

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)

Capmatinib (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC))

Vom 2. Februar 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Capmatinib (Tabrecta) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
2.4	Therapiekosten.....	16
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Capmatinib eingesetzt werden können	26
3.	Bürokratiekostenermittlung	27
4.	Verfahrensablauf.....	27

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Capmatinib ist der 15. August 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 12. August 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA (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 Capmatinib 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Capmatinib 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 Capmatinib (Tabrecta) gemäß Fachinformation

Tabrecta als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.02.2023):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen)-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Capmatinib als Monotherapie:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen)-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Capmatinib als Monotherapie:

- Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)

oder

- Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

oder

- Nivolumab

oder

- Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 1\%$)

oder

- Atezolizumab

oder

- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)

c) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen)-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Capmatinib als Monotherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von:

- Afatinib,
- Pemetrexed,
- Erlotinib,
- Docetaxel,
- Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab,
- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und
- Vinorelbin.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC die Wirkstoffe Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin; Alectinib, Amivantamab, Brigatinib, Cemiplimab, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Lorlatinib, Nintedanib, Osimertinib, Pralsetinib, Sotorasib, Selpercatinib, Tepotinib, Trametinib; Atezolizumab, Bevacizumab, Durvalumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab zur Verfügung.

Neben Tepotinib und Capmatinib existieren derzeit keine weiteren spezifisch zur Behandlung eines NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, zugelassenen Arzneimitteltherapien.

- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht.
- zu 3. Für das fortgeschrittene NSCLC liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Afatinib, Alectinib, Amivantamab, Atezolizumab, Brigatinib, Cemiplimab, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dacomitinib, Durvalumab, Lorlatinib, Necitumumab, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Pembrolizumab, Ramucirumab, Pralsetinib, Sotorasib, Selpercatinib, Tepotinib und Trametinib vor.

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Es wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt davon ausgegangen, dass für die Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Capmatinib keine andere molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, Exon-20, KRAS G12C, NTRK, RET oder ROS1) in Betracht kommt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass die Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Es ist festzustellen, dass für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit MET-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14- (METex14-)Skipping-Veränderungen in Bezug auf eine MET-Überexpression keine höherwertige Evidenz vorliegt. Bislang existieren, neben Tepotinib und Capmatinib, keine weiteren spezifisch zur Behandlung eines NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skiping führen, zugelassenen Arzneimitteltherapien. Für die recht neue Therapieoption Tepotinib wurde in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 01. September 2022). Für keine der hier vorliegenden Patientengruppen wurden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Für den vorliegenden Beschluss wird Tepotinib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Daher kommen für die vorliegende Behandlungssituation grundsätzlich jene Therapieoptionen in Betracht, die unabhängig von einer MET-Veränderung angewandt werden.

In der Zweitlinienbehandlung wird in Abhängigkeit der Erstlinientherapie zwischen a) Erwachsenen mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Monotherapie-Vorbehandlung, b) Erwachsenen mit einer zytotoxischen Chemotherapie-Vorbehandlung und c) nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie als Vorbehandlung unterschieden.

a) Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie

In den Leitlinien, deren Empfehlungen die Erstlinientherapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitor (ICI) bereits umfassen, wird für diese Patientengruppe in der 2. Linie ebenfalls

eine zytotoxische Chemotherapie empfohlen, wobei insgesamt der platinhaltigen Chemotherapie der höchste Stellenwert beigemessen wird. Diesbezüglich stellt die platinbasierte (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) den bisherigen und aktuellen Therapiestandard dar. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass eine Kombination im therapeutischen Nutzen eindeutig unter- bzw. überlegen ist.

Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch im „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten orientieren sollte; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.

Die Carboplatin-Kombination mit nab-Paclitaxel ist für die Behandlung des NSCLC zugelassen und wird in den Leitlinien ebenfalls empfohlen.

Die Frage, inwieweit eine platinbasierte Kombinationschemotherapie auch bei Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance Status 2 in Betracht gezogen werden sollte, wird in den vorliegenden Leitlinien nicht eindeutig beantwortet. Insbesondere für Patientinnen und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist jedoch das Toxizitätsprofil einer platinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Alternativ kommt für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance Status 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der platinbasierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.

Hinsichtlich der zugelassenen Anwendungsgebiete von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel wird die Anwendung eines PD-1/ PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie in Bezug auf die Zulassung der Arzneimittel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.

In der Gesamtschau werden vom G-BA für diese Patientengruppe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.

b) Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie

Für Patientinnen und Patienten mit NSCLC, bei denen nach einer Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz mit den zytotoxischen Chemotherapeutika Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib sowie den ICI Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab, mehrere Therapieoptionen, teilweise nur unter bestimmten Voraussetzungen, zur Verfügung.

Mit Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, liegen zwei etablierte Chemotherapeutika für die Zweitlinien-Chemotherapie vor, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist. Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib, die bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt ist, wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015). In den Leitlinien wird Docetaxel in Kombination mit Nintedanib neben den anderen Chemotherapie-Optionen empfohlen, jedoch gegenüber diesen nicht regelhaft präferiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien werden Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, sowie Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, vorbehaltlich der Tumorphistologie und des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils, als therapeutisch vergleichbar angesehen.

Für Nivolumab zur Behandlung von Erwachsenen nach vorheriger Chemotherapie und mit plattenepithelialer Tumorphistologie wurde in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 4. Februar 2016). Für Nivolumab zur Behandlung von Erwachsenen nach vorheriger Chemotherapie und mit nicht-plattenepithelialer Tumorphistologie wurde in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 20. Oktober 2016).

Für Pembrolizumab sowie Atezolizumab, eingesetzt nach vorheriger Chemotherapie, wurde in der Nutzenbewertung jeweils gegenüber Docetaxel ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2017, Atezolizumab: Beschluss vom 16. März 2018). Dabei ist Pembrolizumab laut Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 1\%$) angezeigt.

Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab führen jeweils im Vergleich mit Docetaxel zu einer signifikanten Verlängerung im Gesamtüberleben und zudem zu einer bedeutsamen Verringerung von Nebenwirkungen. Dementsprechend werden in den Leitlinien die Immuncheckpoint-Inhibitoren gegenüber den zytotoxischen Chemotherapeutika regelhaft präferiert. Allerdings stellen PD-L1 negative Tumoren eine grundsätzliche Ausnahme dar. In diesen Fällen geht aus den Leitlinien überwiegend keine Empfehlung für eine regelhafte Präferenz der Immuncheckpoint-Inhibitoren gegenüber der zytotoxischen Chemotherapie hervor. Daher werden bei PD-L1 negativen Tumoren auch alternativ zytotoxische Chemotherapeutika als zweckmäßige Vergleichstherapie zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren bestimmt.

Für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016). Ebenfalls zeigte sich in der Nutzenbewertung von Afatinib gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 20. Oktober 2016). Unter Berücksichtigung dessen, dass in der vorliegenden Indikation nutzenbewertete Arzneimitteltherapien mit einem Zusatznutzen vorhanden sind, werden die Behandlungsoptionen Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel sowie Afatinib, für die jeweils kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte, nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

In der Gesamtschau werden vom G-BA für diese Patientengruppe Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.

c) Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie

Von der im vorliegenden Fall adressierten Therapiesituation können Patientinnen und Patienten umfasst sein, die entweder im Rahmen einer Erstlinientherapie bereits eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie erhalten haben oder eine platinhaltige Chemotherapie und eine PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie sequentiell in Erst- und Zweitlinie erhalten haben (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).

Für die erstgenannte Option der platinhaltigen Chemotherapie in Kombination mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie gilt, dass es sich dabei um eine recht neue Behandlungsoption des fortgeschrittenen und metastasierten NSCLC handelt. Sowohl für die Therapiesituation nach platinhaltiger Chemotherapie in Kombination mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie als auch für die weitere Behandlung nach sequentieller Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie in Erst- und Zweitlinie liegt keine höherwertige Evidenz auf Basis klinischer Studien vor.

Für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt gemäß Leitlinien eine antineoplastische Folgetherapie infrage unter Berücksichtigung der Vortherapie und Tumorphistologie, wobei als Therapieoptionen Docetaxel, Pemetrexed, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab oder Nintedanib, Erlotinib und Afatinib genannt werden.

Die Empfehlung einer weiteren Therapie mit einem (anderen) PD-1/PD-L1-Antikörper geht aus der vorliegenden Evidenz dabei nicht hervor.

Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib, die bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt ist, wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015).

Für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016). Für Afatinib zur Behandlung von Erwachsenen mit Plattenepithel-Histologie zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 20. Oktober 2016). Hinsichtlich der vorgenannten Nutzenbewertungen ist allerdings zu beachten, dass diesen die Therapiesituation einer Zweitlinientherapie nach vorausgegangener platinhaltiger Chemotherapie und somit eine von der vorliegenden Therapiesituation in Bezug auf die Vortherapie abweichende Indikation zugrunde lag.

Insgesamt wird vom G-BA in Anbetracht der für die vorliegende Therapiesituation limitierten Evidenz als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib sowie Vinorelbin bestimmt.

Die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine Auswahl verschiedener Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, die nach Zulassungsstatus der Arzneimittel und den Empfehlungen in den Leitlinien für das vorliegende Anwendungsgebiet in Betracht kommen.

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 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Capmatinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen)-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen)-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen)-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis:

Studie GEOMETRY mono-1

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Capmatinib zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit METex14-Skipping-Veränderung, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der noch laufenden offenen, nicht-kontrollierten, multizentrische Phase II Kohortenstudie GEOMETRY mono-1 vor.

Die Studie wird seit Juni 2015 in insgesamt 152 Zentren in Europa, Asien sowie Nord-, Mittel- und Südamerika durchgeführt

In die Studie wurden insgesamt 373 Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV) NSCLC mit METex14-Skipping-Mutation oder MET-Amplifikation in der Erst- oder höheren Therapielinie eingeschlossen. Zu Studienbeginn mussten die Patientinnen und Patienten in einem guten Allgemeinzustand sein – entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 – und die Tumore mussten den Wildtyp-Status des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) (für Exon-19-Deletionen und Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen) und einen negativen anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Translokations-Status aufweisen.

Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS), die neurologisch instabil waren oder in den letzten 2 Wochen vor Studienbeginn eine zunehmende Dosis von Steroiden zur Behandlung von ZNS-Symptomen erhielten, wurden ausgeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend der vorliegenden MET-Alteration sowie abhängig möglicher Vortherapien (keine, 1 oder 2 Antitumorthérapie(n)) im fortgeschrittenen Krankheitsstadium in insgesamt 7 Kohorten eingeteilt; von diesen 7 Kohorten wurden 2 in Subkohorten a und b aufgeteilt.

Die objektive Ansprechrates, bewertet durch ein verblindetes unabhängiges Reviewkomitee (BRIC), stellt den primären Endpunkt der Studie dar. Das Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse sind weitere patientenrelevante Endpunkte (UEs).

Studie RECAP

Bei der Studie RECAP handelt es sich um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, bestehend aus patientenindividuellen Daten zu Capmatinib aus der prospektiven Kohortenstudie GEOMETRY mono-1 und patientenindividuellen Daten aus der Datenbank des Nationalen Netzwerks Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM) zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten in der Erst- und Zweitlinie eingeschlossen; für die vorliegende Nutzenbewertung ist jedoch ausschließlich die Patientenpopulation in der Zweitlinie relevant.

Ein Studienprotokoll sowie ein statistischer Analyseplan wurden vom pharmazeutischen Unternehmer verfasst, es existiert jedoch kein Eintrag in einem Studienregister.

Folgende Endpunkte wurden bei diesem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien erhoben: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtansprechrates, Zeit bis zur Progression im zentralen Nervensystem (ZNS), Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE), ungeplante oder verlängerte Hospitalisierung, ungeplante oder verlängerte Hospitalisierung oder Tod. Aufgrund fehlender geeigneter Registerdaten können aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers die Angaben zu Nebenwirkungen nicht beurteilt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse des Datenschnitts 8 vom 30.08.2021 aus der Studie GEOMETRY mono-1 für 81 Patientinnen und Patienten der Kohorte 4 und einer Teilmenge aus Kohorte 6 (Patientinnen und Patienten mit METex14-Skipping-Mutation in der Zweit- oder höheren Therapielinien) auf Interventionsseite vor.

Auf der Vergleichsseite entnimmt der pharmazeutische Unternehmer für seine Hauptanalyse Daten für 21 erwachsene Patientinnen und Patienten (ECOG-PS $\leq$ 1, EGFR-Wildtyp und ALK-negativ, keine symptomatischen ZNS-Metastasen) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit METex14-Skipping-Mutation aus retrospektiven Patientenakten aus der nNGM-Datenbank. Die Diagnosestellung dieser Patientinnen und Patienten, die bereits 1 Vortherapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Antikörper, eine zytotoxische Chemotherapie oder einem PD-1- oder PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie im fortgeschrittenen Krankheitsstadium erhalten haben, erfolgte zwischen 2018 und 2020 an einem der teilnehmenden nNGM-Zentren.

Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien ausschließlich für Patientinnen und Patienten in der Therapie der Zweitlinie vor. Es wurden keine Vergleichsdaten für die Therapie der Dritt- und höheren Linie(n) vorgelegt. Gemäß der benannten Patientenpopulationen nimmt der pharmazeutische Unternehmer eine Unterteilung der Zweitlinienbehandlung vor und fasst diese Patientinnen und Patienten darüber hinaus in einer Pool-Population zusammen.

Für diese Pool-Population 1 führt der pharmazeutische Unternehmer ein Propensity-Score-Verfahren durch und legt für die oben genannten Endpunkte Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer für die genannten Endpunkte für die Teilpopulationen Vergleiche der einzelnen Arme aus den beiden Quellen ohne Adjustierung mittels Propensity Score Verfahren vor.

Zur Abbildung der deutschen Versorgungsrealität und zur Berücksichtigung einer größeren Patientenzahl (n = 46), legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich eine präspezifizierte Sensitivitätsanalyse „Capmatinib vs. Standard of Care (SoC)“ der Studie RECAP vor. Hierdurch schließt der pharmazeutische Unternehmer nach eigener Aussage alle in den nNGM-Zentren verabreichten Therapien unter Berücksichtigung der Vortherapien gemäß der Patientenpopulationen ein.

Zum Endpunkt ZNS-Progression

Der Endpunkt ZNS-Progression wurde für die Studie RECAP reoperationalisiert, da dieser in der Studie GEOMETRY mono-1 nicht präspezifiziert war. Der Endpunkt war operationalisiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum ersten radiologisch dokumentierten Nachweis von Hirnmetastasen.

Für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie als Erstlinie erhalten haben, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in dem vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Brückenkomparator. In diese Auswertung gingen ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein.

Im Interventionsarm wurde der Endpunkt ZNS-Progression im Rahmen der Studie GEOMETRY-mono-1 nur bis zur mittels BIRC bestätigten Krankheitsprogression erhoben. Auf Basis des Studienprotokolls der Studie RECAP sowie der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Kaplan-Meier-Kurven zu PFS und ZNS-Progression ist im Vergleichsarm davon auszugehen, dass Ereignisse für den Endpunkt ZNS-Progression über den gesamten Beobachtungszeitraum – auch nach einer Progression der Erkrankung außerhalb des ZNS – erfasst wurden.

Gemäß Studienprotokoll der Studie GEOMETRY mono-1 (Interventionsarm) wurden zu Studienbeginn bei Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen weitere Hirn-Scans nur bei auf Hirnmetastasen hindeutenden Symptomen durchgeführt. Aufgrund dieser aktuellen Empfehlungen ist davon auszugehen, dass auch aufseiten des Vergleichsarms (nNGM-Zentren) bei Patientinnen und Patienten ein Hirn-Scan nur bei auf Hirnmetastasen hindeutenden Symptomen durchgeführt wurde.

Es wurden allerdings nur Patientinnen und Patienten zur Auswertung herangezogen, die zu Beginn der Studie keine Hirnmetastasen hatten. Die symptombezogene Progression, welche eine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik berücksichtigt, ist jedoch grundsätzlich auch bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn für diesen Endpunkt relevant.

Durch die Vorgaben in der Studie GEOMETRY mono-1 sind Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen im Interventionsarm zudem ausgeschlossen. Auf der Vergleichsseite hingegen ist nicht auszuschließen, dass auch Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen, die bis zum Behandlungsbeginn nicht detektiert wurden, in die Auswertung eingegangen sind. Im Versorgungsalltag – und somit auch in den nNGM-Zentren – wird zu Behandlungsbeginn nicht regelhaft ein Hirn-Scan durchgeführt.

Zudem beruht die Beurteilung eines ZNS-Progresses ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und berücksichtigt keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik, wodurch diese Operationalisierung des Endpunkts (bezogen auf Patientinnen und Patienten mit bekannten Hirnmetastasen) nicht unmittelbar patientenrelevant ist.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse zum Endpunkt ZNS-Progression, unabhängig von dessen Patientenrelevanz, im vorliegenden Fall nicht interpretierbar.

Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Capmatinib liegen die Ergebnisse aus der noch laufenden, offenen, nicht kontrollierten Phase II Kohortenstudie GEOMETRY mono-1 vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte deskriptive Betrachtung der Ergebnisse aus der Studie GEOMETRY mono-1 sind allein nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Capmatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Mit der Studie RECAP legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, in welchem patientenindividuelle Daten zu Capmatinib aus der prospektiven Kohortenstudie GEOMETRY mono-1 und patientenindividuellen Daten aus der Datenbank des Nationalen Netzwerks Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenübergestellt werden.

Die auf der Pool-Population 1 basierenden Vergleiche sind, unabhängig von der Auswahl der vom pharmazeutischen Unternehmer benannten Confounder und des verwendeten Propensity-Score-Verfahrens, nicht geeignet, die Studienpopulation gemäß der vorliegend bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu betrachten. Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen sind ebenfalls nicht für einen Vergleich von Capmatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da 54 % der Patientinnen und Patienten, die in die Sensitivitätsanalyse eingingen, keine der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende Behandlung erhielten.

Insgesamt zeigen die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien, außer bei dem Endpunkt ZNS-Progression für die Teilpopulation d des pharmazeutischen Unternehmers (Patientengruppe b), keine statistisch signifikanten Effekte in den einzelnen Endpunkten. Aufgrund des systematisch verkürzten Beobachtungszeitraums im Interventionsarm sind die Ergebnisse zu dem Endpunkt ZNS-Progression jedoch nicht für einen Vergleich einzelner Arme geeignet.

Es liegen daher keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Capmatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen für alle 3 Patientengruppen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tabrecta mit dem Wirkstoff Capmatinib.

Der Wirkstoff Capmatinib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 3 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt (gekürzte Fassung):

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen)-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine platinbasierte (Cisplatin/Carboplatin) Chemotherapie. Für Erwachsene mit einem ECOG-Performance-Status 2 kann alternativ auch eine Monochemotherapie in Betracht kommen.

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen)-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene Chemotherapien ohne Platin (Cisplatin/Carboplatin) sowie die Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie.

- c) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen)-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere Wirkstoffe als Monotherapie sowie in Kombinationstherapien, die für eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie zur Auswahl stehen.

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der nicht kontrollierten Studie GEOMETRY mono-1 sowie im Rahmen der Studie RECAP Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Da beide Studien insgesamt nicht für

einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind, ist ein Zusatznutzen von Capmatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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).

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Lungenkarzinom zu ermöglichen, wird für die vorliegende Berechnung die vom Robert Koch-Institut prognostizierte Inzidenz für das 2022 59 700 Patientinnen und Patienten herangezogen².

Dies liegt höher als die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Anzahl von 58 368 Patientinnen und Patienten.

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird die prognostizierte Inzidenz für 2022 (59 700 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 %³ (43 939 bis 49 909 Patientinnen und Patienten).
2. Davon befinden sich 51,8 % bis 61,6 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IV bei Erstdiagnose (22 761 bis 30 744 Patientinnen und Patienten). Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Stadium I und IIA, die im Jahr 2021 in Stadium IV progredieren beträgt 5 866 bis 8 364 Patientinnen und Patienten. In der Summe beträgt die Anzahl 28 627 bis 39 108 Patientinnen und Patienten im Tumorstadium IIIB und IV.
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 % der Fälle durchgeführt (22 014 bis 37 583 Patientinnen und Patienten).
4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit METex14-Skipping Veränderung liegt bei 2,7 %⁴ (594 bis 1 015 Patientinnen und Patienten).
5. Davon haben als Erstlinienbehandlung
 - 5a. 14,3 % (85 bis 145 Patientinnen und Patienten) eine Monotherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper erhalten,
 - 5b. 10,7 % (64 bis 109 Patientinnen und Patienten) eine Chemotherapie erhalten oder
 - 5c. 75 % (446 bis 761 Patientinnen und Patienten) einen PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie.

² Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021

³ Nutzenbewertungsverfahren D-828 Atezolizumab; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/849/>

⁴ Nutzenbewertungsverfahren D-781 Tepotinib; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/807/>

6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 88,3 % ergeben sich aus Schritt 5a-c 525 bis 896 Patientinnen und Patienten nach einer vorangegangenen Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und / oder einer Chemotherapie, davon

6a. 75 bis 128 Patientinnen und Patienten mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Erstlinienbehandlung (Patientenpopulation a),

6b. 56 bis 95 Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie als Erstlinienbehandlung (Patientenpopulation b) und

6c. 394 bis 672 Patientinnen und Patienten mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und platinhaltiger Chemotherapie als Erstlinienbehandlung

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

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 Tabrecta (Wirkstoff: Capmatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tabrecta-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Capmatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

METex14-Skipping Testung

Vor Beginn der Behandlung mit Capmatinib muss das Vorliegen von METex14-Skipping-Veränderungen mit einer validierten Testmethode bestätigt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2023).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Capmatinib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)⁵</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)⁵</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin⁶</i>				
Gemcitabin	an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	3	39
Vinorelbin	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Patientenpopulation b)				
<i>Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)</i>				

⁵ außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie

⁶ nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Pemetrexed</i> ⁷				
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Nivolumab</i>				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
<i>Pembrolizumab</i> ⁸				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
<i>Atezolizumab</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib</i> ⁹				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Nintedanib	2 x an Tag 2-21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	20	348
Patientenpopulation c)				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin				
<i>Afatinib</i>				
Afatinib	1x täglich	365	1	365
<i>Pemetrexed</i>				
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Erlotinib</i>				
Erlotinib	1x täglich	365	1	365
<i>Docetaxel</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

⁷ nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie

⁸ nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 1\%$

⁹ nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Ramucirumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib⁹</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Nintedanib	2 x an Tag 2-21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	20	348
<i>Vinorelbin</i>				
Vinorelbin	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Verbrauch:

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.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

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/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹⁰.

Cisplatin wird je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/m², in Kombination mit Docetaxel, Pemetrexed und Pembrolizumab 75 mg/m² und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m².

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m²

¹⁰ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 abgestellt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Capmatinib	400 mg	800 mg	4 x 200 mg	365	1460 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)⁵</i>					
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
	80 mg/m ² = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m ² = 2375 mg	2 375 mg	1 x 2 000 mg + 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2 000 mg + 69,6 x 200 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 + 1 x 150 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg - 30 mg/m ² = 57 mg	47,5 mg - 57 mg	1 x 50 mg - 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg - 34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)⁵</i>					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 450 mg + 1 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 17,4 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m ² = 2375 mg	2 375 mg	1 x 2 000 mg + 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2 000 mg + 69,6 x 200 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 + 1 x 150 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg - 30 mg/m ² = 57 mg	47,5 mg - 57 mg	1 x 50 mg - 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg - 34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 450 mg + 1 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 17,4 x 50 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin⁶</i>					
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 900 mg	1 900 mg	1 x 2 000 mg	39	39 x 2 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg - 30 mg/mg ² = 57 mg	47,5 mg - 57 mg	1 x 50 mg - 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg - 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg
Patientenpopulation b)					
<i>Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
<i>Pemetrexed⁴</i>					
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
<i>Nivolumab</i>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Pembrolizumab⁵</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
<i>Atezolizumab</i>					
Atezolizumab	1 200 mg	1 200 mg	1 x 1 200 mg	17,4	17,4 x 1 200 mg
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib⁹</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Nintedanib	200 mg	400 mg	4 x 100 mg	348	1 392 x 100 mg
Patientenpopulation c)					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin.					
<i>Afatinib</i>					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365	365 x 40 mg
<i>Pemetrexed</i>					
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
<i>Erlotinib</i>					
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
<i>Docetaxel</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
<i>Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Ramucirumab	10 mg/kg = 770 mg	770 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	17,4	17,4 x 500 mg + 52,2 x 100 mg
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib⁹</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Nintedanib	200 mg	400 mg	4 x 100 mg	348	1 392 x 100 mg
<i>Vinorelbin</i>					
Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg - 30 mg/m ² = 57 mg	47,5 mg - 57 mg	1 x 50 mg - 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg - 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg

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.

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug ge- setzlich vor- geschriebe- ner Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Capmatinib 200 mg	120 FTA	10 540,69 €	1,77 €	1 026,33 €	9 512,59 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 1 200 mg	1 IFK	4 319,46 €	1,77 €	417,25 €	3 900,44 €
Afatinib 40 mg	28 FTA	2 515,23 €	1,77 €	240,61 €	2 272,85 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,21 €	1,77 €	10,29 €	216,15 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,63 €	1,77 €	1,11 €	31,75 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,67 €	1,77 €	1,73 €	44,17 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,49 €	1,77 €	0,30 €	15,42 €
Docetaxel 80 mg	1 IFK	415,86 €	1,77 €	19,20 €	394,89 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Erlotinib 150 mg ¹¹	30 FTA	880,24 €	1,77 €	68,73 €	809,74 €
Gemcitabin 200 mg	1 IFK	28,81 €	1,77 €	0,83 €	26,21 €
Gemcitabin 2 000 mg	1 IFK	194,20 €	1,77 €	8,68 €	183,75 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,33 €	1,77 €	52,91 €	374,65 €
Nintedanib 100 mg	120 WKA	2 761,26 €	1,77 €	110,29 €	2 649,20 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,93 €	1,77 €	145,81 €	1 399,35 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,43 €	1,77 €	13,20 €	274,46 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,94 €	1,77 €	19,82 €	407,35 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,79 €	1,77 €	285,60 €	2 687,42 €
Pemetrexed 500 mg	1 PKI	1 124,90 €	1,77 €	52,85 €	1 070,28 €
Ramucirumab 100 mg	1 IFK	441,14 €	1,77 €	40,80 €	398,57 €
Ramucirumab 500 mg	1 IFK	2 141,31 €	1,77 €	204,00 €	1 935,54 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	41,63 €	1,77 €	3,84 €	36,02 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	156,68 €	1,77 €	18,40 €	136,51 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat, PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2023

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.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

¹¹ Festbetrag

In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

Art der Leistung	Kosten/ Packung (Apo- theken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Ab- zug ge- setzlich vorge- schriebe- ner Rabatte	Kosten/ Leis- tung	Be- hand- lungs- tage/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel Capmatinib							
Nicht zutreffend							
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
<i>Cisplatin</i>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag, 10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	9,11 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag, 10 x 500 ml INF/ 10 x 1 000 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €	15,12 €	17,4	263,11 € -
	35,74 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	9,77 €	17,4	170,07 €
<i>Paclitaxel</i>							
Dexamethason 20 mg ¹¹ , 50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €	4,68 €	17,4	40,74 €
Dimetinden i.v. 1 ml/10 kg, 5 x 4 mg ILO	23,67 €	1,77 €	5,81 €	16,09 €	6,44 €	17,4	111,99 €
Cimetidin 300 mg i.v., 10 IFK x 200 mg	19,77 €	1,77 €	0,40 €	17,60 €	3,52 €	17,4	61,25 €
<i>Pemetrexed</i>							
Dexamethason 2 x 4 mg ^{11, 12} , 100 TAB	79,50 €	1,77 €	5,40 €	72,33 €	1,45 €	52,2	75,51 €
Folsäure	16,89 €	0,84 €	2,52 €	13,53 €	0,14 € - 0,27 €	365	49,38 € - 98,77 €

¹² Zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen muss am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden.

Art der Leistung	Kosten/ Packung (Apo- theken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Ab- zug ge- setzlich vorge- schriebe- ner Rabatte	Kosten/ Leis- tung	Be- hand- lungs- tage/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
350 – 1 000 µg/Tag, 100 TAB							
Vitamin B12 ¹¹ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen, 10 ILO	7,40 €	0,37 €	0,33 €	6,70 €	0,67 €	5,8	3,89 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektions-lösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Capmatinib eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss 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.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel

mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 27. August 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. September 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 12. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Capmatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. August 2022 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 Capmatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. November 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Dezember 2022 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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
---------	-------	---------------------

Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. Dezember 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Januar 2023 17. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken