

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tepotinib (Tepmetko®)

Merck Healthcare Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 21.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version (International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification)
KI	Konfidenzintervall
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
METex14	MET-Tyrosinkinaserzeptor-Exon-14
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)
NE	Nicht erreicht/nicht errechenbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death 1 Ligand 1
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
TPS	Tumor Proportion Score
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Healthcare Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Merck Europe B.V.
Anschrift:	Waldstraße 3 64331 Weiterstadt

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Europe B.V. (örtlicher Vertreter: Merck Healthcare Germany GmbH)
Anschrift:	Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tepotinib
Handelsname:	Tepmetko®
ATC-Code:	L01EX21
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41619 (Tepotinib Hydrochlorid-Hydrat)
Pharmazentralnummer (PZN)	17447337
ICD-10-GM-Code	C33 und C34 - (C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9)
Alpha-ID	I25478, I107749, I25477, I84703, I24593, I106680, I84952, I116362, I24595, I24594, I105741, I105744, I105742, I105743, I30011, I25480, I111154, I111155, I30009, I30012, I105745, I30013, I116363, I30015, I30014, I105746, I30019, I25479, I30021, I30020, I30022, I116392, I104492, I17812, I67014, I74251, I16099, I105747, I102593, I102595, I22628, I102594, I67012, I74254, I30023, I74342, I30025, I111139, I22630, I24288, I17813, I30024, I116693, I109558, I116690, I110813, I17811, I104907
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ASK: Arzneistoffkatalog; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Tepmetko [®] wird angewendet bei 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.	16.02.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A	
	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen – nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper 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 • Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	Teilpopulation B ^c	
	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen – nach Erstlinientherapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie.	• Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren) oder • Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder • Nivolumab oder • Pembrolizumab (nur für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1%)) oder • Atezolizumab oder • Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)
	Teilpopulation C	
	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen – nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie.	• 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
	Teilpopulation D	
	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu	• Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie, und Gesundheitszustand, unter Auswahl von Afatinib, Erlotinib, Docetaxel,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen – in der Drittlinien- und nachfolgenden Therapie.	Vinorelbin, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pembrolizumab, Pemetrexed, Nivolumab und Atezolizumab.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. c: Im Beratungsgespräch mit dem G-BA war in Teilpopulation B die zytotoxische Chemotherapie als Erstlinienbehandlung vorgesehen. Im Rahmen der Zulassung erfolgte im Anwendungsgebiet eine Konkretisierung der Vorbehandlung auf die Platin-basierte Chemotherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 12. November 2020 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt (Beratungsanforderung 2020-B-256). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 01. Februar 2020 festgehalten und ist Tabelle 1-6 zu entnehmen. Der sich im Beratungsgespräch mit dem G-BA ergebenden zVT wird zugestimmt. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA war in Teilpopulation B die zytotoxische Chemotherapie als Erstlinienbehandlung vorgesehen. Im Rahmen der Zulassung erfolgte im Anwendungsgebiet eine Konkretisierung der Vorbehandlung auf die Platin-basierte Chemotherapie. Zudem wird nach den aktuellen Leitlinien unter der Vortherapie mit einer Immuntherapie gemäß Anwendungsgebiet von Tepotinib die Behandlung mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper verstanden. Der Bezeichnung der Teilpopulationen A und C aus dem G-BA Beratungsgespräch wird damit gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Tepotinib ist ein selektiver Mesenchymal-Epithelial Transition Factor (MET)-Inhibitor und steht als erste in der Europäischen Union zugelassene zielgerichtete Therapie für erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen zur Verfügung. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers ist zur Beschreibung des medizinischen Nutzens sowie des medizinischen Zusatznutzens vergleichende Evidenz gegenüber der zVT (siehe Abschnitt 1.4) zu erbringen. Es liegt jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet keine randomisierte kontrollierte Studie für Tepotinib vor. Die Ableitung des Zusatznutzens kann somit nur vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs und dem Schweregrad der Erkrankung basierend auf der besten verfügbaren Evidenz, der einarmigen Zulassungsstudie VISION, erfolgen. Patienten im Anwendungsgebiet haben, insbesondere ohne Behandlung mit einer zielgerichteten Therapie, eine schlechte Prognose, die sich im Versorgungsalltag in einem medianen Progressionsfreien Überleben von nur 4-5 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von nur 8-12 Monaten widerspiegelt. Somit stirbt jeder zweite Patient innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn. Entsprechend hoch ist der medizinische Bedarf für Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen, für die bis zur Zulassung von Tepotinib in der EU keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung stand.

Im Folgenden werden zur Beurteilung des Zusatznutzens von Tepotinib die Ergebnisse der Studie VISION (N = 142) separat für Patienten in der Zweit- bzw. Drittlinienbehandlung dargestellt. In der Studie VISION wurden 59,1 % der Zweitlinien-Patienten mit einer Platin-basierten Chemotherapie ohne Gabe eines Programmed Cell Death 1/Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-1/PD-L1)-Antikörpers vorbehandelt (dieses entspricht der vom G-BA vorgegebenen Teilpopulation B, siehe Abschnitt 1.4). Achtzehn (20,5 %) respektive 16 (18,2 %) Patienten wurden mit einem PD1/PD-L1-Antikörper als Mono- bzw. Kombinationstherapie vorbehandelt (dieses entspricht den vom G-BA vorgegebenen Teilpopulationen A und C, siehe Abschnitt 1.4). Darüber hinaus erfolgte bei zwei Patienten die Vorbehandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor bzw. wurde die Art der vorherigen

Antitumorthérapie nicht zugeordnet. Aufgrund der geringen Patientenzahlen in den Teilpopulationen A und C wird zur Darstellung der Ergebnisse der Studie VISION und zur Ableitung des Zusatznutzens von Tepotinib keine entsprechende Unterteilung der Patienten in der Zweitlinienbehandlung vorgenommen.

Gesamtüberleben

Zweitlinienbehandlung

Das mediane Gesamtüberleben beträgt bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung 20,0 Monate (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [15,8; 24,9]). Gemäß Kaplan-Meier-Schätzern beträgt die Überlebensrate bei Patienten in der Zweitlinientherapie nach 12 Monaten 74,0 % und nach 18 Monaten noch 60,2 %. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 34 Patienten (38,6 %) in der Zweitlinienbehandlung verstorben.

Drittlinienbehandlung

Für Patienten in der Drittlinienbehandlung beträgt das mediane Gesamtüberleben 17,1 Monate (95 %-KI: [12,1; 27,2]). Die Überlebensrate nach 12 Monaten liegt bei 68,4 % und nach 18 Monaten noch bei 48,8 %. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 24 Patienten (44,4 %) in der Drittlinienbehandlung verstorben.

Progressionsfreies Überleben

Zweitlinienbehandlung

Das mediane Progressionsfreie Überleben bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung beträgt 8,9 Monate (95 %-KI: [6,9; 13,7]), 45 Patienten (51,1 %) hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts einen Progress.

Drittlinienbehandlung

Das mediane Progressionsfreie Überleben bei Patienten in der Drittlinienbehandlung beträgt 11,2 Monate (95 %-KI: [6,9; 17,1]), 26 Patienten (48,1 %) hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts einen Progress.

Tumoransprechen

Zweitlinienbehandlung

Für Patienten in der Zweitlinienbehandlung beträgt die Objektive Ansprechrates 44,3 % (95 %-KI: [33,7; 55,3]). Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 12,4 Monaten (95 %-KI: [8,3; NE]).

Drittlinienbehandlung

Für Patienten in der Drittlinienbehandlung liegt die Objektive Ansprechrates bei 42,6 % (95 %-KI: [29,2; 56,7]). In der Drittlinie lag die mediane Dauer des Ansprechens bei 10,1 Monaten (95 %-KI: [6,9; 19,4]).

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13

Zweitlinienbehandlung

Für die Patienten in der Zweitlinienbehandlung mit Tepotinib zeigt die Analyse der mittleren Veränderung über die Zeit mittels eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM; Mixed Model for Repeated Measurements) eine statistisch signifikante und für Patienten relevante Verbesserung der Hustensymptomatik von -9,7 Punkten (95 %-KI: [-13,7; -5,7]) und des Brustschmerzes von -5,8 Punkten (95 %-KI: [-9,4; -2,2]) im Vergleich zu Baseline. Zusätzlich zeigt sich für diese Patienten eine statistisch signifikante und relevante Verbesserung des Symptoms Appetitverlust von -6,4 Punkten (95 %-KI: [-12,0; -0,9]).

Drittlinienbehandlung

Auch die Drittlinienbehandlung mit Tepotinib zeigt in der Analyse der mittleren Veränderung über die Zeit mittels MMRM eine statistisch signifikante und für Patienten relevante Verbesserung der Hustensymptomatik von -10,5 Punkten (95 %-KI: [-16,1; -4,9]) und des Brustschmerzes von -6,5 Punkten (95 %-KI: [-11,1; -1,8]) im Vergleich zu Baseline. Zusätzlich zeigt sich für Patienten in der Drittlinienbehandlung eine statistisch signifikante und relevante Verbesserung des Symptoms Bluthusten von -6,4 Punkten (95 %-KI: [-7,8; -5,1]).

EQ-5D VAS

Zweitlinienbehandlung

Die Analyse der mittleren Veränderung über die Zeit mittels MMRM ergab für Patienten in der Zweitlinienbehandlung eine Veränderung von 2,0 Punkten (95 %-KI: [-1,8; 5,8]) und zeigt damit den Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustandes.

Drittlinienbehandlung

Für Patienten in der Drittlinienbehandlung betrug die mittlere Veränderung über die Zeit mittels MMRM 1,8 Punkte (95 %-KI: [-3,0; 6,6]) und zeigt auch für diese Patienten den Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQol-5 Dimensionen Fragebogens (EQ-5D).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Zweitlinienbehandlung

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des globalen Gesundheitsstatus des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) zeigt sich insgesamt eine statistisch signifikante und für Patienten relevante Verbesserung unter Behandlung mit Tepotinib. Die Analyse der mittleren Veränderung über die Zeit mittels MMRM ergibt für Patienten in der Zweitlinienbehandlung eine Veränderung von 5,3 Punkten (95 %-KI: [1,6; 9,1]).

Drittlinienbehandlung

Auch für Patienten in der Drittlinienbehandlung zeigt sich eine statistisch signifikante und für Patienten relevante Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus. Die mittlere Veränderung über die Zeit mittels MMRM beträgt hierbei 6,6 Punkte (95 %-KI: [1,7; 11,5]).

Bei Patienten, die eine palliative Behandlung erhalten, ist üblicherweise mit einer Verschlechterung der Lebensqualität sowie einer Verstärkung der Symptomatik über die Zeit zu rechnen. Unter Berücksichtigung dieses Aspektes ist der gezeigte statistisch signifikante Vorteil für die Therapie mit Tepotinib von besonderer Bedeutung für die Patienten.

Unerwünschte Ereignisse

Das in der Studie VISION beobachtete Nebenwirkungsprofil der Behandlung mit Tepotinib entspricht dem für einen Tyrosinkinase-Inhibitor zu erwartenden Verträglichkeitsprofil in der vorliegenden, schwerkranken Patientenpopulation und ist insgesamt gut handhabbar. Die Verträglichkeit von Tepotinib wird durch den in der Studie VISION gezeigten Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten sowie der Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestätigt.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinaserzeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen

Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Mit Tepotinib ist erstmals eine effektive und gut verträgliche Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen in Deutschland zugelassen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Daten der Zulassungsstudie VISION vorgelegt, welche die derzeit beste verfügbare Evidenz mit überzeugenden Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen darstellt. Die Ergebnisse der Studie VISION zeigen für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl in der Zweit- als auch der Drittlinienbehandlung ein medianes Gesamtüberlebens von 17,1-20,0 Monaten sowie eine Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei guter Verträglichkeit. Die Überlebensrate bei Patienten in der Zweilinietherapie beträgt nach 12 Monaten 74,0 % und nach 18 Monaten noch 60,2 %, bei Patienten in der Drittlinientherapie nach 12 Monaten 68,4 % und nach 18 Monaten noch 48,8 % und zeigt damit vor allem beim Gesamtüberleben den relevanten Vorteil von Tepotinib für die Patienten. Tepotinib erfüllt daher die Erwartungen an eine neue Therapie vollumfänglich und deckt den hohen therapeutischen Bedarf der Patienten im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, mit Bedarf an einer systemischen Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie.

In Anbetracht des hohen therapeutischen Bedarfs an zielgerichteten Therapieoptionen zur Behandlung einer ansonsten schnell tödlich verlaufenden Erkrankung ergibt sich somit ein für die Patienten relevanter Zusatznutzen. Bei der Bewertung des Zusatznutzens ist zu berücksichtigen, dass in Deutschland mit Ausnahme von Tepotinib keine weiteren zielgerichteten Therapien zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen zugelassen sind. In Deutschland besteht somit ein hoher therapeutischer Bedarf bei einer nach wie vor tödlich verlaufenden Erkrankung mit seltener Treibermutation.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für Tepotinib als einzige in Deutschland zugelassene Therapieoption für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevanter Zusatznutzen. Aufgrund der fehlenden Vergleichsmöglichkeit mit der zVT wird ein in der Größenordnung **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Tepotinib im gesamten Anwendungsgebiet beansprucht.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation für Tepotinib umfasst erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Diagnose eines Lungenkarzinoms erfolgt aufgrund der unspezifischen Symptome oder des teilweise asymptomatischen Auftretens im frühen Krankheitsstadium meist erst im fortgeschrittenen Stadium, für NSCLC-Patienten mit multiplen Metastasen ist das Therapieziel ausschließlich palliativ. Die mediane Überlebenszeit von NSCLC-Patienten im Stadium IV lag vor einigen Jahren noch bei 8-12 Monaten, durch den Einsatz von neuen, zielgerichteten Therapien konnte sie in den letzten Jahren jedoch deutlich verlängert werden. Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben, insbesondere ohne Behandlung mit einer zielgerichteten Therapie, nach wie vor eine schlechte Prognose, die sich im Versorgungsalltag in einem medianen Progressionsfreien Überleben von nur 4-5 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von nur 8-12 Monaten widerspiegelt. Somit stirbt jeder zweite Patient innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn. Aufgrund des schlechten Ansprechens dieser Patienten auf eine nicht-molekular stratifizierte Immuntherapie ist der Bedarf an wirksamen, zielgerichteten Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet hoch.

Tepotinib wirkt als hochselektiver, niedermolekularer Inhibitor des MET-Tyrosinkinase-rezeptors und dient der Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen. Tepotinib stellt für diese Patientengruppe eine wirksame, gut verträgliche Therapieoption dar,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die die Lebensqualität der Patienten erhält und zudem eine vergleichbare Wirksamkeit über alle Therapielinien hinweg zeigt. Die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) empfiehlt Tepotinib als Erstlinientherapie ebenso wie für nachfolgende Therapien für Patienten mit einer METex14-Skipping-Veränderung. Als erstes Arzneimittel, das in Deutschland spezifisch für diese Patientengruppe zugelassen ist, deckt Tepotinib so den hohen Bedarf dieser Patienten an einer zielgerichteten Therapie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen	427-2.305
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen – in der Zweitlinientherapie	Nicht quantifizierbar	
		A) nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie		40-256
		B) nach Erstlinientherapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie		184-1.062
		C) nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie		0-227
		Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen – in der Drittlinien- und nachfolgenden Therapie	Nicht quantifizierbar	203-760
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinaserzeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen	120.195,23 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen	Pembrolizumab	Teilpopulation B/D	101.071,21 €
		Gemcitabin	Teilpopulation A	10.445,37 €
		Vinorelbin	Teilpopulation A/D	11.670,14-13.121,39 €
		Cisplatin + Gemcitabin	Teilpopulation C	17.337,45-17.958,12 €
		Cisplatin + Vinorelbin	Teilpopulation A	14.004,48-15.594,50 €
		Cisplatin + Docetaxel	Teilpopulation A	26.784,09-26.876,49 €
		Cisplatin + Paclitaxel	Teilpopulation A	25.491,79-25.838,39 €
		Cisplatin + Pemetrexed	Teilpopulation A	14.872,99-14.993,78 €
		Carboplatin + Gemcitabin	Teilpopulation A	21.383,90 €
		Carboplatin + Vinorelbin	Teilpopulation A	18.050,93-19.020,29 €
		Carboplatin + Docetaxel	Teilpopulation A	33.215,38 €
		Carboplatin + Paclitaxel	Teilpopulation A	29.528,13 €
		Carboplatin + Pemetrexed	Teilpopulation A	21.114,45- 21.142,84 €
		Carboplatin + nab-Paclitaxel	Teilpopulation A	53.961,40 €
		Docetaxel	Teilpopulation B/C/D	22.959,47 €
		Pemetrexed	Teilpopulation B/C/D	10.858,54-10.886,93 €
		Nivolumab	Teilpopulation B/D	81.661,42 €
		Atezolizumab	Teilpopulation B/D	69.131,94-73.638,28 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Docetaxel + Nintedanib	Teilpopulation B/C/D	54.966,89 €
		Docetaxel + Ramucirumab	Teilpopulation C/D	81.522,30 €
		Afatinib	Teilpopulation C/D	30.932,06 €
		Erlotinib	Teilpopulation C/D	8.699,17 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinase-rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich der Fachinformation und dem Risikomanagement-Plan von Tepotinib zu entnehmen.

Die empfohlene Dosis beträgt 450 mg Tepotinib (2 Tabletten) einmal täglich. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie der Patient einen klinischen Nutzen erfährt. Wird eine Tagesdosis versäumt, kann deren Einnahme am selben Tag nachgeholt werden, es sei denn, der nächste Einnahmezeitpunkt liegt innerhalb der nächsten 8 Stunden.

Gegenanzeigen für die Anwendung bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

In Abschnitt 4.4 der Fachinformation sind zu folgenden Themen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:

- Untersuchung des Status von METex14-Skipping-Veränderungen
- Interstitielle Lungenerkrankung
- Überwachung der Leberenzyme
- QTc-Verlängerung
- Embryofetale Toxizität

Tepotinib ist ein Substrat des P-Glycoproteins (P-gp) (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Starke P-gp-Induktoren können die Tepotinib-Exposition verringern. Auch starke Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren können die Tepotinib-Exposition verringern. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP- und P-gp-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut) ist zu vermeiden.

Metabolismus und In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke CYP3A-Inhibitoren und P-gp-Inhibitoren sind, die Tepotinib-Exposition möglicherweise erhöhen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Dies könnte zu einer Zunahme der Inzidenz und Schwere der Nebenwirkungen von Tepotinib führen. Eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gleichzeitige Anwendung von TEPMETKO mit dualen starken CYP3A- und P-gp-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir) ist zu vermeiden. Auch bei P-gp-Inhibitoren, die keine starken Inhibitoren von CYP3A sind (z. B. Chinidin, Verapamil), kann eine erhöhte Tepotinib-Exposition nicht ausgeschlossen werden. Deshalb ist im Fall einer gleichzeitigen Anwendung Vorsicht geboten, und zu einer Überwachung auf Nebenwirkungen wird geraten.

Tepotinib ist ein P-gp-Inhibitor. Die orale Verabreichung von Tepotinib 450 mg einmal täglich über 8 Tage führte zu einem Anstieg der AUC des sensitiven P-gp-Substrats Dabigatranetexilat um etwa 50 % und der $C_{\max}$ um etwa 40 %. Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung kann eine Dosisanpassung von Dabigatranetexilat erforderlich werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von anderen P-gp-abhängigen Substanzen mit enger therapeutischer Breite (z. B. Digoxin, Aliskiren, Everolimus, Sirolimus) und TEPMETKO ist Vorsicht geboten, und es wird eine Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen.

Tepotinib kann den Transport von Substraten des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) in vitro hemmen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Eine Überwachung auf Nebenwirkungen von sensitiven BCRP-Substraten (z. B. Rosuvastatin, Methotrexat, Topotecan) wird bei gleichzeitiger Anwendung mit TEPMETKO empfohlen.

Auf Grundlage von In-vitro-Daten könnte Tepotinib oder sein Metabolit, die Exposition gegenüber Substraten der Transporter OCT1 und 2 sowie MATE1 und 2 verändern (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Das klinisch relevanteste Beispiel für Substrate solcher Transporter ist Metformin. Eine Überwachung der klinischen Wirkung von Metformin wird bei gleichzeitiger Anwendung mit TEPMETKO empfohlen.

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Tepotinib oder sein Hauptmetabolit die renalen tubulären Transportproteine organischer Kationentransporter (OCT; Organic Cation Transporter) 2 und Multidrug-and-Toxin-Extrusion-Transporter (MATE) 1 und 2 hemmt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Kreatinin ist ein Substrat dieser Transporter, und ein beobachteter Kreatinin-Anstieg (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) ist möglicherweise eher das Ergebnis einer Hemmung der aktiven tubulären Sekretion als einer Nierenschädigung. Nierenfunktionswerte, die auf Serumkreatinin beruhen (Kreatinin-Clearance oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate), sind unter Berücksichtigung dieses Effekts mit Vorsicht zu interpretieren. Falls es während der Behandlung zu einem Anstieg des Kreatinins im Blut kommt, wird eine weitergehende Beurteilung der Nierenfunktion empfohlen, um eine Nierenfunktionsstörung auszuschließen.

TEPMETKO enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, totalem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Tierexperimentelle Studien haben eine Teratogenität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aufgrund des Wirkmechanismus und der tierexperimentellen Befunde kann Tepotinib den Fötus schädigen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

TEPMETKO darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Tepotinib ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich. Frauen im gebärfähigen Alter oder männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind über das potentielle Risiko für den Fötus aufzuklären.

TEPMETKO hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.