

# Repotrectinib (solide Tumoren mit einer Neurotrophen- Tyrosin-Rezeptor-Kinase[NTRK]-Genfusion)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal progress bar consisting of 18 rectangular segments. The segments are colored in various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans across the 12th, 13th, and 14th segments from the left.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A25-58

Version: 1.0

Stand: 30.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2060

DOI: 10.60584/A25-58

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Repotrectinib (solide Tumoren mit einer Neurotrophen-Tyrosin-Rezeptor-Kinase[NTRK]-Genfusion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

30.04.2025

## Interne Projektnummer

A25-58

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-58>

## 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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Repotrectinib (solide Tumoren mit einer Neurotrophen-Tyrosin-Rezeptor-Kinase[NTRK]-Genfusion); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-58>.

### **Schlagwörter**

Repotrectinib, Solide Tumoren, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Repotrectinib, Solid Tumors, Adolescent, Adult, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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**

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und dem Förderkreis für krebskranke Kinder und Jugendliche Bonn e.V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie der Förderkreis für krebskranke Kinder und Jugendliche Bonn e.V. war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Carolin Haubenreich
- Katharina Hirsch
- Marco Knelangen
- Christopher Kunigkeit
- Prateek Mishra
- Regine Potthast
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi
- Kathrin Wohlföhner

# Inhaltsverzeichnis

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

## **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 fortgeschrittenen soliden Tumoren mit einer Neurotrophen-Tyrosin-Rezeptor-Kinase(NTRK)-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren indiziert,

- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind oder
- die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben.

### **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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

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

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](http://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

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, 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
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	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

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.10
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.13
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14
I 6 Literatur .....	I.15
I Anhang A Suchstrategien.....	I.16
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.17

# I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Repotrectinib.....	I.5
Tabelle 3: Repotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Repotrectinib.....	I.8
Tabelle 5: Repotrectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.14

# I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	anaplastische Lymphomkinase
BSC	Best supportive Care
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
NTRK	neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
ROS1	C-ros Oncogene 1
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 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 <sup>a</sup>
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 <sup>b, c</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Larotrectinib</li> <li>▪ Entrectinib</li> <li>▪ BSC<sup>d</sup></li> </ul>
B	die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben	BSC <sup>d</sup>
<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 <sup>a</sup>	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 <sup>b, c</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Larotrectinib</li> <li>▪ Entrectinib</li> <li>▪ BSC<sup>d</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
B	die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben	BSC <sup>d</sup>	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.

## 1.2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Repotrectinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
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 <sup>b, c</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Larotrectinib</li> <li>▪ Entrectinib</li> <li>▪ BSC<sup>d</sup></li> </ul>
B	die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben	BSC <sup>d</sup>
<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.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten 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.

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 [2] und zieht diese als aus seiner Sicht bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens heran. Eine 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 C-ros-Oncogene-1(ROS1)-, 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). Eine Vorbehandlung mit Chemo- und Immuntherapie war in den Kohorten 5 und 6 jeweils zulässig.

Je nach Alter der Patientinnen und Patienten mussten diese einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS)  $\leq 1$  ( $\geq 18$ -Jährige), einen Karnofsky Score  $\geq 50$  (16- bis 18-Jährige) oder einen Lansky Score  $\geq 50$  (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 [3].

Primärer Endpunkt der Expansionsphase der Studie ist die objektive Ansprechrate. 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 A 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.

***Vorgelegte Daten für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet***

Bei der vom pU vorgelegten Studie TRIDENT-1 handelt es sich um eine 1-armige Studie mit Repotrectinib. Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU nicht vor. Die Studie TRIDENT-1 ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist damit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzen von Repotrectinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen 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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <sup>b, c</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Larotrectinib</li> <li>▪ Entrectinib</li> <li>▪ BSC<sup>d</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
B	die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben	BSC <sup>d</sup>	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>			

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht 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. 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.
3. Bristol Myers Squibb. Fachinformation AUGTYRO 40 mg Hartkapseln / AUGTYRO 160 mg Hartkapseln. 01.2025.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

<b>Suchstrategie</b>
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

<b>Suchstrategie</b>
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)

<b>Suchstrategie</b>
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

	<b>Seite</b>
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.13
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.14</b>	
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.21</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 4 Literatur .....</b>	<b>II.23</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.13
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.18

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
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)
KOF	Körperoberfläche
MASC	Mammary Analogue secretory carcinoma (Mamma-analoges Speicheldrüsenkarzinom)
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
NTRK	neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-ros Oncogene 1
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase(NTRK)-Genfusionen und solide Tumore mit NTRK-Genfusion nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Repotrectinib [1]. Demnach wird Repotrectinib als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren angewendet, die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben oder die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind.

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

- Patientinnen und Patienten, die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (Fragestellung A) und
- Patientinnen und Patienten, die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung B).

Die Patientengruppe mit fortgeschrittenen soliden Tumoren operationalisiert der pU als Patientinnen und Patienten mit metastasierten oder fortgeschrittenen und nicht resezierbaren Tumoren. Darüber hinaus betrachtet er die Formulierung der Patientengruppe der Fragestellung A (bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind) als gleichbedeutend mit der Patientengruppe aus früheren Verfahren, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Verfahren zu Entrectinib und Larotrectinib [2,3]).

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU führt aus, dass für Patientinnen und Patienten, die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben, bisher die beiden NTRK-Inhibitoren Larotrectinib und Entrectinib zur Verfügung standen. Für NTRK-vorbehandelte Patientinnen und Patienten hingegen stünden bislang keine explizit zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Es bestehe in beiden Patientenpopulationen (NTRK-vorbehandelte und NTRK-naive Patientinnen und Patienten)

ein hoher Bedarf an Arzneimitteln, die bei guter Verträglichkeit das Gesamtüberleben verlängern, das (intrakranielle) Tumorwachstum reduzieren 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 mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion in Deutschland	–	447–873
2	von Schritt 1 Patientinnen und Patienten, die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (Fragestellung A)	73,2–84,5	378–639 <sup>a</sup>
3	von Schritt 1 Patientinnen und Patienten, die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung B)	15,5–26,8 <sup>b</sup>	69–234 <sup>c</sup>
4	jeweils von den Schritten 2 und 3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,8	332–561 (Fragestellung A) 61–205 (Fragestellung B)
<p>a. Berechnung der unteren Grenze anhand folgender Formel: <math>447 / (1 + 50 \% * 36,6 \%)</math> bzw. der oberen Grenze: <math>873 / (1 + 100 \% * 36,6 \%)</math>; demnach bezieht sich der Anteil von 84,5 % auf die Untergrenze und der Anteil von 73,2 % auf die Obergrenze aus Schritt 1</p> <p>b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU, Rundung auf 1 Nachkommastelle</p> <p>c. ergibt sich aus der Spanne aus Schritt 1 abzüglich der Spanne aus Schritt 2</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

### Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion in Deutschland

Der pU entnimmt die Spanne der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion in Deutschland in Höhe von 447 bis 873 Patientinnen und Patienten aus dem Dossier zu Larotrectinib in einem ähnlichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2019 [4].

Die untere Grenze dieser Spanne beruht dabei auf einer Zusammenfassung von NTRK-Inzidenzen bei verschiedenen Tumortypen, welcher laut dem Dossier zu Larotrectinib [4] für

das Jahr 2018 eine geschätzte Inzidenz der NTRK-Genfusion von ca. 1,04 pro 100 000 Personen in Europa zu entnehmen ist. Anschließend wird darauf ein Anteil von ca. 52 % für Patientinnen und Patienten im Stadium III oder IV zum Zeitpunkt der Diagnose veranschlagt. Hierfür wurde gemäß den Angaben des Surveillance-Epidemiology-and-End-Results(SEER)-Krebsstatistik-reviews der Jahre 1975 bis 2015 der jeweilige prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium III oder IV an allen inzidenten Fällen des gleichen Tumortyps ermittelt und anschließend das ungewichtete Mittel über die prozentualen Anteilswerte gebildet [2].

Für die obere Grenze der Spanne wird im Dossier zu Larotrectinib [4] eine 5-Jahres-Prävalenz der NTRK-Genfusion in Höhe von ca. 1,3 pro 100 000 Personen ohne nähere Quellenangabe genannt. Für den Anteil der prävalenten Patientinnen und Patienten im Stadium III oder IV wurde erneut auf die SEER-Krebsstatistik zurückgegriffen und zur Annäherung der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer rezidivierenden Erkrankung innerhalb der Stadien III bzw. IV in Höhe von ca. 81 % verwendet. Auch dieser Anteil stellt gemäß dem Dossier zu Larotrectinib [4] das ungewichtete Mittel über verschiedene Tumortypen dar [2].

### **Schritte 2 und 3: Aufteilung in Teilpopulationen**

#### ***Schritt 2: Patientinnen und Patienten, die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (Fragestellung A)***

Anschließend stellt der pU ein mathematisches Modell auf, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 in die beiden Teilpopulationen nach Fragestellungen aufzuteilen.

Für sein mathematisches Modell nimmt der pU an, dass die Zielpopulation (N) sich zum einen aus den Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit einem NTRK-Inhibitor (x) und zum anderen aus den Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit NTRK-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 NTRK-Inhibitor-Erstlinientherapie (Anteil NTRK-Inhibitor) und dem Anteil mit einer Progression nach Beginn einer solchen Erstlinientherapie (Anteil Progression) ergibt:

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

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

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

#### *Anteil der Patientinnen und Patienten, die einen NTRK-Inhibitor in der Erstlinientherapie erhalten haben*

Laut pU gibt es keine publizierten Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und der Behandlung eines NTRK-Inhibitors in der Erstlinientherapie. Daher greift er zur Abschätzung dieses Anteilswertes auf Daten zum nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) zurück und überträgt diese auf das vorliegende Anwendungsgebiet. Für die Untergrenze legt er einen Anteil in Höhe von 50 % für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem C-ros Oncogene 1 [ROS1]-positivem NSCLC im Stadium IV, die im Jahr 2021 eine ROS1-spezifische Behandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) in der Erstlinie erhalten haben, zugrunde. Diesen Anteilswert entnimmt der pU dem „Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren“ aus dem Jahr 2023 der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. [5]. Dem Bericht ist zu entnehmen, dass von insgesamt 64 Primärfällen im Stadium IV mit ROS1-positivem NSCLC 32 (50 %) eine Erstlinientherapie mit einem ROS1-spezifischen TKI begannen.

Für die Obergrenze nimmt der pU an, dass alle Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren und einer NTRK-Genfusion eine Erstlinienbehandlung mit einem NTRK-Inhibitor erhalten und setzt daher einen Anteilswert in Höhe von 100 % an.

#### *Anteil der Patientinnen und Patienten mit Progress*

Für den Anteilswert derjenigen Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinientherapie einen Progress erleiden, verweist der pU auf das Modul 4 A des Dossiers von Larotrectinib aus dem Jahr 2019 [6]. In diesem lässt sich eine Anzahl von 34 Patientinnen und Patienten (entspricht ca. 36,6 %) mit Progression entnehmen, als Ergebnis einer gepoolten Analyse zum progressionsfreien Überleben der 3 nicht-kontrollierten, 1-armigen Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Datenschnitt: 30.07.2018) von insgesamt 93 NTRK-positiven Patientinnen und Patienten (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit primären Tumoren des zentralen Nervensystems).

Der pU setzt die Spanne der Patientenzahl aus Schritt 1 sowie die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten, die einen NTRK-Inhibitor in der Erstlinientherapie erhalten haben bzw. dabei einen Progress erleiden, in die oben beschriebene Formel ein (vgl. Fußnote a in Tabelle 1) und berechnet so eine Anzahl von 378 bis 639 Patientinnen und Patienten, die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung B)**

Der pU berechnet die Anzahl der vorbehandelten Patientinnen und Patienten, indem er die Spanne der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 von der aus Schritt 1 subtrahiert. Dadurch ermittelt er 69 bis 234 Patientinnen und Patienten, die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben.

Der pU führt aus, dass Patientinnen und Patienten, die ihre Therapie mit einem NTRK-Inhibitor beginnen und innerhalb des Betrachtungsjahres einen Progress unter ihrer Therapie erleiden zur Vermeidung von Doppelzählungen zu den NTRK-vorbehandelten Patientinnen und Patienten gezählt werden.

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU setzt für die Patientinnen und Patienten in der GKV einen Anteil in Höhe von 87,8 % [7,8] an. Diesen überträgt er auf die jeweiligen Ergebnisse der Schritte 2 und 3 und berechnet auf diese Weise

- 332 bis 561 Patientinnen und Patienten, die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (Fragestellung A) sowie
- 61 bis 205 Patientinnen und Patienten, die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung B).

Der pU differenziert im Dossier zusätzlich die Anzahl in der Population der Fragestellung B nach dem Vorliegen eines NSCLC. Dies wird in der vorliegenden Dossierbewertung nicht näher erläutert und kommentiert, weil für diese Gruppen keine Unterscheidung des Zusatznutzens erfolgt (siehe Abschnitt II 1.3.3) und außerdem keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde (siehe Abschnitt II 2).

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Er stützt sich – abgesehen von der Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach dem Vorbehandlungsstatus in den Schritten 2 und 3 – auf eine Anzahl aus dem früheren Verfahren zu Larotrectinib. Dementsprechend gelten nach wie vor die in der Dossierbewertung zu Larotrectinib [2] beschriebenen Aspekte, die hinsichtlich der herangezogenen Anzahl der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren und einer NTRK-Genfusion zu Unsicherheit führen. Des Weiteren führt das Vorgehen des pU in den Schritten 2 und 3 zu Unsicherheit bezüglich der Aufteilung der Zielpopulation nach den beiden Fragestellungen.

### **Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion in Deutschland**

Die vom pU angesetzte Spanne (447 bis 873 Patientinnen und Patienten) stammt aus dem Dossier zu Larotrectinib aus dem Jahr 2019 [4]. Die damals adressierten Unsicherheiten [2] betreffen zum einen das bei unsicherer Datenlage teilweise unklare Vorgehen zur Ermittlung der 5-Jahres-Prävalenz und der Inzidenz der NTRK-Genfusion und zum anderen Unsicherheit hinsichtlich der im damaligen Dossier angegebenen Anzahl der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren und einer NTRK-Genfusion in Deutschland, insbesondere aufgrund

- der unklaren Übertragbarkeit der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der NTRK-Genfusion, da beide auf Testverfahren unterschiedlicher Güte basieren,
- der Annahme, dass für Tumortypen ohne Angaben keine NTRK-Genfusionen vorliegen,
- der Anwendung von Anteilswerten auf die geschätzte Anzahl aller prävalenten Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusion, obwohl sich die Anteilswerte laut pU ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit rezidivierender Erkrankung beziehen, sowie
- der Berechnung ungewichteter Mittelwerte, wodurch die unterschiedliche Häufigkeit der Tumortypen unberücksichtigt bleibt.

Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter unter 12 Jahren, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind [1], nicht abzieht.

### **Zu den Schritten 2 und 3: Aufteilung in Teilpopulationen**

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 eines NTRK-Inhibitors in der 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 in Abschnitt II 1.3.1 aufgestellte Gleichung für  $y$ ).

Ferner sind die in die Formel eingesetzten Anteilswerte (Anteil NTRK-Inhibitor-Erstlinie sowie Anteil Progression) mit Unsicherheit versehen. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden im Folgenden erläutert.

### ***Anteil der Patientinnen und Patienten, die einen NTRK-Inhibitor in der Erstlinientherapie erhalten haben***

Hinsichtlich der Anteilsspanne ist zum einen auf die unklare Übertragbarkeit des Anteilswertes der Patientinnen und Patienten mit ROS1-positiven NSCLC im Stadium IV (untere Grenze) auf Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion hinzuweisen. Zum anderen nimmt der pU für die obere Grenze an, dass alle Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren und einer NTRK-Genfusion eine Erstlinienbehandlung mit einem NTRK-Inhibitor erhalten haben. Gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zum NSCLC [9] kommt z. B. für Patientinnen und Patienten mit NSCLC und einer NTRK-Genfusion auch eine (Immun)chemotherapie als Erstlinientherapie infrage.

### ***Anteil der Patientinnen und Patienten mit Progress***

Der vom pU angegebene Anteilswert zur Progression unter einer Erstlinientherapie ist aus verschiedenen Gründen mit Unsicherheit behaftet:

- So basiert der Anteilswert nur auf Patientinnen und Patienten, die Larotrectinib als Erstlinientherapie erhalten haben. Mit Entrectinib [10,11] steht noch ein weiterer Wirkstoff zur Verfügung, der bei Patientinnen und Patienten mit einer NTRK-Genfusion als Erstlinientherapie eingesetzt werden kann.
- Des Weiteren basiert der Anteilswert abweichend vom vorliegenden Anwendungsgebiet [1] auf einer Studienpopulation, welche auch Patientinnen und Patienten unter 12 Jahren einschließt [2].
- Zudem ist in Modul 4 A von Larotrectinib [6] mit Bezug auf das progressionsfreie Überleben ein medianes Follow-up von 13,8 Monaten angegeben. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Progression unter der Erstlinientherapie kann unter Berücksichtigung einer längeren Nachbeobachtungszeit ggf. abweichen.
- 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.

### ***Weitere Bewertungsaspekte***

Darüber hinaus ist unklar, bei wie vielen NTRK-Inhibitor-naiven Patientinnen und Patienten, die Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Der pU nimmt diesbezüglich keine Einschränkung vor. Dies führt zu weiterer Unsicherheit.

### **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**

Der pU geht davon aus, dass hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz von soliden Tumoren innerhalb der nächsten 5 Jahre wesentliche Änderungen nicht zu erwarten sind.

Er begründet dies mit einer im Zeitraum der Jahre 2009 bis 2022 bei beiden Geschlechtern kaum veränderten Anzahl der Neuerkrankungen der Diagnosegruppe C00 bis C97, ohne C44 (Krebs gesamt) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) basierend auf Angaben des Berichts „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ des Robert Koch-Instituts (RKI) sowie Angaben der Webseite des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD).

Zudem ist laut pU gemäß einer Datenbankabfrage des ZfKD im Zeitraum von 2018 bis 2022 die Anzahl der Neuerkrankungen der soliden Tumoren (ICD-10 C00 bis C80, ausgenommen C44) geringfügig gesunken [12]. Ebenso stellt er dies für die 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit einem soliden Tumor im Zeitraum 2015 bis 2019 fest.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Repotrectinib	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, davon	keine Angabe	Die vom pU angegebenen Patientenzahlen sind insgesamt mit Unsicherheit behaftet.
	Patientinnen und Patienten, die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (Fragestellung A)	332–561	
	Patientinnen und Patienten, die, zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung B)	61–205	
a. Angaben des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (Fragestellung A):
  - Individualisierte Therapie unter Auswahl von
    - Larotrectinib
    - Entrectinib
    - Best supportive Care (BSC)
- Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung B):
  - BSC

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU macht für BSC Angaben zu verschiedenen Indikationen (differenziertes Schilddrüsenkarzinom, gastrointestinaler Stromatumor, Mamma-analoges Speicheldrüsenkarzinom [MASC]) hinsichtlich der Kosten, die durch

- antineoplastische medikamentöse Therapien zur systemischen Symptomkontrolle,
- medikamentöse Therapien zur spezifischen Symptombehandlung,
- Strahlentherapie zur Symptombehandlung,
- Operationen zur Symptombehandlung,
- weitere nicht medikamentöse Therapien zur spezifischen Symptombehandlung und
- Nachsorge entstehen können.

Er weist auf dieser Grundlage für die Jahrestherapiekosten von BSC eine Spanne von 0 € bis 59 331,44 € aus, deren Obergrenze sich auf die Summe der verschiedenen Therapieoptionen beim MASC bezieht. Die Summe beinhaltet neben Arzneimittelkosten (teils auf Basis definierter Tagesdosen), stationäre Kosten (Fallpauschalen auf Basis von Diagnosis Related

Groups), ambulante Kosten (auf Basis von Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs) und Kosten auf Basis spezifischer Vergütungsvereinbarungen (z. B. Heil- und Hilfsmittel).

Wie der pU selbst ausführt, können sich die Kosten von BSC patientenindividuell stark unterscheiden. Dem pU zufolge liegen keine verlässlichen Daten zur Häufigkeit der benannten Symptome und Komplikationen oder des jeweiligen Einsatzes der empfohlenen Maßnahmen vor. Die Behandlung sei abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch der Patientin bzw. des Patienten.

Da die Kosten von BSC patientenindividuell unterschiedlich sind, wird auf eine Bewertung der Angaben des pU hierzu verzichtet. Entsprechend entfällt die Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Vor diesem Hintergrund entfällt ebenso die Bewertung zu den vom pU für die Patientengruppe der Fragestellung B gemachten Angaben zur Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie mit Bezug auf NSCLC. Eine separate zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für diese Patientengruppe nicht benannt und die Angaben des pU entsprechen der Spanne der Jahrestherapiekosten aus dem parallelen Modul 3 B mit Bezug auf den Einsatz von Repotrectinib beim fortgeschrittenen ROS1-positiven NSCLC [13].

## **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Repotrectinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,10,11,14,15].

Da in den Fachinformationen [1,10,11,14,15] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Der pU berücksichtigt für Repotrectinib die 1-mal tägliche Initialdosis für 14 Tage für das 1. Jahr. Ab dem 2. Jahr berücksichtigt er ausschließlich die 2-mal tägliche Dosis.

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Repotrectinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Angaben in den Fachinformationen [1,10,11,14,15].

Mit Bezug auf pädiatrische Patientinnen und Patienten ist auf die folgenden Aspekte hinzuweisen:

Der Verbrauch für pädiatrische Patientinnen und Patienten von Entrectinib sowie Larotrectinib richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [10,11,14,15]. Die Wirkstoffe können jeweils als Hartkapsel [10,15] oder als filmüberzogenes Granulat [11] bzw. Lösung zum

Einnehmen [14] verabreicht werden. Der pU verwendet bei diesen Wirkstoffen für die Berechnung der Arzneimittelkosten von pädiatrischen Patientinnen und Patienten lediglich das filmüberzogene Granulat [11] bzw. die Lösung zum Einnehmen [14].

Die Fachinformationen von Entrectinib [10,11] beinhalten jeweils eine Tabelle mit verschiedenen Dosierstärken in Abhängigkeit von der KOF für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von > 6 Monaten. Der Arzt bzw. die Ärztin sollte die am besten geeignete Darreichungsform entsprechend der erforderlichen Dosis und den Bedürfnissen der Patientin bzw. des Patienten verordnen. Für ein Alter von > 6 Monaten können diejenigen, die Schwierigkeiten haben oder nicht in der Lage sind, Kapseln zu schlucken, aber weiche Nahrung schlucken können, eine Behandlung mit filmüberzogenem Granulat erhalten [11]. Unter Verwendung der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zu den durchschnittlichen Körpermaßen eines 12-jährigen Kindes (Untergrenze) bzw. 17-jährigen Kindes (Obergrenze) [16] sowie der DuBois-Formel veranschlagt der pU unter Verweis auf das Verfahren zu Entrectinib in einem ähnlichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2021 [17] einen Verbrauch für Entrectinib in Höhe von 400 mg bis 600 mg pro Gabe.

Gemäß den Fachinformationen von Larotrectinib [14,15] beträgt die empfohlene Dosis für Erwachsene 100 mg 2-mal täglich und für Kinder und Jugendliche 100 mg/m<sup>2</sup> KOF (maximal 100 mg) 2-mal täglich. Der pU verwendet für seine Berechnung des Verbrauchs von Kindern und Jugendlichen die maximale Dosierung von 100 mg 2-mal täglich. Im Abgleich mit den Daten zu den durchschnittlichen Körpermaßen von Kindern gemäß der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [16], wonach die KOF für 12-Jährige bei ca. 1,46 m<sup>2</sup> liegt, ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar.

### **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 von Entrectinib und Larotrectinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2025 wieder.

Bei Verwendung der Hartkapseln bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt II 2.2) ergeben sich für Larotrectinib und Entrectinib jeweils niedrigere Kosten.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU veranschlagt keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Abweichend von der Angabe des pU lassen sich für alle Wirkstoffe aus den jeweiligen Fachinformationen [1,10,11,14,15] jedoch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie zum Beispiel die regelmäßige Kontrolle des Harnsäurespiegels bei Entrectinib [10,11] bzw. der Leberfunktion bei Larotrectinib [14,15] und Repotrectinib [1], entnehmen.

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

### Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Repotrectinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 115 083,04 € für das 1. Behandlungsjahr und 117 333,27 € ab dem 2. Behandlungsjahr. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### ***Fragestellung A***

Der pU ermittelt für Larotrectinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 66 642,09 € (Erwachsene) bzw. 67 953,15 € (für Jugendliche ab 12 Jahren). Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU ermittelt für Entrectinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 65 054,19 € (Erwachsene) bzw. 89 363,82 € bis 134 045,73 € (für Jugendliche ab 12 Jahren). Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Bei Verwendung der Hartkapseln bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt II 2.2) ergeben sich für Larotrectinib und Entrectinib jeweils niedrigere Kosten.

#### ***Fragestellung B***

Der pU weist für die Jahrestherapiekosten von BSC eine Spanne von 0 € bis 59 331,44 € pro Patientin bzw. Patient aus. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Repotrectinib <sup>b</sup>	<p>Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (Fragestellung A)</li> <li>▪ zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung B)</li> </ul>	<p>1. Jahr: 115 083,04 ab dem 2. Jahr: 117 333,27</p>	0	0	<p>1. Jahr: 115 083,04 ab dem 2. Jahr: 117 333,27</p>	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 3: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Individualisierte Therapie unter Auswahl von	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (Fragestellung A)					
▪ Larotrectinib		66 642,09–67 953,15 <sup>c</sup>	0	0	66 642,09–67 953,15 <sup>c</sup>	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Bei Verwendung der Hartkapseln bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt II 2.3) ergeben sich niedrigere Kosten. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
▪ Entrectinib		65 054,19–134 045,73 <sup>c</sup>	0	0	65 054,19–134 045,73 <sup>c</sup>	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Bei Verwendung der Hartkapseln bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt II 2.3) ergeben sich niedrigere Kosten. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
▪ BSC <sup>d</sup>		k. A.				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.

Tabelle 3: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
BSC <sup>d</sup>	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben (Fragestellung B)	k. A.			0–59 331,44 <sup>e</sup>	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.

a. Angaben des pU

b. Bei einem Vergleich von Repotrectinib gegenüber BSC allein sind Kosten von BSC auch für Repotrectinib zusätzlich zu berücksichtigen.

c. Die Untergrenze gibt die Kosten für erwachsene Patientinnen und Patienten und die Obergrenze die Kosten für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren an.

d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

e. Die Obergrenze bezieht sich auf die Summe der verschiedenen Therapieoptionen beim MASC.

BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MASC: Mamma-analoges Speicheldrüsenkarzinom; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass Repotrectinib tumorentitätsübergreifend zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion eingesetzt werden kann. Dieses Behandlungskonzept setze eine molekulare Diagnostik des Tumors voraus. Der pU geht davon aus, dass ein relevanter Anteil potenzieller Patientinnen und Patienten für Repotrectinib nicht getestet wird.

Der pU nennt Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [1] und erwartet, dass eine Therapie mit Repotrectinib überwiegend im ambulanten Bereich stattfinden wird.

Der pU geht davon aus, dass künftig ein Teil der TKI-naiven Patientinnen und Patienten und ein großer Teil der TKI-vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit Repotrectinib behandelt werden. Insgesamt ist laut pU jedoch aufgrund der Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen keine belastbare quantitative Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Repotrectinib möglich.

### **II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, 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 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU erwähnt die 4 Studien TRIDENT-1, CARE, CA127-1027 und CA127-1026.

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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Larotrectinib (solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.07.2025]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-90\\_larotrectinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-90_larotrectinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Entrectinib (solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.07.2025]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-74\\_entrectinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-74_entrectinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
4. Bayer Vital. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Larotrectinib (Vitrakvi). Modul 3 A. Solide Tumore mit einer NTRK-Genfusion. Stand: 15.10.2019 [online]. 2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3353/2019-10-15\\_Modul3A\\_Larotrectinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3353/2019-10-15_Modul3A_Larotrectinib.pdf).
5. 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](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).
6. Bayer Vital. Larotrectinib (Vitrakvi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 16.07.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/502/>.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar - Dezember 2024. Stand: 30. Dezember 2024 [online]. 2024. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf).
8. Destatis. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024. Stand: 20.12.2024 [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]).

9. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. 2025 [Zugriff: 15.07.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
10. Roche Pharma. Fachinformation Rozlytrek [online]. 03.2025. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Roche. Rozlytrek 50 mg filmüberzogenes Granulat im Beutel [online]. 03.2025 [Zugriff: 16.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Prävalenz und Inzidenz, Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner, Deutschland 2013-2022. Datenstand: 05.09.2024 [online]. 2024. URL: <https://www.krebsdaten.de/Krebs>.
13. Bristol-Myers Squibb. Repotrectinib (Augtyro); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1205/#dossier>].
14. Bayer. Fachinformation VITRAKVI 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 07.2024. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Bayer. Fachinformation VITRAKVI 25 mg/100 mg Hartkapseln [online]. 07.2024. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Destatis. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Körpermaße der Bevölkerung (ab 12 Jahren) 2017 [online]. 2017. URL: <https://www.gbe-bund.de/>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Entrectinib (solide Tumore; Histologieunabhängig) vom 18. Februar 2021 [online]. 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7324/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Entrectinib\\_D-559\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7324/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-559_TrG.pdf).