

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Entrectinib (Neues Anwendungsgebiet: Solide Tumore,  
Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion,  
histologieunabhängig, > 1 Monat bis < 12 Jahre)

Vom 6. Februar 2025

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Entrectinib (Rozlytrek) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	8
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>9</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>9</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>10</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.....</b>	<b>14</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>17</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>17</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Entrectinib (Rozlytrek) wurde am 1. September 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 27. Juni 2024 hat Entrectinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. Juli 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Entrectinib mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit Neurothrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Entrectinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Entrectinib (Rozlytrek) gemäß Fachinformation**

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.02.2025):**

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat bis 12 Jahre mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Entrectinib als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Larotrectinib
- Best-Supportive-Care
- chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1., 2. und 3.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist neben Entrectinib explizit Larotrectinib zugelassen. Neben diesen beiden Wirkstoffen gibt es bislang keine weiteren spezifischen, für die Behandlung von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion zugelassenen Arzneimittel oder andere diesbezüglich spezifische Behandlungsoptionen.

Angesichts der vorliegenden Besonderheit eines Tumor-agnostischen Anwendungsgebietes könnten somit theoretisch sämtliche, unabhängig vom NTRK-Genfusionsstatus zur Behandlung von lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren zugelassene Arzneimittel oder nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.

Eine Recherche und Informationen über sämtliche zur Behandlung von soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel und weiteren Behandlungsoptionen erscheint nicht sinnvoll. Es wurde jedoch eine orientierende Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker durchgeführt.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie kommt zur Behandlung von NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren die chirurgische Resektion in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Entrectinib (Beschluss vom 18. Februar 2021)
  - Larotrectinib (Beschluss vom 2. April 2020)
- zu 4. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um ein tumoragnostisches (Histologie-unabhängiges) Anwendungsgebiet, in dem die Histologie bzw. Art der Tumorerkrankung nicht näher benannt wird.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Aus den vorliegenden Leitlinien für verschiedene Tumorentitäten und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie wird deutlich, dass für Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, für die keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen und die noch keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben, die Therapie mit einem NTRK-Inhibitor in Abhängigkeit von der Tumorentität eine mögliche Therapieoption darstellt. Zur Verfügung steht hierfür neben Entrectinib der weitere zugelassene Wirkstoff Larotrectinib.

Für Larotrectinib liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor (Beschluss vom 2. April 2020).

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Larotrectinib vorgelegt, jedoch ohne einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen. Somit ermöglichen die vorgelegten Nachweise keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Larotrectinib nicht belegt ist.

In den mündlichen Anhörungen der Nutzenbewertungsverfahren von Larotrectinib und Entrectinib (Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren; Beschluss vom 18. Februar 2021) wurde von den klinischen Experten ausgeführt, dass die NTRK-Inhibitoren nicht für alle Tumorentitäten generell gegenüber anderen Therapieoptionen wie einer chirurgischen Resektion bevorzugt würden. Hierbei kann es sich auch um eine chirurgische Resektion handeln, die wahrscheinlich zur einer Funktionseinschränkung oder einem entstellenden Resektionsergebnis führt, oder die eine Amputation von Extremitäten umfasst. Ferner wird ein Teil der Patientinnen und Patienten im Sinne einer Best-Supportive-Care behandelt.

Daher wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Larotrectinib, Best-Supportive-Care und chirurgischer Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist, bestimmt.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Redaktioneller Hinweis: 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.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Entrectinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Diesbezüglich wurde vom IQWiG bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools übereinstimmend mit den Angaben im Dossier ebenfalls keine relevante Studie identifiziert. Daten, die einen indirekten Vergleich von Entrectinib gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben, liegen ebenfalls nicht vor. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen zulassungsbegründenden Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-2 deskriptiv aus Transparenzgründen dar.

#### *STARTRK-NG*

Bei der Studie STARTRK-NG handelt es sich um eine noch laufende, nicht kontrollierte und offene Studie mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Geburt bis < 18 Jahre), die sich in eine Dosisescalations- und eine Expansionsphase gliedert. In die Expansionsphase wurden Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren oder primären Tumoren des zentralen Nervensystems mit oder ohne NTRK1/2/3- oder C-ros-Oncogene-1(ROS1)-Genfusion in verschiedenen Kohorten eingeschlossen. Es konnten Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren sowie Patientinnen und Patienten, bei denen eine chirurgische Tumoresektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität geführt hätte, an der Expansionsphase teilnehmen, wenn keine zufriedenstellende Therapieoption zur Verfügung stand.

In Kohorte B wurden Patientinnen und Patienten mit primären Tumoren des zentralen Nervensystems mit NTRK1/2/3- oder ROS1-Genfusion eingeschlossen, Kohorte D umfasste Patientinnen und Patienten mit extrakraniellen soliden Tumoren (inklusive Neuroblastome) mit NTRK1/2/3- oder ROS1-Genfusion.

Bis zum 16. Januar 2023 (Enrollment Cuf-off Date, EOCD) wurden insgesamt 34 Patientinnen und Patienten in die Kohorten B und D der Studie STARTRK-NG eingeschlossen. Alle

Patientinnen und Patienten in der Studie erhielten Entrectinib. Die Behandlung mit Entrectinib entsprach weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation.

#### *TAPISTRY*

Bei der Studie TAPISTRY handelt es sich um eine noch laufende, nicht kontrollierte, offene Plattformstudie im Umbrella-Design. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten oder nicht resezierbaren soliden Tumoren, bei denen eine spezifische onkogene Alteration oder eine hohe Tumormutationslast ( $\geq 13$  Mutationen pro Megabase) nachgewiesen wurde, eingeschlossen. Eine weitere Voraussetzung war eine Krankheitsprogression unter der vorherigen Behandlung oder eine zuvor unbehandelte Erkrankung ohne eine verfügbare akzeptable Therapieoption. Pädiatrische Patientinnen und Patienten konnten in Abhängigkeit von den Eigenschaften des eingesetzten Wirkstoffes und der Verfügbarkeit einer altersgerechten Formulierung und Dosierungsempfehlung eingeschlossen werden.

In Kohorte B (Patientinnen und Patienten ( $\geq 0$  Jahre) mit einer NTRK1/2/3-Genfusion) wurden bis zum 16. Januar 2023 (ECOD) insgesamt 10 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Alle Patientinnen und Patienten der Kohorte B haben Entrectinib erhalten. Die Behandlung mit Entrectinib entsprach weitestgehend den Vorgaben in der Fachinformation.

#### *STARTRK-2*

Bei der Studie STARTRK-2 handelt es sich um eine noch laufende, nicht kontrollierte, offene Studie.

Im Rahmen eines Basket-Designs wurden in der Studie erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor und einer NTRK1/2/3-, ROS1- oder anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-Genfusion eingeschlossen. Im Dossier gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass an der Studie zwar auch 2 pädiatrische Patientinnen und Patienten (dokumentiert als Protokollverletzung) teilgenommen haben, beide jedoch keine NTRK-Genfusion aufwiesen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer deskriptiv dargestellten zulassungsbegründenden Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-2 ermöglichen aufgrund des einarmigen Studiendesigns jeweils keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, nicht belegt ist.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Entrectinib.



Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat bis 12 Jahre mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion angewendet, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Larotrectinib, Best-Supportive-Care und einer chirurgischen Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist, bestimmt.

Bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde vom IQWiG übereinstimmend mit den Angaben im Dossier keine relevante Studie identifiziert. Die Ergebnisse der einarmigen zulassungsbegründenden Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-2 werden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier deskriptiv aus Transparenzgründen dargestellt.

Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib nicht belegt ist.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Angaben sind mit Unsicherheiten behaftet.

Die maßgeblichen Gründe hierfür sind die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die sich entweder im Jahr 2024 noch nicht im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden oder sich im Jahr 2024 im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden und im selben Jahr versterben beziehungsweise nach dem Jahr 2025 noch leben sowie unterschätzte Anteilswerte für NTRK-Genfusionen.

Ein weiterer Grund besteht in der fehlenden Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit solidem Tumor, die sich nicht in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden, bei denen jedoch eine Erkrankung vorliegt, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rozlytrek (Wirkstoff: Entrectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Entrectinib soll nur durch in der Therapie von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Entrectinib muss das Vorliegen einer NTRK-Genfusion in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

### Chirurgische Resektion:

Die Therapieentscheidung für eine chirurgische Resektion, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, für die aber gleichwohl im Einzelfall ein patientenindividueller klinischer Nutzen zu erwarten ist, ist von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Des Weiteren sind die konkret entstehenden Kosten bei Durchführung einer chirurgischen Resektion maßgeblich vom individuellen Einzelfall abhängig, u.a. von der Lokalisation des Tumors und dem Behandlungsziel. Aus diesem Grund hält es der G-BA nicht für zielführend beziehungsweise erachtet es nicht für sachgerecht konkrete Kosten für die chirurgische Resektion zu beziffern und stellt daher fest, dass die Therapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

### Behandlungsdauer:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Entrectinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Larotrectinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care <sup>2</sup>	patientenindividuell unterschiedlich			
Chirurgische Resektion	patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

Bei der Dosierung in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) der pädiatrischen Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 1 Monat wurde die durchschnittlichen Körpermaße aus der KiGGS-Studie<sup>3</sup> zugrunde gelegt. Die durchschnittliche Körpergröße der pädiatrischen Patientinnen ab einem Alter von 1 Monat beträgt 54,94 cm, das durchschnittliche Körpergewicht 4,2 kg. Die durchschnittliche Körpergröße der pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Monat beträgt 55,99 cm, das durchschnittliche Körpergewicht 4,49 kg. Hieraus berechnet sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 0,25 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>4</sup>.

Bei der Dosierung in Abhängigkeit von der KOF bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 12 Jahren wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße der 11- bis 12-Jährigen: 1,50 m, durchschnittliches Körpergewicht: 42,1 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,33 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>4</sup>.

Für Entrectinib entspricht die Untergrenze der angegebenen Spanne der in der Fachinformation empfohlenen Dosis bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Monat. Diese beträgt 250 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) Entrectinib einmal täglich. Dies erfolgt unter Verwendung von Kapseln, die als Suspension zum Einnehmen zubereitet werden und Dosisschritte von 10 mg ermöglichen, wobei die zu verabreichende Tagesdosis auf den nächstgelegenen 10-mg-Schritt auf- oder abzurunden ist. Bei einer empfohlenen Dosis von 250 mg/m<sup>2</sup> ergibt sich bei einer KOF von 0,25 m<sup>2</sup> eine zu

<sup>2</sup> Bei einem Vergleich von Entrectinib gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

<sup>3</sup> Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS), [www.rki.de](http://www.rki.de)

<sup>4</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

verabreichende Dosis von 62,5 mg, für die eine Suspension aus einer 100 mg-Kapsel zuzubereiten ist.

Für Entrectinib entspricht die Obergrenze der angegebenen Spanne der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung nach Körperoberfläche bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 12 Jahren. Diese beträgt 400 mg Entrectinib einmal täglich.

Die empfohlene Dosis für Larotrectinib bei Kindern und Jugendlichen beträgt 100 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich mit maximal 100 mg pro Dosis. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Monat ergibt sich bei einer KOF von 0,25 m<sup>2</sup> eine zu verabreichende Dosis von 25 mg.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Entrectinib	250 mg/m <sup>2</sup> = 62,5 mg bis 400 mg	60 mg bis 400 mg	1 x 100 mg bis 2 x 200 mg	365	365 x 100 mg bis 730 x 200 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Larotrectinib	100 mg/m <sup>2</sup> (max. 100 mg)	50 mg bis 200 mg	2 x 25 mg bis 2 x 100 mg	365	730 x 25 mg bis 730 x 100 mg
Best-Supportive-Care <sup>2</sup>	patientenindividuell unterschiedlich				
Chirurgische Resektion	patientenindividuell unterschiedlich				

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten

wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### Kosten der Arzneimittel:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Entrectinib 100 mg	30 HKP	976,04 €	2,00 €	53,41 €	920,63 €
Entrectinib 200 mg	90 HKP	5 669,16 €	2,00 €	320,47 €	5 346,69 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Larotrectinib 25 mg	56 HKP	1 394,20 €	2,00 €	76,57 €	1 315,63 €
Larotrectinib 100 mg	56 HKP	5 420,30 €	2,00 €	306,26 €	5 112,04 €
Abkürzung: HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2025

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

berücksichtigen.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

#### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten (älter als einen Monat bis 12 Jahre) mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt,



und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die außer Larotrectinib keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Entrectinib (Rozlytrek); Rozlytrek; Stand: Juni 2024

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juni 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 23. Juli 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Entrectinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Juli 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Entrectinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Oktober 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Dezember 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Januar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Dezember 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Dezember 2024; 14. Januar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Februar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken