist der pU auf das Nutzenbewertungsverfahren zu Entrectinib im Anwendungsgebiet ROS1-positives, fortgeschrittenes NSCLC. Den dazugehörigen Tragenden Gründen [8] kann eine Spanne von 1,5 % bis 3,7 % derjenigen mit einem ROS1-positiven NSCLC entnommen werden. Übertragen

auf das Ergebnis aus Schritt 3a ermittelt der pU abschließend in Ansatz A) eine Anzahl von 385 bis 1078 Patientinnen und Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC.

Ansatz B): Herleitung auf Basis der 5-Jahres-Prävalenz

Schritt 1b: 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung in Ansatz B) schätzt der pU die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2024 klassifiziert mit den ICD-10-Diagnosecodes C33 und C34.-. Hierfür entnimmt der pU die geschlechterspezifischen rohen Prävalenzraten pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner für die Jahre 2013 bis 2019 einer Datenbankabfrage (Datenstand: 05.09.2024) des ZfKD [3]. Für Frauen extrapoliert der pU die rohen Prävalenzraten mittels linearer Regression bis zum Jahr 2030. Für Männer geht der pU hingegen von einer konstanten rohen Prävalenzrate bis zum Jahr 2030 aus. Die konstante rohe Prävalenzrate für Männer ergibt sich aus dem Mittelwert der rohen 5-Jahres-Prävalenzraten der Jahre 2013 bis 2019. Die für das Jahr 2024 ermittelten 5-Jahres-Prävalenzen für Frauen und Männer überträgt er anschließend auf die Ergebnisse des Berichts „Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020“ des Statistischen Bundesamtes (Basisjahr: 2020) unter Annahme eines moderaten Wanderungssaldos [4]. Auf diese Weise prognostiziert der pU eine 5-Jahres-Prävalenz von 100 999 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2024.

Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU erneut die Spanne von 73,6 % bis 83,6 % an, die er dem oben genannten IQWiG-Bericht [6] entnimmt. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1b ermittelt der pU eine Anzahl von 74 335 bis 84 435 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3b: Patientinnen und Patienten in den Stadien I bis IIIA in den Jahren 2020 bis 2024 sowie Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr in das Stadium IV progredieren

Um die Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten in den Stadien I bis IIIA in den Jahren 2020 bis 2024 zu ermitteln, geht der pU in mehreren Teilschritten vor, die nachfolgend beschrieben werden:

- Zunächst ermittelt der pU die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom jeweils für die Jahre 2020 bis 2024. Hierfür gibt der pU an, die in Schritt 1a (prognostizierten) rohen Inzidenzraten der betreffenden Jahre zu verwenden und diese erneut mit den Fallzahlen der Bevölkerungsentwicklung des Statistischen Bundesamtes (Basisjahr: 2020) unter Annahme eines moderaten Wanderungssaldos jeweils für Männer und Frauen [4] zu multiplizieren. Der pU summiert die so ermittelten Fallzahlen für Männer und Frauen und gibt so jeweils die Anzahl der Patientinnen und Patienten an, die in den Jahren 2020 bis 2024 neu am Lungenkarzinom erkranken.

- Nachfolgend ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten pro Stadium (IA bis IVB) und Jahr für den Zeitraum 2020 bis 2024. Hierfür überträgt er die Anteilswerte der Stadienverteilung aus dem Jahresbericht 2024 der DKG [7], den der pU bereits in Schritt 3a herangezogen hat, jeweils auf die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten der Jahre 2020 bis 2024 aus dem vorherigen Teilschritt.
- In diesem Teilschritt gibt der pU stadienspezifische jährliche Raten des Gesamtüberlebens an, die (entgegen der von ihm im Dossier verlinkten Quelle) einer Auswertung des Tumorregisters München (TRM) [9] mit 21 763 Patientinnen und Patienten mit Lungentumor der Diagnosejahrgänge 1998 bis 2020 zu entnehmen sind. Die stadienspezifischen Raten des Gesamtüberlebens wendet er jeweils auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten pro Stadium für die Jahre 2020 bis 2024 an, um zu ermitteln, wie viele Patientinnen und Patienten, die in den betreffenden Jahren neu erkrankt sind, am 31.12.2024 noch leben.
- Abschließend summiert der pU die Anzahl aller Patientinnen und Patienten, die in den Jahren 2020 bis 2024 neu erkrankt sind und für die er annimmt, dass sie am 31.12.2024 noch leben. Daraus resultiert (unter Einbezug aller Stadien) eine 5-Jahres-Prävalenz von 101 033 Patientinnen und Patienten zum 31.12.2024. Davon befindet sich, den Berechnungen des pU zufolge, ein Anteil von 69,5 % der Patientinnen und Patienten in den Stadien I bis IIIA.

Basierend auf der Übertragung dieses Anteils auf das Ergebnis aus Schritt 2b gibt der pU zunächst eine Anzahl von 51 680 bis 58 702 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt an.

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten in den Stadien I bis IIIA, die im Betrachtungsjahr in das Stadium IV progredieren, zieht der pU das Dossier [10] zu dem oben bereits erwähnten vorangegangenen Verfahren zu Entrectinib heran. Diesem entnimmt er Progressionsraten, die auf einer weiteren Auswertung des TRM basieren, für 5 bzw. 15 Jahre in Höhe von 36,3 % bis 39,7 % bezogen auf Patientinnen und Patienten, die in einem nicht metastasierten Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen entwickeln. Der pU setzt diese Progressionsraten als Anteilsspanne für Patientinnen und Patienten an, die sich bei Diagnose in den Stadien I bis IIIA befanden und im Betrachtungsjahr eine Progression in das Stadium IV erleiden. Durch Anwendung der Spanne auf die Patientenzahlen aus dem vorherigen Abschnitt gibt der pU eine Anzahl von 18 760 bis 23 305 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 4b: Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem NSCLC

Analog zu Schritt 4a gibt der pU für Patientinnen und Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC erneut eine Spanne von 1,5 % bis 3,7 % [8] an. Übertragen auf die Patientenzahlen aus

dem vorherigen Schritt gibt der pU abschließend eine Anzahl von 281 bis 862 Patientinnen und Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC für Ansatz B) an.

Schritt 5: Summe aus den Schritten 4a und 4b

Der pU bildet die Summe aus den beiden Ansätzen A) und B). Durch Addition der Ergebnisse aus den Schritten 4a und 4b ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 666 bis 1940 Patientinnen und Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC.

Schritt 6: Aufteilung der Zielpopulation nach den Fragestellungen A und B

Nachfolgend stellt der pU ein mathematisches Modell auf, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 5 in die von ihm angegebenen Teilpopulationen (siehe Abschnitt II 1.1), bestehend aus Patientinnen und Patienten, die mit einem ROS1-Inhibitor vorbehandelt wurden (Fragestellung A) und denjenigen, die keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung B), aufzuteilen.

Für sein mathematisches Modell nimmt der pU an, dass die Zielpopulation (N) sich zum einen aus den Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit ROS1-Inhibitor (x) und zum anderen aus den Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit ROS1-Inhibitor (y) zusammensetzt:

- $x + y = N$

Anschließend trifft der pU die Annahme, dass sich die vorbehandelten Patientinnen und Patienten (y) aus der Multiplikation der unvorbehandelten Patientinnen und Patienten (x) mit dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit erhaltener ROS1-Erstlinientherapie (Anteil ROS1-Erstlinie) und dem Anteil mit einer Progression nach Beginn einer solchen Erstlinientherapie (Anteil Progression) ergibt:

- $y = x * \text{Anteil ROS1-Erstlinie} * \text{Anteil Progression}$

Durch Auflösung nach x ermittelt der pU die folgende Gleichung für die Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit ROS1-Inhibitor (Fragestellung A):

- $x = N / (1 + \text{Anteil ROS1-Erstlinie} * \text{Anteil Progression})$

Schritt 6a: Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor (Fragestellung A)

Den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie mit einem ROS1-Inhibitor erhalten bzw. einen Progress nach Beginn der Therapie mit einem ROS1-Inhibitor erleiden, ermittelt der pU auf Basis von 2 Quellen [11,12]:

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben, verweist der pU auf einen weiteren Jahresbericht der DKG aus dem Jahr 2023 [11]. Von insgesamt 64 Primärfällen im Stadium IV mit ROS1-positivem NSCLC begannen 32 (50 %) eine Erstlinientherapie mit einem ROS1-spezifischen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI).

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer ROS1-Inhibitor-Erstlinientherapie, die einen Progress ihrer Erkrankung erleiden, verweist der pU auf eine Publikation von Dziadziszko et al. (2021) [12] und gibt hierfür eine Spanne von 31,7 % bis 43,5 % an. In die Auswertung wurden 161 erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ROS1-positivem NSCLC eingeschlossen, die eine Behandlung mit Entrectinib erhalten haben und einen Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 6 Monaten nach Beginn der Behandlung aufweisen. Die Untergrenze (31,7 %) ergibt sich aus dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Progression als Ansprecheignis (Best overall response) auf die Therapie sowie der Patientinnen und Patienten mit Progression nach vorheriger kompletter oder partieller Remission an allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Die Obergrenze (43,5 %) ergibt sich aus dem Anteil der 70 Patientinnen und Patienten mit einem Progressionsereignis (82 Ereignisse aus der Auswertung des progressionsfreien Überlebens reduziert um die Anzahl von 12 Todesfällen) an allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Durch Einsetzen der Anteilswerte in sein mathematisches Modell berechnet der pU eine Spanne von 575 bis 1594 Patientinnen und Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC, die keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben.

Schritt 6b: Patientinnen und Patienten, die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung B)

Der pU zieht die Anzahl der in Schritt 6a ermittelten Patientinnen und Patienten (keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor) von der Patientenzahl aus Schritt 5 ab und geht somit von 91 bis 346 Patientinnen und Patienten aus, die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben.

Schritte 7a und 7b: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [13,14] ermittelt der pU eine Anzahl von

- 505 bis 1399 Patientinnen und Patienten, die keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung A) und
- 80 bis 304 Patientinnen und Patienten, die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung B).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch in weiten Teilen nachvollziehbar, weist jedoch methodische Schwächen auf. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1a: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2025

Für die Prognose der rohen Inzidenzraten zieht der pU Angaben des ZfKD für die Jahre 2013 bis 2022 [3] als Grundlage heran. Es ist anzumerken, dass das ZfKD auf seiner Website angibt, dass die Zahlen für das Jahr 2022 noch als vorläufig anzusehen sind und für das betreffende Jahr noch mit einem Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [15].

Zu Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Die Anteilsspanne der Patientinnen und Patienten mit NSCLC basiert auf neu erkrankten Fällen. Die Übertragung auf Patientinnen und Patienten aus Schritt 1b (5-Jahres-Prävalenz) ist aufgrund unterschiedlicher Überlebensraten je nach zugrunde liegender Histologie innerhalb des Lungenkarzinoms mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) bei Erstdiagnose

Die Anteilswerte im Bericht der DKG [7] beziehen sich jeweils auf alle Primärfälle mit Lungenkarzinom ohne Einschränkung auf das NSCLC. Die Übertragung dieser Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC ist daher mit Unsicherheit behaftet, was der pU auch selbst anmerkt.

Zu Schritt 3b: Patientinnen und Patienten in den Stadien I bis IIIA in den Jahren 2020 bis 2024 sowie Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr in das Stadium IV progredieren

Der pU schätzt im Dossier zunächst in mehreren Teilschritten eine Stadienverteilung der 5-Jahres-Prävalenz und überträgt anschließend Progressionsraten (für die Metastasierung) auf die Patientinnen und Patienten mit den Stadien I bis IIIA, um die Anzahl derjenigen zu ermitteln, die eine Progression ins Stadium IV erleiden. Es ist insbesondere anzumerken, dass sich die Progressionsraten aus dem früheren Verfahren zu Entrectinib [10] auf Daten des TRM (Stand: 10.01.2020) zur kumulativen Inzidenz einer Metastasierung innerhalb von 5 Jahren (Untergrenze von 36,3 %) bzw. innerhalb von 15 Jahren (Obergrenze von 39,7 %) nach der Erstdiagnose beziehen. Diese auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose bezogenen Angaben sind somit nicht auf Patientinnen und Patienten übertragbar, die in den vorangegangenen 5 Jahren

diagnostiziert wurden und zum Stichtag der 5-Jahres-Prävalenz (unter Berücksichtigung eines Diagnosestadiums I bis IIIA) noch leben.

Der Beschreibung des pU im Dossier zufolge versucht er durch sein Vorgehen auf Grundlage der 5-Jahres-Prävalenz die Patientinnen und Patienten zu ermitteln, die im Betrachtungsjahr eine Progression ins Stadium IV erleiden. Zur Ermittlung dieser Patientengruppe wurden in früheren Verfahren mit Bezug auf Erstlinientherapien üblicherweise die Progressionsraten des TRM auf die Inzidenz innerhalb eines Jahres übertragen (siehe z. B. die Dossierbewertung und Tragenden Gründe zu Osimertinib [16,17]).

Im Vergleich dazu führt das Vorgehen des pU zu einer höheren Fallzahl. Neben den Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr eine Progression ins metastasierte Stadium erleiden sind im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch auch Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, die sich bereits in früheren Jahren im metastasierten Stadium befunden haben. Insgesamt ist unsicher, ob die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten die Größenordnung dieser Patientengruppe numerisch abbildet.

- Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass die vom pU angegebenen Raten und Fallzahlen der Neuerkrankungen in den Jahren 2020 bis 2022 (siehe separate Quelle zu seiner Berechnung [18]) nicht nachvollzogen werden können. Eine eigene Nachrechnung auf Grundlage der vom pU beschriebenen linearen Regression ergibt für die betreffenden Jahre teils höhere und teils geringere Fallzahlen der Neuerkrankungen am Lungenkarzinom.
- Auch im 2. und 3. Teilschritt, in denen die Stadienverteilung aus dem Jahresbericht der DKG [7] bzw. die stadienspezifischen Raten des Gesamtüberlebens aus einer Auswertung des TRM [9] herangezogen wurden, ist zu beachten, dass sich die Anteilswerte auf das Lungenkarzinom allgemein und nicht auf das NSCLC beziehen.

Zu Schritt 6: Aufteilung der Zielpopulation nach den Fragestellungen A und B

Es ist darauf hinzuweisen, dass die oben beschriebene Unsicherheit hinsichtlich der Patientinnen und Patienten mit Progression (siehe Schritte 3b) auch für die Aufteilung der Zielpopulation nach Vorbehandlungsstatus relevant ist. Patientinnen und Patienten mit Neuerkrankung im fortgeschrittenen Stadium im Betrachtungsjahr oder mit Diagnose in einem früheren Stadium und Progression ins metastasierte Stadium im Betrachtungsjahr können im Betrachtungsjahr grundsätzlich als nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten betrachtet werden. Bei Patientinnen und Patienten, die sich in früheren Jahren bereits im fortgeschrittenen Stadium befunden haben, stellt sich hingegen die Frage, ob sie bereits vor dem aktuellen Jahr eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben und demnach der Population der Fragestellung A oder B zuzuordnen sind. Das vorliegende

Vorgehen des pU bei den Patientinnen und Patienten mit Progression erlaubt eine differenzierte Betrachtung jedoch nicht.

Der pU stellt ein mathematisches Modell für die Aufteilung der Zielpopulation nach den Fragestellungen A und B auf. Für sein Modell trifft der pU die Annahme, dass sich die Anzahl der vorbehandelten Patientinnen und Patienten aus der Multiplikation der Anzahl der unvorbehandelten Patientinnen und Patienten mit dem Anteil des Erhalts einer ROS1-Erstlinie und mit dem Anteil einer Progression nach Beginn einer solchen Erstlinientherapie ergibt. In dem vom pU aufgestellten Modell ist die fragliche Grundannahme enthalten, dass die vorbehandelte Patientenpopulation maximal so viele Patientinnen und Patienten wie die unvorbehandelte Patientenpopulation umfassen kann (siehe die oben aufgestellte Gleichung für y).

Ferner bezieht sich der vom pU angesetzte Anteil einer ROS1-Erstlinie ausschließlich auf Primärfälle des Jahres 2021 [11]. Zum einen ist unklar, wie aussagekräftig dieser Anteil für Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose aus vorherigen Jahren ist, zum anderen zeigen die Jahresberichte der DKG, dass die Quote mit ROS1-spezifischer TKI-Therapie zwischen den Jahren schwankt (z. B. 67,19 % im Jahresbericht Lunge 2022 für das Kennzahlenjahr 2020 [19] vs. 50 % laut Annahme des pU). Zudem wurde dieser Qualitätsindikator inzwischen aufgrund eines kleinen Patientenkollektives und nicht valider Auswertungsmöglichkeit gestrichen [20].

Darüber hinaus sind die folgenden Unsicherheitsaspekte hinsichtlich des im Modell angesetzten Progressionsanteils anzumerken:

Der Anteilswert, den der pU auf Basis der Publikation von Dziadziuszko et al. [12] ermittelt, basiert nur auf Patientinnen und Patienten, die Entrectinib als Erstlinientherapie erhalten. Gemäß den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ mit Stand von April 2025 [20] können bei Patientinnen und Patienten im Stadium IV sowohl Entrectinib als auch Crizotinib als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Da Entrectinib eine höhere Wirksamkeit bezogen auf das Zentralnervensystem (ZNS) aufweist als Crizotinib, gilt Entrectinib zwar als Mittel der Wahl bei ROS1-positiven Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen. Die Leitlinie gibt die Wirkstoffe Entrectinib und Crizotinib jedoch auch für Patientinnen und Patienten ohne ZNS-Metastasen als Optionen an. Zudem ist in der Publikation von Dziadziuszko et al. [12] eine mediane Nachbeobachtungszeit von 15,8 Monaten angegeben. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Progression nach Beginn der ROS1-Inhibitor-Erstlinientherapie kann unter Berücksichtigung einer längeren Nachbeobachtungszeit sowie Patientinnen und Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, ggf. abweichen.

Zusätzliche Unsicherheit besteht durch die Verrechnung der vom pU ermittelten Anteilswerte (50 % im 1. Teilschritt und 31,7 % bis 43,5 % im 2. Teilschritt), da sich die beiden zugrunde

liegenden Publikationen im Hinblick auf ihr Krankheitsstadium, die erhaltene Erstlinientherapie (bezogen auf die eingesetzten Wirkstoffe) sowie die Anzahl der vorher im metastasierten Stadium eingesetzten Therapielinien teilweise voneinander unterscheiden.

Letztlich merkt der pU im Dossier selbst an, dass aus seiner Sicht auch Patientinnen und Patienten mit Behandlungsabbrüchen zusätzlich zu berücksichtigen wären. Zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapien oder Behandlungsabbrüchen mit Gründen lägen ihm jedoch keine Daten vor.

Aus diesen Gründen führt das Vorgehen des pU zur Aufteilung nach den beiden Fragestellungen zu Unsicherheit.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Für den Vergleich mit den vorliegenden Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation steht das frühere Verfahren zu Entrectinib aus dem Jahr 2020 (Beschlussfassung Februar 2021 [8,21]) zur Verfügung. Dort ging es ausschließlich um Patientinnen und Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die nicht mit einem ROS1-Inhibitor vorbehandelt wurden, was der Population der vorliegenden Fragestellung A entspricht. Die entsprechende Angabe von ca. 462 bis 1274 Patientinnen und Patienten aus dem früheren Beschluss liegt etwas geringer als die für Fragestellung A im vorliegenden Dossier ausgewiesene Anzahl (505 bis 1399 Patientinnen und Patienten).

Der wesentliche Unterschied zwischen den Vorgehensweisen besteht darin, dass im Verfahren zu Entrectinib die Patientinnen und Patienten mit Progression basierend auf der Inzidenz eines Jahres und im vorliegenden Verfahren basierend auf einer 5-Jahres-Prävalenz ermittelt wurden. Außerdem wurden im Verfahren zu Entrectinib sowohl die Patientinnen und Patienten mit einer Neuerkrankung im fortgeschrittenen Stadium im Betrachtungsjahr als auch diejenigen mit einer Progression (in Form einer Metastasierung) im Betrachtungsjahr vollumfänglich zu den Patientinnen und Patienten ohne ROS1-Inhibitor-Vorbehandlung gezählt. In der vorliegenden Berechnung erfolgt hingegen die Zuordnung eines Anteils in Höhe von 82,1 % bis 86,3 % der gesamten Zielpopulation zu der Population ohne Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor, da hier auch Patientinnen und Patienten im Rahmen einer 5-Jahres-Prävalenz berücksichtigt wurden.

Vor dem Hintergrund, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich vorbehandelte Patientinnen und Patienten mitzuberücksichtigen sind, ist es plausibel im vorliegenden Verfahren von einer höheren Anzahl in der GKV-Zielpopulation auszugehen. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass deutliche Unsicherheiten sowohl hinsichtlich der Anzahl in der Gesamtpopulation als auch hinsichtlich der Aufteilung nach den Fragestellungen bestehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Analog zu seinem Vorgehen in den Schritten 1a und 1b prognostiziert der pU die Inzidenz sowie die 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2024 bis 2030. Für die Inzidenz geht der pU von einer geringfügigen Abnahme bis zum Jahr 2030 aus, für die 5-Jahres-Prävalenz erwartet er bis zum Jahr 2030 einen geringfügigen Anstieg. Er schlussfolgert, dass für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentlichen Änderungen zu erwarten seien.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Repotrectinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC, davon	-	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet.
	diejenigen, die keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung A)	505–1399 ^a	
	diejenigen, die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben und mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (Fragestellung B1)	80–304 ^{a, b}	
	diejenigen, die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben und mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ (Fragestellung B2)		
a. Angaben des pU b. Die Angabe des pU beinhaltet lediglich Patientinnen und Patienten, die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben. Zu Anteilen der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ bzw. $< 50\%$ macht der pU in Modul 3 B keine Angaben. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC, die keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung A):
 - Crizotinib
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC, die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben und mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (Fragestellung B1):
 - Pembrolizumab als Monotherapie oder
 - Atezolizumab als Monotherapie oder
 - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status [ECOG-PS] 0–1) oder
 - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder
 - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder
 - Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1)
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC, die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben und mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ (Fragestellung B2):
 - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder
 - Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) oder
 - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder
 - Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist) oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)

Für einen Großteil der Wirkstoffe der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien der Fragestellungen B1 und B2 wird der Einsatz nach Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor im Abschnitt 4.1 der jeweiligen Fachinformationen nicht aufgeführt. Der pU liefert in Modul 3 B keine gesonderten Angaben für die Patientenpopulationen der Fragestellungen B1 und B2, sondern setzt implizit die Angaben zum Behandlungsmodus aus den jeweiligen Fachinformationen mit Bezug auf die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen und / oder metastasierten NSCLC an. Laut der S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ mit Stand von April 2025 [20] sind Patientinnen und Patienten mit ROS1-Fusionsgenen in der Zweitlinie (bei Crizotinib-Versagen), in Abhängigkeit von ihrem Allgemeinzustand, analog zu Patientinnen und Patienten mit EGFR- / ALK-negativem NSCLC zu behandeln (Chemoimmuntherapie oder Chemotherapie), wenn keine molekular zielgerichteten Therapieoptionen mehr möglich sind. Die vorliegende Bewertung der Angaben des pU zu den Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Fragestellungen B1 und B2) erfolgt daher unter Vorbehalt und der Annahme, dass die Behandlungsschemata der Wirkstoffe / Wirkstoffkombinationen der Fragestellungen B1 und B2 den Behandlungsschemata aus den Fachinformationen für die NSCLC-Erstlinientherapie entsprechen.

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten macht der pU für Repotrectinib Angaben sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für die Folgejahre. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien liefert der pU hingegen ausschließlich Angaben für das 1. Behandlungsjahr.

Für die Jahrestherapiekosten der platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab macht der pU Angaben zu Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed und nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin). Für die Kombinationstherapie Pembrolizumab

in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie macht der pU für die platinhaltige Chemotherapie Angaben zu den Wirkstoffen Cisplatin bzw. Carboplatin.

Atezolizumab ist in 2 Darreichungsformen verfügbar (intravenös [22] und subkutan [23]). Für Atezolizumab (subkutan) [23] liefert der pU keine Angaben. Die Arzneimittelkosten auf Grundlage der subkutanen Darreichung entsprechen der Untergrenze, die sich auf Grundlage der intravenösen Darreichung ergibt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe entfallen jedoch bei der subkutanen Darreichung, sodass diese insgesamt zu geringeren Jahrestherapiekosten führt als die intravenöse Darreichung.

Zu den Wirkstoffen Gemcitabin und Vinorelbin (jeweils als Monotherapie, siehe Fragestellung B2) macht der pU keine Angaben.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [1,22,24-35].

Gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [36]. Der pU legt für die Kombinationstherapien mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde und verweist dabei auf die Tragenden Gründe zu den Beschlüssen von Dabrafenib (2017) [37], Pembrolizumab (2017) [38], Osimertinib (2019) [39] und Pembrolizumab (2019) [40]. Für die Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed) im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie (in der Wirkstoffkombination mit Nivolumab und Ipilimumab) sowie der Kombination von Carboplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum geht der pU implizit von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination der Wirkstoffe (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed) mit Cisplatin.

Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin sowie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie beziehen sich die Angaben des pU auf das 1. Behandlungsjahr. Im 2. Behandlungsjahr fallen für Teile der Kombinationspartner von Atezolizumab (Carboplatin und Paclitaxel bzw. nab-Paclitaxel) sowie von Nivolumab und Ipilimumab (platinbasierte Chemotherapie) keine Kosten mehr an, sodass sich insgesamt im 2. Behandlungsjahr geringere Kosten ergeben. Gemäß den Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab [26,27] ist die maximale Behandlungsdauer auf 24 Monate begrenzt. Somit ist darauf hinzuweisen, dass im 2. Behandlungsjahr bei Berücksichtigung einer begrenzten Behandlungsdauer (maximal 24 Monate) und einer Rundung auf abgeschlossene Zyklen eine geringere Zyklusanzahl zu berücksichtigen ist.

In den Fachinformationen der weiteren Wirkstoffe [1,22,24,25,28-35] und in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [36] ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,22,24-35].

Der Verbrauch der Wirkstoffe Ipilimumab, Cisplatin, Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed und Bevacizumab richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) bzw. dem Körpergewicht. Die KOF von 1,91 m² berechnet der pU mittels der DuBois-Formel [41] unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2021 [42].

Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [36] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m² KOF bzw. mit einer Ziel-Area-under-the-Curve(AUC) 6 mg/ml pro Minute pro Gabe angegeben. Der pU setzt für Carboplatin unter Verweis auf die Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [36] eine Dosierung von 500 mg/m² KOF an. Zusätzlich wird gemäß der Fachinformation von nab-Paclitaxel [31] für Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel eine Dosierung empfohlen, die einer AUC von 6 mg/ml pro Minute entspricht.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Repotrectinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2025, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2025 wieder. Dabei ist jedoch folgendes zu beachten:

Für Carboplatin lässt sich eine Stückelung mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 600 mg und 1-mal 450 mg) darstellen, die jedoch mehr Verwurf beinhaltet und unwirtschaftlicher ist als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 450 mg und 2-mal 50 mg). Darüber hinaus stehen für Carboplatin in den vom pU herangezogenen Wirkstärken geringfügig wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung.

Für Paclitaxel lässt sich eine Stückelung mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 150 mg und 2-mal 100 mg) darstellen, die jedoch mehr Verwurf beinhaltet und unwirtschaftlicher ist als die vom pU veranschlagte Stückelung (1-mal 150 mg, 1-mal 100 mg und 3-mal 30 mg).

Für Gemcitabin lässt sich eine Stückelung mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 2000 mg und 2-mal 200 mg) darstellen, die jedoch unwirtschaftlicher als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 1000 mg und 2-mal 200 mg) ist.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung (0,9%ige Natriumchloridlösung) sowie für die forcierte Diurese. Die Berücksichtigung dieser Leistungen ist nachvollziehbar. Jedoch ergeben sich für die Hydrierung (im Rahmen der 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie) höhere Kosten, da der pU einen zu geringen Verbrauch berücksichtigt. Darüber hinaus beziffert der pU für Cisplatin zusätzliche Kosten für eine antiemetische Begleitmedikation. Zu diesem Zweck verweist der pU auf die Fachinformation von Cisplatin [28], auf die deutsche S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten [43] sowie auf einen Beschluss des G-BA zum NK1-Rezeptorantagonisten Rolapitant aus dem Jahr 2017 [44,45]. Anhand dieser Quellen wählt der pU das nach seinen Angaben günstigste antiemetische Schema bestehend aus Aprepitant, Granisetron und Dexamethason. Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich und daher nicht bezifferbar. Die außerdem vom pU angesetzte Leistung der tonschwellenaudiometrischen Untersuchung wird wegen der Formulierung in der Fachinformation („sollte“ statt z. B. „muss“) als nicht zwingend erforderlich angesehen und stellt somit keine zusätzlich notwendige Leistung dar, weswegen die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Cisplatin insgesamt von den Angaben des pU abweichen können.

Für Docetaxel setzt der pU zusätzliche Kosten für eine Begleitmedikation mit Dexamethason und einem Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor an. Gemäß Fachinformation [32] handelt es sich hierbei jedoch nicht um regelhaft notwendige zusätzliche GKV-Leistungen, sondern um eine optionale Begleitmedikation, die demnach nicht anzusetzen ist.

Die vom pU angesetzten Kosten für die Prämedikation von Paclitaxel sind nachvollziehbar. Die Kosten für die Prämedikation von Pemetrexed liegen niedriger als vom pU angegeben, da für Folsäure ein wirtschaftlicheres Präparat zur Verfügung steht und der pU für Vitamin B12 (in der Kombination mit Carboplatin bzw. mit Pembrolizumab und platinbasierter Chemotherapie) mit einer gerundeten Anzahl an Behandlungstagen rechnet.

Der pU veranschlagt für die Wirkstoffe bzw. Therapieregime keine Kosten für die Infusionstherapie. Gemäß den Fachinformationen [22,24-34,46] fallen jedoch für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Repotrectinib und Crizotinib [1,35] – Kosten im Rahmen der Infusionstherapie an.

Darüber hinaus können für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Pembrolizumab, Paclitaxel und Bevacizumab – (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen,

beispielsweise für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die sich aus den Fachinformationen ergeben [1,22,25-28,31-35,46] und die der pU nicht veranschlagt.

Der pU macht Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand [47] plausibel.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Repotrectinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 115 083,04 € im 1. Behandlungsjahr und 117 333,27 € in den Folgejahren. Die Angaben beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen. Die jeweiligen Bewertungen der Kombinationstherapien mit Atezolizumab sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie beziehen sich dabei auf die Kosten für das 1. Behandlungsjahr (siehe Abschnitt II 2.1). Die Kosten je Folgejahr können davon abweichen.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel.

Es fallen für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Kosten für Infusionstherapien oder Laborleistungen) an, die der pU nicht veranschlagt. Zudem können die Kosten für die Prä- bzw. Begleitmedikation von Cisplatin, Paclitaxel und Pemetrexed insgesamt abweichen. Für Docetaxel berücksichtigt der pU Kosten für eine Begleitmedikation, die laut Fachinformation nicht zwingend erforderlich ist (siehe Abschnitt II 2.4).

Für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie – mit Ausnahme von Crizotinib (Hartkapsel) – sind die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe zum aktuellen Sachstand plausibel (siehe Abschnitt II 2.4). Zudem fallen mit der subkutanen Darreichungsform für Atezolizumab [23] in der Untergrenze sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie keine Kosten gemäß Hilfstaxe an (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Repotrectinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC	1. Jahr: 115 083,04 Folgejahre: 117 333,27	1. Jahr: 0 Folgejahre: 0	1. Jahr: 0 Folgejahre: 0	1. Jahr: 115 083,04 Folgejahre: 117 333,27	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Crizotinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC, die keine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung A)	65 997,48	0	0	65 997,48	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC, die eine Vorbehandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben und mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % (Fragestellung B1)	90 059,96	0	870,00 ^b – 1740,00 ^c	90 929,96 ^b – 91 799,96 ^c	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel.
Atezolizumab		67 771,78 ^d – 71 597,78 ^e	0	1740,00 ^d – 2610,00 ^e	69 511,78 ^d – 74 207,78 ^e	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel. Zudem fallen in der Untergrenze bei Verwendung der subkutanen Darreichungsform von Atezolizumab [23] keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie ^{f, g}		134 296,68 ^h – 139 376,14 ⁱ	0,00 ^l – 268,78 ^h	3210,00 ^h – 3410,00 ⁱ	137 775,46 ^h – 142 786,14 ⁱ	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen bzw. höher liegen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel.
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^f		110 673,57 ^j – 117 312,54 ^k	186,59 ^k – 1695,75 ^j	4350,00 ^{j, k} – 5220,00 ^{j, k}	116 719,32 ^j – 122 719,12 ^k	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin ^{f, g}	(siehe oben)	92 903,06 ^d – 118 475,11 ^e	83,18– 139,93	4280,00 ^d – 5550,00 ^e	97 266,24 ^d – 124 165,04 ^e	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen bzw. höher liegen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel. Zudem fallen in der Untergrenze bei Verwendung der subkutanen Darreichungsform von Atezolizumab [23] keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.
Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin ^{f, g}		79 541,94 ^d – 89 253,02 ^e	0	2900,00 ^d – 5010,00 ^e	82 881,94 ^d – 94 263,02 ^e	
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^f	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC, die eine Vorbehandlung mit	110 673,57 ⁱ – 117 312,54 ^k	186,59 ^k – 1695,75 ^j	4350,00 ^{j, k} – 5220,00 ^{j, k}	116 719,32 ^j – 122 719,12 ^k	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel.
Atezolizumab ^l	erhalten haben und mit einer PD-L1-Expression < 50 % (Fragestellung B2)	67 771,78 ^d – 71 597,78 ^e	0	1740,00 ^d – 2610,00 ^e	69 511,78 ^d – 74 207,78 ^e	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen bzw. höher liegen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel. Zudem fallen in der Untergrenze bei Verwendung der subkutanen Darreichungsform von Atezolizumab [23] keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin ^{f, g}	erhalten haben und mit einer PD-L1-Expression < 50 % (Fragestellung B2)	92 903,06 ^d – 118 475,11 ^e	83,18– 139,93	4280,00 ^d – 5550,00 ^e	97 266,24 ^d – 124 165,04 ^e	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen bzw. höher liegen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel. Zudem fallen in der Untergrenze bei Verwendung der subkutanen Darreichungsform von Atezolizumab [23] keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.
Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin ^{f, g}		79 541,94 ^d – 89 253,02 ^e	0	2900,00 ^d – 5010,00 ^e	82 881,94 ^d – 94 263,02 ^e	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie ^{f, g}	(siehe oben)	134 296,68 ^h – 139 376,14 ⁱ	0 ^l –268,78 ^h	3210,00 ^h – 3410,00 ⁱ	137 775,46 ^h – 142 786,14 ⁱ	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen bzw. höher liegen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel.
Gemcitabin ^m		keine Angabe				entfällt
Vinorelbin ^m		keine Angabe				entfällt
Carboplatin ⁿ		–				
+ Vinorelbin		13 647,87– 14 894,40	0	5220,00	18 867,87– 20 114,40	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen bzw. höher liegen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel.
+ Gemcitabin		16 719,32	0	5220,00	21 939,32	
+ Docetaxel		17 158,32	17 493,89	3480,00	38 132,21	
+ Paclitaxel		25 112,90	264,31	3480,00	28 857,21	
+ Pemetrexed		27 252,58	133,29– 186,58	3480,00	30 865,87– 30 919,16	
Carboplatin + nab-Paclitaxel ⁿ		51 200,20	0	6960,00	58 160,20	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. basierend auf dem Behandlungsschema: 400 mg alle 6 Wochen c. basierend auf dem Behandlungsschema: 200 mg alle 3 Wochen d. basierend auf dem Behandlungsschema: 1200 mg alle 3 Wochen (Atezolizumab i. v.) e. basierend auf dem Behandlungsschema: 840 mg alle 2 Wochen (Atezolizumab i. v.) f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 g. Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr. Die Kosten je Folgejahr weichen ab. h. mit Cisplatin und Vinorelbin als platinbasierte Chemotherapie i. mit Carboplatin und nab-Paclitaxel als platinbasierte Chemotherapie j. mit Cisplatin als platinhaltige Chemotherapie k. mit Carboplatin als platinhaltige Chemotherapie l. nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen m. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist n. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology – Group Performance Status; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen. Er erläutert zudem, dass laut Fachinformation von Repotrectinib [1] eine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile vorliegt. Der pU geht davon aus, dass die Behandlung mit Repotrectinib überwiegend im ambulanten Bereich stattfindet.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU benennt in Modul 3 B folgende Studien: TRIDENT-1, TRIDENT-3, CARE, CA127-1027, CA127-1026, REPOSE und REPOROS. Laut pU befinden sich die genannten Studien noch in der Rekrutierungsphase oder wurden ohne Einschluss von Teilnehmerinnen und Teilnehmern abgebrochen. Der pU gibt keinen Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V für das vorliegende Anwendungsgebiet und die zugehörige Patientenpopulation an.

Es wurde keine weitere relevante Studie identifiziert.

Wegen der fehlenden Angabe zum Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V kann nicht beurteilt werden, ob dieser mindestens 5 % beträgt.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bristol Myers Squibb. Fachinformation AUGTYRO 40 mg Hartkapseln / AUGTYRO 160 mg Hartkapseln. 01.2025.
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J 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.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Prävalenz und Inzidenz, Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner, Deutschland 2011-2022; Datenstand: 05.09.2024 [online]. 2024. URL: <https://www.krebsdaten.de/Krebs>.
4. Destatis. Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020: Erste mittelfristige Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035 [online]. 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2035-5124202219005.xlsx? blob=publicationFile&v=7>.
5. 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) [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8785/2022-09-01_AM-RL-XII_Tepotinib_D-781_TrG.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation; Arbeitspapier [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf.
7. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2024. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2023 / Kennzahlenjahr 2022 [online]. 2024. URL: 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.

8. 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) [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7323/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-558_TrG.pdf.
9. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Lungentumor; Survival [online]. 2022 [Zugriff: 17.06.2025]. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC3334G-ICD-10-C33-C34-Lungentumor-Survival.pdf>.
10. Roche Pharma. Entrectinib (ROZLYTREK); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/587/#dossier>.
11. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2023. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2022 / Kennzahlenjahr 2021 [online]. 2023. URL: 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.
12. Dziadziuszko R, Krebs MG, Braud F 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. J Clin Oncol 2021; 39(11): 1253-1263. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03025>.
13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar - Dezember 2024 [online]. 2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf.
14. Destatis. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024 [online]. 2024. URL: [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]).
15. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. 2025 [Zugriff: 13.06.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (NSCLC, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 05.11.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-77>.
17. 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); Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) [online]. 2025 [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11182/2025-02-06_AM-RL-XII_Osimertinib_D-1082_TrG.pdf.
18. Bristol Myers Squibb. Excel-Tabelle zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation; data on file [unveröffentlicht]. 2025.
19. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2022; Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren; Auditjahr 2021 / Kennzahlenjahr 2020 [online]. 2022 [Zugriff: 16.07.2025]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/Lungenkrebszentren/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2022-A1_220601.pdf&cid=105102.
20. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. 2025. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf.
21. 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) [online]. 2021 [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4714/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-558_BAnz.pdf.
22. Roche Pharma. Fachinformation Tecentriq 840 mg/1200 mg [online]. 12.2024. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Roche Pharma. Tecentriq SC 1875 mg [online]. 03.2025 [Zugriff: 13.06.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. MSD. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2025. URL: <http://www.fachinfo.de>.

25. Hexal. Fachinformation Pemetrexed NeoCorp 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2025. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 02.2025. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Bristol Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 02.2025. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 04.2024. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Servier Deutschland. Fachinformation Alymsys [online]. 06.2023. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Ribosepharm. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm [online]. 09.2020. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Ratiopharm. Fachinformation Pazehir 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion [online]. 08.2024. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Zentiva Pharma. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 10.2023. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Accord. Fachinformation Vinorelbin Accord 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2023. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. AqVida. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 09.2024. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Pfizer. Fachinformation XALKORI 200/ 250 mg Hartkapseln / XALKORI 20/50/150 mg Granulat in Kapseln zum Öffnen [online]. 11.2024. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2025. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-985/AM-RL-VI-Off-label-2025-02-07.pdf>.
37. 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) [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4604/2017-10-19_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-285_TrG.pdf.

38. 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) [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf.
39. 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) [online]. 2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf.
40. 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-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) [online]. 2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6021/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447_TrG.pdf.
41. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5: 303-311; discussion 312-303.
42. Destatis. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht; Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 [online]. 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
43. Leitlinienprogramm Onkologie. Konsultationsfassung S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; AWMF-Registernummer: 032/054OL [online]. 2024. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Supportive_Therapie_Langversion_2.01_Konsultationsfassung.pdf.
44. 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 [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3126/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_BAnz.pdf.

45. 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 [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4658/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_TrG.pdf.
46. Hikma Pharma. Fachinformation Carboplatin Hikma 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2023. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 05.06.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-03-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_36_EV.pdf.