



DGP



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. August 2025

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Repotrectinib
(nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv)**

veröffentlicht am 1. August 2025

Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1199

IQWiG Bericht Nr. 2061

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Repotrectinib (Augtyro®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Repotrectinib (Augtyro®) ist das dritte Verfahren beim ROS1-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Repotrectinib ist zugelassen für die Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittener Erkrankung und Nachweis einer ROS1-Genfusion, und bei mit einem TKI vorbehandelten Pat. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine Vortherapie mit einem ROS1-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • Crizotinib 	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
nach Vortherapie mit einem ROS1-Inhibitor, PD-L1 ≥ 50	<ul style="list-style-type: none"> • Immuncheckpoint-Inhibitor Monotherapie oder in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie 	-		nicht belegt	-
nach Vortherapie mit einem ROS1-Inhibitor, PD-L1 < 50	<ul style="list-style-type: none"> • Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie • Chemotherapie, Mono- oder Kombinationstherapie 	-		nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht vollständig den aktuellen Empfehlungen. Für Pat. ohne gezielte ROS-1-Vortherapie steht auch Entrectinib als zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung. Die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren ist beim ROS1-positiven+ NSCLC nicht belegt.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Repotrectinib ist TRIDENT-1, eine offene, multizentrische Phase I/II-Studie.
- Repotrectinib führte bei nicht vorbehandelten Pat. zu einer Remissionsrate bei 75,7%, einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 27,4 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 44,4 Monaten. Die Ansprechrate bei Pat. mit ZNS-Metastasen lag bei 84,6%.
- Unerwünschte Ereignisse im Schweregrad ≥ 3 traten bei 29% der Pat. auf, die dokumentierte Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 7%.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Repotrectinib aus der Studie RATIONALE 304 den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)), sowohl bei TKI-naiven als auch bei TKI-vorbehandelten Pat.
- Der Bericht des IQWiG konzentriert sich auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT.

Repotrectinib ist ein weiterer, hochwirksamer TKI beim ROS1-positiven NSCLC mit hoher ZNS-Wirksamkeit. Eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber den bereits zugelassenen TKI ist aufgrund fehlender direkter Vergleiche nicht möglich.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Mehr als 50% der Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im fortgeschrittenen Stadium III oder im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl dieser Pat. ist der Therapieanspruch nicht kurativ [1, 2]. Ausnahme sind Pat. im neu definierten, sog. oligometastatischen Stadium M1b, z. B. mit solitären Nebennieren-, ZNS-, Lungen- oder Knochenmetastasen, bei denen ein potenziell kurativer Therapieansatz in Frage kommt.

3. Stand des Wissens

Bei 1-2 % aller Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement mit Beteiligung des *ROS1*-Gens nachweisbar. Zahlreiche *ROS1*-Fusionsvarianten sind beschrieben, aber klinisch wahrscheinlich nicht relevant. Sie führen zur Überexpression von ROS1 (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase). Am häufigsten beim NSCLC sind *CD74-ROS1*-Genfusionen. Der Nachweis von *ROS1*-Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom und jüngem Lebensalter.

ROS1-translozierte NSCLC weisen im Vergleich zu anderen NSCLC-Subgruppen vermehrt thromboembolische Ereignisse auf, die frühzeitig erkannt und behandelt werden sollten. Die thrombotische Diathese wird vermutlich durch die effektive Therapie des NSCLC verbessert. Insbesondere bei Pat. mit Risikofaktoren wie Übergewicht, Einnahme von Kontrazeptiva und fehlender Bewegung sollte eine prophylaktische Antikoagulation empfohlen werden.

Bei Pat. mit aktivierenden *ROS1*-Translokationen sind bisher Crizotinib und Entrectinib zugelassen. Repotrectinib ist ein hochpotenter *ROS1*- und *NTRK*-TKI. Als Typ I TKI konkurriert Repotrectinib mit Adenosintriphosphat (ATP) an der ATP-Bindungsstelle der aktivierten Kinase und hemmt die Phosphorylierung von Tyrosinresten.

Ergebnisse der Zulassungsstudie von Repotrectinib beim *ROS1*-positiven NSCLC sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Repotrectinib beim *ROS1*-positiv, fortgeschrittenen NSCLC

Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
TRIDENT-1 [3, 4], Dossier	<i>ROS1</i> +, nicht mit TKI vorbehandelt	-	Repotrectinib	116	75,7 ⁶	27,4	44,4
	<i>ROS1</i> +, nicht mit TKI vorbehandelt	-	Repotrectinib	106	49,1	9,2	25,1

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Repotrectinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht vollständig den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Als gezielt wirksamer TKI wurden zwischenzeitlich auch Entrectinib zugelassen.

Grundsätzlich ist die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim *ROS1+* NSCLC nicht gesichert. Ob das auch für Pat. mit sehr hoher PD-L1 Expression gilt, ist offen.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie TRIDENT-1, eine offene, multizentrische Basket-Studie. Der letzte Datenschnitt erfolgte im September 2024.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit NSCLC und war einer der sekundären Studienendpunkte in TRIDENT-1. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 44,4 Monaten für TKI-naive und bei 25,1 Monaten für TKI-vorbehandelte Pat.

In der Folgetherapie wurden andere TKI nur bei etwa einem Fünftel der Pat. eingesetzt.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war ein weiterer, sekundärer Studienendpunkt. Der Median lag bei TKI-naiven Pat. bei 27,4 Monaten, bei vorbehandelten Pat. bei 9,2 Monaten.

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Basket-Studie. Die Ansprechrate lag bei den TKI-naiven Pat. bei 75,7%. Die intrakranielle Ansprechrate lag bei den TKI-naiven Pat. bei 84,6%.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30 erfasst. Die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitszustand blieben unter Repotrectinib in der Studie TRIDENT-1 sowohl bei den TKI-naiven als auch bei den vorbehandelten Patienten insgesamt stabil.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum von Repotrectinib entspricht im Wesentlichen der Substanzklasse. Unerwünschte Ereignisse sind übersichtlich in der Primärpublikation aufgeführt, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [4]

Event, n (%)	Treatment-Emergent Adverse Events (N=426)	
	Any Grade	Grade ≥3
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	422 (99)	216 (51)
Any grade adverse event occurring in ≥15% of patients		
Dizziness	264 (62)	11 (3)
Dysgeusia	224 (53)	0

	Treatment-Emergent Adverse Events (N=426)	
Event, n (%)	Any Grade	Grade ≥3
Constipation	162 (38)	1 (<1)
Anemia	160 (38)	33 (8)
Paresthesia	143 (34)	3 (1)
Dyspnea	117 (28)	27 (6)*
Alanine aminotransferase increase	99 (23)	8 (2)
Fatigue	95 (22)	4 (1)
Ataxia	90 (21)	1 (<1)
Aspartate aminotransferase increase	89 (21)	9 (2)
Nausea	85 (20)	3 (1)
Muscular weakness	85 (20)	8 (2)
Headache	79 (18)	0
Blood creatine phosphokinase increase	75 (18)	15 (4)
Weight increase	67 (16)	11 (3)
Memory impairment	65 (15)	1 (<1)
Cough	64 (15)	1 (<1)
	Any Grade Treatment-Emergent Adverse Events	
Discontinuation of therapy	31 (7)	
Leading to dose reduction	163 (38)	
Leading to dose interruption	213 (50)	
Serious adverse event	147 (34)	
Fatal adverse event	19 (4)	

Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrades waren Schwindel (58 %), Geschmacksstörungen (50%) und Parästhesie (30%). Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Schweregrad ≥ 3 traten bei 29% auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im Grad ≥ 3 waren Anämie (4 %) und erhöhte Kreatinphosphokinase (4 %).

Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 7%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG konzentriert sich auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT und fasst zusammen, dass für die vorliegenden Fragestellungen der Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir

unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Repotrectinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [5].

ESMO-MCBS v1.1	Repotrectinib	TKI naiv	3
	Repotrectinib	TKI vorbehandelt	3

6. Kombinationstherapie

Repotrectinib wird in dieser Indikation als Monotherapie, nicht mit ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

7. Diskussion

Das ROS1-positive NSCLC ist eine kleine, distinkte Tumorentität. Formal erfüllt sie die Kriterien einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug Status). Klinisch und biologisch unterscheidet sich das ROS-1 positive NSCLC durch die Histologie (fast ausschließlich Adenokarzinome), Geschlecht (>50% Frauen), jüngeres Alter (Median etwa 55 Jahre) und das häufige Auftreten von ZNS Metastasen.

Nach Crizotinib und Entrectinib steht mit Repotrectinib jetzt der dritte TKI zur Verfügung. Der G-BA hat Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Weitere wirksame Arzneimittel sind (in alphabetischer Reihenfolge) Brigatinib, Cabozantinib, Ceritinib und Lorlatinib. Diese Arzneimittel sind bei distinkten, molekular definierten NSCLC-Entitäten zugelassen, aber nicht in der Subgruppe des ROS1-positiven NSCLC.

Vergleich mit anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren

Im indirekten Vergleich sind die Remissionsraten der drei zugelassenen TKI vergleichbar. Das mediane progressionsfreie Überleben ist bei Repotrectinib länger [6], allerdings sind diese Daten aufgrund des fehlenden, direkten Vergleichs zurückhaltend zu interpretieren. Ein Vergleich mit Registerdaten wurde nicht in das Dossier aufgenommen. Relevant ist die hohe Wirksamkeit bei Hirnmetastasen.

Repotrectinib ist ein weiterer, hochwirksamer TKI beim ROS1-positiven NSCLC mit hoher ZNS-Wirksamkeit. Eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber den bereits zugelassenen TKI ist aufgrund fehlender direkter Vergleiche nicht möglich.

8. Literatur

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, April 2025, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, April 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ et al.: Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial. *Ann. Oncol* 34:S787–S788, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2023.09.2405](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2405)
4. Drilon A, Camodge DR, Lin JJ et al.: Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 390:118-131, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2302299](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302299)
5. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

6. Wolf J, Goring S, Lee A et al.: Population-Adjusted Indirect Treatment Comparisons of Repotrectinib Among Patients with *ROS1*+ NSCLC. *Cancers* 17:748, 2025. DOI: [10.3390/cancers17050748](https://doi.org/10.3390/cancers17050748)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) und Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg) erarbeitet.