

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 und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit einer Neurotrophen-Tyrosin-Rezeptor-Kinase(NTRK)-Genfusion.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Repotrectinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren		
A	die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	individualisierte Therapie ^{b, c} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Larotrectinib ▪ Entrectinib ▪ BSC^d
B	die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben	BSC ^d
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>d. Als BSC wird gemäß G-BA diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; o. Ä.: oder Ähnliches</p>		

Der pU weicht für beide Fragestellungen von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Für Fragestellung A benennt der pU als Therapie nach ärztlicher Maßgabe lediglich die beiden Optionen Larotrectinib und Entrectinib.

Die Gruppe der mit NTRK-Inhibitor vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Fragestellung B des G-BA) betrachtet der pU nicht als 1 Fragestellung, sondern unterteilt diese in 2 Fragestellungen (vom pU als b1 und b2 benannt). Die Gruppe b1 umfasst NTRK-Inhibitor-vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne die Patientengruppe mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). Die Gruppe b2 umfasst die NTRK-Inhibitor-vorbehandelte Patientengruppe mit NSCLC. Für die Gruppe b1 benennt der pU Best supportive Care (BSC) und für die Gruppe b2 verschiedene Immun(chemo)therapien und Chemotherapien als Vergleichstherapie. Insgesamt stimmt somit lediglich für die vorbehandelte Patientengruppe ohne NSCLC (Teilpopulation der vorliegenden Fragestellung B) die Benennung von BSC als zweckmäßiger Vergleichstherapie mit der Festlegung des G-BA überein. 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 Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. 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. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie legt der pU keine Daten vor.

Die vom pU vorgelegte Evidenz ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist damit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für beide Fragestellungen der Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, 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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren			
A	die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	individualisierte Therapie ^{b, c} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Larotrectinib ▪ Entrectinib ▪ BSC^d 	Zusatznutzen nicht belegt
B	die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben	BSC ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>d. Als BSC wird gemäß G-BA diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; o. Ä.: oder Ähnliches</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.