I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse

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

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

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

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

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

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

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.