



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. August 2025

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

**Repotrectinib
(solide Tumoren mit NTRK-Genfusion)**

veröffentlicht am 1. August 2025

Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1198

IQWiG Bericht Nr. 2060

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 bei soliden Tumoren mit *NTRK*-Genfusion. Repotrectinib ist zugelassen für die Therapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenen soliden Tumoren bei Pat. ab 12 Jahren, 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. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. 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 <i>NTRK</i> -Inhibitor	• Entrectinib • Larotrectinib • Best Supportive Care	nicht belegt	-	nicht belegt	-
nach Vortherapie mit einem <i>NTRK</i> -Inhibitor	• Best Supportive Care	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Pat. nach Vortherapie mit einem *NTRK*-Inhibitor entspricht nicht vollständig den aktuellen Empfehlungen. Nach einer gezielten Therapie von *NTRK*-Genfusionen stehen ggf. weitere Optionen in Abhängigkeit vom Nachweis biologischer Parameter sowie nicht molekular stratifizierte Therapieoptionen zur Verfügung.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Repotrectinib ist TRIDENT-1, eine offene, multizentrische Phase II-Studie.
- Repotrectinib führte bei nicht vorbehandelten Pat. zu einer Remissionsrate bei 60,0%, einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 30,3 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 55,5 Monaten. Die Ansprechraten bei Pat. mit ZNS-Metastasen lag bei 66,7%.
- Die Abbruchrate aufgrund von schweren unerwünschten Ereignissen lag bei 14,0% bei nicht-vorbehandelten und bei 6% bei vorbehandelten Pat.
- Der Bericht des IQWiG konzentriert sich auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT.

Repotrectinib ist ein weiterer, hochwirksamer TKI bei fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit Nachweis einer *NTRK*-Genfusion. Die dokumentierte Wirksamkeit nach Vortherapie mit einem *NTRK*-Inhibitor etabliert Repotrectinib als neuartige zielgerichtete Therapiestrategie in dieser Situation. Eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber den bereits zugelassenen TKI Entrectinib oder Larotrectinib ist aufgrund fehlender direkter Vergleiche nicht möglich.

2. Einleitung

Die *NTRK*-Genfamilie umfasst *NTRK1*, *NTRK2* und *NTRK3*, die für die Rezeptoren TRK-A, TRK-B und TRK-C kodieren. Diese Rezeptoren verfügen über extrazelluläre Ligandenbindungs-, Transmembran- und intrazelluläre Kinasedomänen. Die Liganden-Rezeptor-Bindung aktiviert eine Signalkaskade, die u. a. für Zellproliferation und -differenzierung unerlässlich ist.

3. Stand des Wissens

NTRK-Fusionen entstehen durch chromosomale Gen-Umlagerungen zwischen der C-terminalen Domäne von *NTRK1*, *NTRK2* oder *NTRK3* und der 5'-Region eines Partnergens. Bisher wurden >25 Fusionspartner identifiziert. Die Gen-Umlagerungen führen zu einer unkontrollierten, ligandenunabhängigen Aktivierung des TRK-Signalwegs. Insgesamt sind *NTRK*-Fusionen selten und treten bei unterschiedlichen Malignomen auf. In einer größeren Studie an 25.792 Patientenproben lag die Prävalenz bei 1,6% [1]. Die Nachweisrate sank auf 0,2%, wenn die Analyse alle 168.423 Proben aus der Project GENIE-Datenbank umfasste und nicht auf Proben beschränkt war, die auf strukturelle Varianten untersucht worden waren. Bei einigen seltenen Krebsarten liegt die Häufigkeit viel höher, mit spezifischen *NTRK*-Fusionen [2]. Beispielhaft ist das sekretorische Mammakarzinom mit einer Prävalenzrate von über 95 %.

Bisher zugelassen bei Nachweis von *NTRK*-Genfusionen wurden die TKI Entrectinib und Larotrectinib mit Remissionsraten von >60%. Die Remissionen sind nachhaltig. 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 Nachweis von *NTRK*-Genfusionen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Repotrectinib bei soliden Tumoren mit Nachweis von *NTRK*-Genfusionen

Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
TRIDENT-1 [3], Dossier	TKI-naiv	-	Repotrectinib	57	60,0	30,3	55,5
	TKI-vorbehandelt	-	Repotrectinib	83	48,5	7,4	18,5

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 nach Vortherapie mit *NTRK*-Inhibitoren entspricht nicht vollständig den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Standard nach Einsatz eines gezielt wirksamen TKI ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Nach einer gezielten Therapie von *NTRK*-Genfusionen stehen neben Best Supportive Care ggf. weitere Optionen in Abhängigkeit vom Nachweis biologischer Parameter sowie nicht molekular stratifizierte Therapieoptionen zur Verfügung.

4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie TRIDENT-1, eine offene, multizentrische Basket-Studie. Der letzte Datenschnitt für das Dossier erfolgte im Oktober 2023, ein weiterer Datenschnitt war für den September 2024 geplant.

Das Spektrum der eingeschlossenen Malignome war sehr vielfältig und umfasste (in absteigender Häufigkeit): NSCLC, Schilddrüsenkarzinom, Speicheldrüsenkarzinom, Weichgewebssarkom, kolorektales

Karzinom, Mammakarzinom, Karzinome im Kopf- und Halsbereich, Cholangiokarzinom, Ösophaguskarzinom, Glioblastom, Pankreaskarzinom, Peripherer Nervenscheidentumor, Prostatakarzinom, Zervixkarzinom, Mukoepidermoidkarzinom, Neuroendokriner Tumor, CUP und Zervixkarzinom.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit soliden Tumoren und Nachweis einer *NTRK*-Genfusion. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 55,6 Monaten für TKI-naive und bei 18,6 Monaten für TKI-vorbehandelte Pat.

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 30,3 Monaten, bei vorbehandelten Pat. bei 7,4 Monaten.

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Basket-Studie. Die Ansprechrate lag bei den TKI-naiven Pat. bei 60,0%. Die intrakranielle Ansprechrate lag bei den TKI-naiven Pat. bei 66,7%.

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. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 61,4% für TKI-naive und bei 54,2% bei TKI-vorbehandelten Pat.

Die Therapieabbruchrate lag bei 14,0% bei TKI-naiven und bei 6,0% bei TKI-vorbehandelten Pat.

Das Nebenwirkungsspektrum entsprach den Daten bei Pat. mit ROS1 positivem NSCLC.

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. Kombinationstherapie

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

6. Diskussion

Voraussetzung für den Einsatz eines *NTRK*-Inhibitors ist der Nachweis einer *NTRK*-Genfusion. Die Durchführung der molekularbiologischen Analysen muss in die weiteren Schritte der Diagnostik integriert sein. Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften hatten Anfang 2019 in einem Positionspapier die verschiedenen Schritte eines integrativen Ansatzes molekularer Diagnostik beschrieben und

Anfang 2020 auf das Vorgehen in Bezug auf *NTRK*-Genfusionen angepasst [4, 5]. Inzwischen wurden auch die gesetzlichen Rahmenbedingungen geschaffen.

NTRK-Genfusionen sind selten. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen fehlt entsprechend bisher ein Vergleich der Wirksamkeit von Repotrectinib unter Berücksichtigung von weiteren, prognostischen Parametern wie spezifische *NTRK*-Genfusionen, Lokalisation des Primärtumors und der Metastasen, Histologie und weitere genetische Aberrationen.

Repotrectinib ist ein weiterer, hochwirksamer TKI bei fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit Nachweis einer *NTRK*-Genfusion. Die Wirksamkeit von Repotrectinib nach vorherigem Einsatz von *NTRK*-Inhibitoren dokumentiert einen neuen Therapiemechanismus, der für diese Patientinnen und Patienten eine neue zielgerichtete Therapieoption eröffnet. Eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber den bereits zugelassenen TKI ist aufgrund fehlender direkter Vergleiche nicht möglich.

7. Literatur

1. Gouda MA, Nelson BE, Buschhorn L, Wahida A, Subbiah V. Tumor-agnostic precision medicine from the AACR GENIE database: clinical implications. Clin Cancer Res 2023;29:2753-2760. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-0090
2. [Präzisionsonkologie — Onkopedia](#)
3. Ventelou L, Vignot S: Repotrectinib in advanced cancers with *NTRK* fusion after progression or not on a first TRK inhibitor. Bull Cancer _S0007-4551(25)00231-0. DOI: [10.1016/j.bulcan.2025.03.008](#)
4. Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie: zielgerichtet – qualitätsgesichert – integriert, Januar 2019. Positionspapier von DGHO, DEGRO (Radioonkologie), DGGG (Gynäkologie), DGP (Pathologie), DGP (Pneumologie), DGS (Senologie), DGU (Urologie), DGVS (Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen), und DKG (Krebsgesellschaft). <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/molekulare-diagnostik/molekulare-diagnostik-positionspapier-2019-1.pdf>
5. Gouda MA, Thein KZ, Hong DS: Tissue-Agnostic Targeting of Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase Fusions: Current Approvals and Future Directions. Cancers 16:3395, 2024. DOI: [10.3390/cancers16193395](#)
6. Gouda MA, Nelson BE, Buschhorn L, Wahida A, Subbiah V. Tumor-agnostic precision medicine from the AACR GENIE database: clinical implications. Clin Cancer Res 2023;29:2753-2760. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-0090

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Damian Rieke (Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie; Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin) erarbeitet.