

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tepotinib (Tepmetko®)

Merck Healthcare Germany GmbH

Modul 3 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 21.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	86
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	88
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	90
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	90
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	93
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	93
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	100
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	100
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	101
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	103
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	104
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	105
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	108

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Häufigkeit von initialen Krankheitssymptomen bei Lungenkrebs	18
Tabelle 3-2: Herleitung der Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2022	25
Tabelle 3-3: Herleitung der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2022	26
Tabelle 3-4: Fortschreibung der Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland für die Jahre 2023-2027	27
Tabelle 3-5: Fortschreibung der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland für die Jahre 2023-2027.....	28
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-7: Definition der Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet.....	30
Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl vorbehandelter Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der Patienten in den Teilpopulationen A-D	34
Tabelle 3-10: Berechnung der Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-13: Definition der durch den G-BA festgelegten Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet	49
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	78
Tabelle 3-19: Herleitung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Begleitmedikation	80
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	82
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	86
Tabelle 3-22: Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen.....	93
Tabelle 3-23: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung	101

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 105

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Der Signalweg des MET-Rezeptors.....	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
Akt	Proteinkinase B
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BCRP	Brustkrebs-Resistenz-Protein
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ERK	Extracellulär-Signal Regulated Kinase
EU	Europäische Union
FDA	U.S. Food and Drug Administration

Abkürzung	Bedeutung
FFPE	In Formalin-fixiert und in Paraffin-eingebettet
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version (International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification)
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
i.m.	Intramuskulär
IU	Internationale Einheit (International Unit)
i.v.	Intravenös
JAK	Januskinase
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene
MATE	Multidrug-and-Toxin-Extrusion-Transporter
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
METex14	MET-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14
MRT	Magnetresonanztomografie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NF-κB	Nuclear Factor Kappa B
NGS	Next-Generation-Sequenzierung
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
NTRK	Neurotrophe Rezeptor-Tyrosinkinase
OCT	Organischer Kationentransporter (Organic Cation Transporter)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death 1 Ligand 1

Abkürzung	Bedeutung
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
P-gp	P-Glycoprotein
PI3K-Akt	Phosphoinositid 3 Kinase Protein Kinase B
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
RAS	Rat Sarcoma
RET	Rearranged During Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
ROS1	C-Ros Oncogene 1
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Für das Anwendungsgebiet von Tepotinib (Tepmetko®), „erwachsene 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,“ [1] wurde ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) seitens der Merck Healthcare Germany GmbH in Anspruch genommen. Aus dem Beratungsgespräch ergibt sich die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die folgenden Teilpopulationen [2]:

- A) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tepotinib in der Zweitlinientherapie:

- 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)

- B) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen nach Erstlinientherapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tepotinib in der Zweitlinientherapie:

- 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 \geq 1%)) oder
- Atezolizumab oder

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

C) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tepotinib in der Zweitlinientherapie:

- 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

D) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tepotinib in der Drittlinientherapie:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand, unter Auswahl von Afatinib, Erlotinib, Docetaxel, Vinorelbin, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pembrolizumab, Pemetrexed, Nivolumab und Atezolizumab.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV wurde seitens der Merck Healthcare Germany GmbH in Anspruch genommen und fand am 12. November 2020 mit der Vorgangsnummer 2020-B-256 statt.

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.

Für Patienten in Teilpopulation D, erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen in der Drittlinientherapie, wurde patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie, und Gesundheitszustand unter Auswahl von Afatinib, Erlotinib, Docetaxel, Vinorelbin, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pembrolizumab, Pemetrexed, Nivolumab und Atezolizumab als zVT benannt. Für Patienten in nachfolgenden Therapielinien nach der Drittlinie gibt es keine alternativen Therapieoptionen, daher wird davon ausgegangen, dass die für die Drittlinientherapie genannte zVT ebenso für danach nachfolgende Therapien gilt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Beschreibung des Anwendungsgebiets wurde der Fachinformation zu Tepotinib entnommen [1]. Die Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde vom G-BA zur Verfügung gestellt [2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Europe B.V. Fachinformation TEPMETKO® 225 mg Filmtabletten (Tepotinib). Stand: Februar 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratunganforderung 2020-B-256. 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Lungenkarzinom

Lungenkarzinome zählen weltweit zu den am häufigsten diagnostizierten Krebsarten und stehen auch in Deutschland bei Männern an zweiter und bei Frauen an dritter Stelle der häufigsten malignen Tumore. Lungenkarzinome sind in der Lunge entstandene epitheliale Malignome, welche aufgrund unterschiedlicher histologischer, genetischer und immunochemischer Parameter und der daraus resultierenden unterschiedlichen therapeutischen Folgen in bestimmte Subtypen unterteilt werden [1]. Die meisten Lungenkarzinome gehören zur Gruppe der NSCLC (ca. 85 %) während das davon abzugrenzende kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC; Small Cell Lung Cancer) nur bei ca. 15 % der Patienten vorkommt. Weiterhin werden NSCLC nach histologischen Merkmalen in Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und großzellige Lungenkarzinome unterteilt [2].

Risikofaktoren und Ursachen

Der Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs ist Tabakkonsum. Insgesamt ist Rauchen sowohl in aktiver als auch passiver Form die wichtigste exogene Ursache. Bei Männern sind neun von zehn und bei Frauen sechs von zehn Lungenkrebserkrankungen auf aktives Rauchen zurückzuführen. Weitere exogene Risikofaktoren sind Luftschadstoffe wie Feinstaub und Dieselmotorabgase, kanzerogene Stoffe wie Asbest, Nickel und Quarzstäube, sowie die berufliche Exposition zu Arsen, Beryllium, Cadmium, Chrom oder ionisierender Strahlung. Zudem spielen endogene, genetische Risikofaktoren eine Rolle. So wird für Personen mit einer positiven Lungenkrebs-Anamnese eines Verwandten ersten Grades ein erhöhtes Risiko an Lungenkrebs zu erkranken vermutet [1, 3].

Durch das Einwirken externer Faktoren entstehen Lungenkarzinome in einem komplexen, stufenweisen Prozess der Deregulierung von Signalwegen durch genetische Aberrationen wie beispielsweise Mutationen in Wachstumsfaktoren wie KRAS (Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene) oder dem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) oder in Tumorsuppressorgenen wie p53, ALK (anaplastische Lymphomkinase), ROS1 (C-Ros Oncogene 1), RET (Rearranged During Transfection), BRAF (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – Isoform B), NTRK (Neurotrophe Rezeptor-Tyrosinkinase) 1/2/3 oder Mesenchymal-Epithelial Transition Factor (MET), welcher im folgenden Abschnitt näher

beschrieben wird [2, 4, 5]. Die molekulargenetische Charakterisierung der Karzinome, die immer mehr im Fokus steht, führt zur Identifizierung onkologischer Treibermutationen und Tumorsuppressorgenen. Die Entwicklung zielgerichteter Therapien adressiert spezifisch diese Treibermutationen. Entsprechend empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) für NSCLC-Patienten vor Beginn der Behandlung eine umfassende Genotypisierung auf bekannte Treibermutationen, um nachfolgend eine zielgerichtete Therapie zu ermöglichen.

Der MET-Rezeptor und MET-Signalweg

Die verschiedenen Signalwege des MET-Tyrosinkinase-Rezeptors, auch Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor genannt, spielen eine wichtige Rolle während der Embryonalentwicklung, in welcher die Migration von Muskelvorläuferzellen, die Lymph- und Blutgefäßbildung und die Zellteilung von Hepatozyten gefördert werden. Auch im Erwachsenenalter werden während der Wundheilung die Zellteilung und Zellmigration an der Wundstelle durch die unterschiedlichen MET-Signalwege stimuliert. Veränderungen des MET-Tyrosinkinase-Rezeptors, wie METex14-Skipping-Veränderungen oder MET-Amplifikationen, führen zu einer verstärkten Aktivierung des MET-Tyrosinkinase-Rezeptors, einer übermäßigen Aktivierung der Downstream-Signalwege und somit zu erhöhter Zellteilung, Zelltransformation, Vaskulogenese, Zellmigration und Invasion und fördern damit die Krebsentstehung und dessen Metastasenbildung [4, 6].

Aktiviert wird der MET-Tyrosinkinase-Rezeptor durch die Bindung des Hepatozyten-Wachstumsfaktors (HGF; Hepatocyte Growth Factor). Dies führt zur Dimerisierung und Autophosphorylierung des Rezeptors. Nachfolgend werden intrazellulär mehrere Signalwege wie RAS (Rat Sarcoma)-, PI3K-Akt (Phosphoinositid 3 Kinase Protein Kinase B)-, STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3)- und der NF-κB (Nuclear Factor Kappa B)-Signalweg aktiviert, welche die Zellteilung, Zelltransformation, Migration und Apoptose der Zelle fördern (siehe Abbildung 1) [6-9]. Die Aktivierung des MET-Rezeptors führt gleichzeitig zur Phosphorylierung des Tyrosinrests Y1003 im MET-Protein, welche den MET-Rezeptor anschließend für den intrazellulären, proteasomalen Abbau durch Ubiquitinierung markiert. Der Rezeptor wird nach erfolgreicher Aktivierung internalisiert und entweder zurück an die Zellmembran recycelt oder durch Lysosomen abgebaut [6].

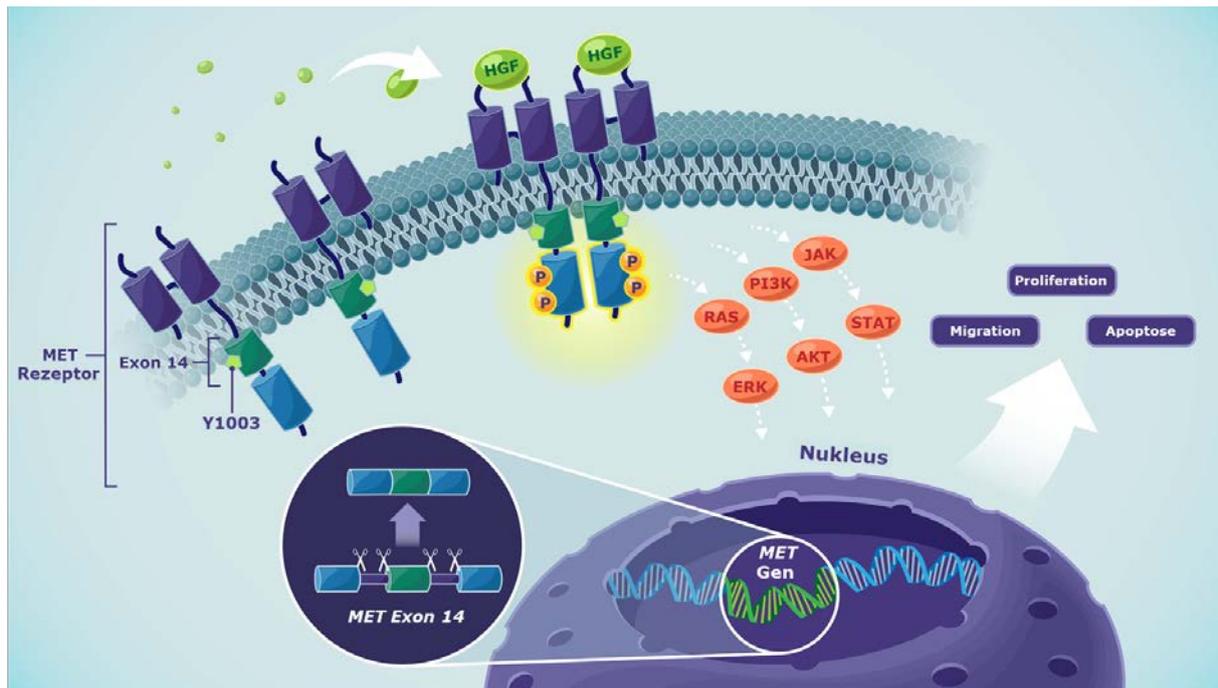


Abbildung 1: Der Signalweg des MET-Rezeptors.

Der MET-Rezeptor besteht aus einer extrazellulären und einer intrazellulären Domäne. Die extrazelluläre Domäne enthält die Bindestelle für den HGF-Liganden. Intrazellulär befindet sich die Juxtamembrandomäne mit dem Tyrosinrest Y1003. Die Bindung von HGF an den MET-Rezeptor führt zur Dimerisierung und Autophosphorylierung des Rezeptors und nachfolgender Aktivierung der RAS-, PI3K/Akt-, STAT3- und der NF-kB-Signalwege, welche Zellteilung, Zelltransformation, Migration und Apoptose der Zelle fördern. Die Phosphorylierung des Tyrosinrests Y1003 markiert den MET-Rezeptor für den intrazellulären, proteasomalen Abbau durch Ubiquitinierung.

Akt: Proteinkinase B; ERK: Extracellular-Signal Regulated Kinase; HGF: Hepatozyten-Wachstumsfaktor; JAK: Januskinase; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor, auch Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein genannt; NF-kB: Nuclear Factor Kappa B; RAS: Rat Sarcoma; PI3K-Akt: Phosphoinositid-3-Kinase-Protein-Kinase B; STAT3: Signal Transducer and Activator of Transcription 3

METex14-Skipping-Veränderungen

Zielgerichtete Krebstherapien, die auf bestimmte Mutationen von Treibergenen wie z. B. EGFR- oder KRAS-Mutationen abzielen, haben die Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des NSCLC in den letzten Jahren revolutioniert. In jüngerer Zeit wurde auch der MET-Rezeptor als onkogener Treiber beim fortgeschrittenen, metastasierten NSCLC beschrieben [10]. MET-Exon-14-Skipping-Mutationen sind selten und nur in einem kleinen Anteil von Adenokarzinomen (2,9 %), Plattenepithelkarzinomen (2,1 %), Adenoplattenepithelkarzinomen (8,2 %), sarkomatoiden Karzinomen (7,7 %) und anderen nicht weiter spezifizierten Lungenkrebssubtypen (3 %) festzustellen [11]. NSCLC-Patienten mit einer METex14-Skipping-Veränderung sind im Mittel älter [12, 13] als Patienten mit herkömmlichem NSCLC [14]. Zudem weisen nur etwa 60 % der Patienten vorherige Rauchergewohnheiten auf [13, 15]. Bei METex14-Skipping-Veränderungen wird während der Proteinbiosynthese das Gen-Exon 14 entweder komplett übersprungen und fehlt in der Aminosäuresequenz des Proteins [4], oder Punktmutationen innerhalb von Exon 14 führen zur Veränderung von MET [10, 11, 16].

Durch diese Veränderung im MET-Protein fehlt die Bindestelle Y1003 der Juxtamembrandomäne, wodurch der intrazelluläre, proteasomale Abbau des Rezeptors verhindert wird. Das führt somit zur erhöhten MET-Rezeptor-Stabilität und Aktivierung der nachfolgenden Signalwege. Die METex14-Skipping-Veränderung ist für vermehrte Zellteilung, Zelltransformation und Metastasenbildung in NSCLC verantwortlich [10, 17].

METex14-Skipping-Veränderungen werden oft in Abwesenheit von Mutationen anderer bekannter onkogener Treiber wie EGFR, KRAS oder dem humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) gefunden, was darauf hinweist, dass diese Mutation die Entwicklung maligner Karzinome in Abwesenheit anderer onkogener Treiber fördern kann [18]. Während es bereits etablierte zielgerichtete Therapien zur Behandlung von NSCLC-Patienten mit Mutationen in EGFR, KRAS, ALK, ROS1, RET und BRAF gibt [1], ist bislang in Deutschland für Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer METex14-Skipping-Veränderung noch keine Therapie zugelassen. Der Bedarf an entsprechend zielgerichteten Therapien zeigt sich auch daran, dass Amplifikationen des MET-Tyrosinkinase-Rezeptors in etwa 5 % der NSCLC-Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten und zweiten Generation [19, 20] und 15-19 % der NSCLC-Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber des EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors dritter Generation Osimertinib nachgewiesen wurden [21, 22].

Klinisches Erscheinungsbild

Symptome

Bei Diagnose eines Lungenkarzinoms weisen ungefähr 90 % der Patienten initiale Krankheitssymptome auf. Selten wird Lungenkrebs vor Auftreten krankheitsspezifischer Symptome im Rahmen einer bildgebenden Thoraxdiagnostik aus einer anderen Indikation entdeckt, da das Lungenkarzinom im frühen Stadium oft asymptomatisch bzw. durch unspezifische Symptome wie Husten, Gewichtsverlust und Atemnot gekennzeichnet ist (siehe Tabelle 3-1) [23]. Zu den häufigsten unspezifischen Symptomen gehören weiterhin Brustschmerzen, Schwächeanfälle, Fieber und Nachtschweiß. Spezifische, durch den Primärtumor bedingte Symptome sind Dyspnoe (Atemnot), Thoraxschmerzen und das Auftreten von Blut im Auswurf während des Hustens (Haemoptyse), welches durch Blutungen in den unteren Atemwegen verursacht wird [1, 24]. Dyspnoe ist ein komplexes und leidvolles Symptom und bezeichnet die subjektive Erfahrung von Atembeschwerden, bei denen der Patient das Gefühl hat nicht genug Luft zu bekommen. Als Reaktion darauf beginnt er verstärkt zu atmen, was zu einer erhöhten Atemfrequenz führt. Das Auftreten von Dyspnoe wird durch eine tumorbedingte Atemwegsobstruktion (Atemwegsverschluss) verursacht [23, 24]. Die direkte Ausbreitung und Invasion des Tumors in das Brustfell (Pleura) bzw. Brustwand tritt bei ca. 50 % der Patienten während des Krankheitsverlaufs auf und kann zu Brustwand- oder Thoraxschmerzen führen. Sobald der Primärtumor Metastasen gebildet hat, können Rippenmetastasen ebenfalls zu Thoraxschmerzen führen. Im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium der Erkrankung nimmt die Häufigkeit der Symptome zu, so kommt es vermehrt zu Schmerzen in Kopf oder Knochen, Schwindel und Übelkeit, Lymphknotenschwellungen, Krampfanfällen, Verwirrtheit durch Befall des zentralen Nervensystems oder neurologischen

Ausfällen. Metastasen des NSCLC können in fast allen Körperregionen vorkommen, die häufigsten Lokalisationen sind Lymphknoten, Lunge (selbe und gegenüberliegende Seite des Primärtumors), Skelett, Leber, Nebennieren und das zentrale Nervensystem (ZNS) [1, 23, 24]. Metastasen im ZNS entstehen, indem sich Mikrometastasen über den Blutkreislauf ausbreiten, die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und Hirnmetastasen bilden [25], welche meistens im Bereich des Großhirns lokalisiert sind [26]. Metastasen im ZNS können zu einer Vielzahl neurologischer Symptome wie Schwindel oder Kopfschmerzen führen und werden bei 10-20 % der NSCLC-Patienten bereits zu Diagnosestellung festgestellt. Im weiteren Krankheitsverlauf treten bei etwa 25-50 % aller NSCLC-Patienten Hirnmetastasen auf [25-28]. Bei NSCLC-Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen ist der Anteil mit Hirnmetastasen mit etwa 11-23 % zu Diagnosestellung und etwa 20-40 % während des gesamten Krankheitsverlaufs vergleichbar [29-33]. Metastasen im ZNS erschweren die Krankheit für den Patienten zusätzlich und haben eine negative Auswirkung auf die Krankheitsprognose [25, 26].

Tabelle 3-1: Häufigkeit von initialen Krankheitssymptomen bei Lungenkrebs

Symptom	Häufigkeit
Husten	8-75 %
Gewichtsverlust	0-68 %
Luftnot	3-60 %
Brustschmerzen	20-49 %
Bluthusten	6-35 %
Knochenschmerzen	6-25 %
Fingerendteilveränderung (Clubbing)	0-20 %
Fieber	0-20 %
Schwächegefühl	0-10 %
Quelle: [23]	

Diagnose

Basisdiagnostik

Zur Diagnose eines Lungenkarzinoms empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie eine Basisdiagnostik bei auftretenden Initialsymptomen [23, 34]:

- Anamnese (Familienanamnese, Krankheitsvorgeschichte und berufliche Exposition zu Schadstoffen) und Rauchergewohnheiten in sog. Packungsjahren (packyears, Konsum von 20 Zigaretten pro Tag für 1 Jahr entspricht 1 packyear)
- Klinische Untersuchung (allgemeine internistische Untersuchung der thorakalen Organe und der verschiedenen Lymphknotenstationen)
- Allgemeinzustand und die Leistungsfähigkeit des Patienten anhand des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/Weltgesundheitsorganisation (WHO; World Health Organization)-Performance Status und Karnofsky-Index

- Laboruntersuchungen, u. a. Blutbild inklusive Differenzialblutbild (Elektrolyte, Leber- und Nierenparameter und Gerinnungswerte)
- Röntgenaufnahme und Spiral-Computertomografie (CT) des Thorax
- Bronchoskopie
- Sonografie des Abdomens

Gegebenenfalls ist die CT-Untersuchung zur Beurteilung der Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe allein nicht aussagekräftig, somit sollten andere Methoden wie eine Sonografie des Thorax und Abdomens oder eine Magnetresonanztomografie eingesetzt werden. Bei fortbestehendem Verdacht auf ein Lungenkarzinom wird eine Bronchoskopie, eine Spiegelung der Lunge, mit zusätzlicher Biopsie des Tumors durchgeführt. Die Entnahme des Tumorgewebes und deren zytologische Untersuchung erlaubt die Differenzierung eines Lungenkarzinoms zwischen einem SCLC und einem NSCLC, welche große Bedeutung für die anschließenden Therapieentscheidungen hat. Da bei einer Vielzahl der NSCLC-Patienten Hirnmetastasen auftreten, wird zur entsprechenden Klärung für symptomatische Patienten und Patienten mit höhergradigem NSCLC zusätzlich eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Schädels empfohlen [23, 26, 28].

Genotypisierung bekannter Treibermutationen

Aufgrund der zahlreichen Treibermutationen beim NSCLC ist die Testung auf Biomarker, wie beispielsweise ALK und ROS1 sowie EGFR, Routine. METex14-Skipping-Veränderungen sind ein weiterer Biomarker, auf den Patienten vor Beginn der Therapie getestet werden sollten. Die Diagnose einer genetischen Veränderung wie z. B. einer METex14-Skipping-Veränderung wird mit Hilfe einer Flüssigbiopsie oder einer Gewebebiopsie durchgeführt und muss vor der Behandlung mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) erfolgen. Die Flüssigbiopsie erfolgt anhand von Blutplasmaproben und dient der Detektion zirkulierender freier Nukleinsäuren mit anschließender Next-Generation-Sequenzierung (NGS; Next-Generation Sequencing). Mittels Gewebebiopsie gewonnene Proben, frisch oder archiviert (in Formalin fixiert und in Paraffin gebettet), werden zur Untersuchung von Ribonukleinsäure (RNA; Ribonucleic Acid) Desoxyribonukleinsäure und (DNA; Deoxyribonucleic Acid) mittels NGS herangezogen [33].

Stadieneinteilung der Erkrankung

Zur Einteilung der Patienten bei Erstdiagnose und Zuteilung der entsprechenden Therapie wird der Primärtumor nach der TNM-Klassifikation und den UICC8-Kriterien, welche durch das American Joint Committee on Cancer (AJCC) und die Union for International Cancer Control (UICC) regelmäßig überarbeitet und veröffentlicht werden (aktuelle Fassung 1. Januar 2017), klassifiziert. Die TNM-Klassifikation gliedert die Tumorerkrankungen anhand der anatomischen Ausbreitung und Größe des Tumors (T), des Vorhandenseins und der Lokalisierung von Lymphknotenmetastasen (N; Nodes) und des Vorhandenseins und der Lokalisierung von Fernmetastasen (M) [1]. Die Behandlung des Tumors erfolgt anhand der klinischen Stadieneinteilung des Tumors nach dem UICC-System, deren Grundlage die TNM-Kategorisierung ist.

Krankheitsverlauf, Mortalität und Prognose

Lungenkrebs zählt in Deutschland zu den häufigsten Krebsarten und gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren, was sich in einer niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 21 % bei Frauen und 15 % bei Männer im Jahr 2016 widerspiegelt [3]. Speziell für das NSCLC betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate laut Tumorregister München im Zeitraum 1998-2020 für Frauen 26,7 % und für Männer 21,5 %. Für fortgeschrittene Stadien (gemäß UICC-Stadieneinteilung) des NSCLC betragen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten im selben Zeitraum 19,2 % für Patienten in UICC-Stadium III und nur 7,5 % in Stadium IV, somit ist das relative Überleben von Patienten in Stadium III und IV erheblich schlechter als von Patienten in weniger fortgeschrittenen Stadien [35]. Die Neuerkrankungsrate für Lungenkarzinome ist bei Männern in einem Alter zwischen 80 und 84 Jahren und bei Frauen in einem Alter zwischen 65 und 69 Jahren am höchsten. In diesen Gruppen höheren Alters betragen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für NSCLC-Patienten 24,3 % für 60-69-Jährige und 19,3 % für Patienten, die älter als 70 Jahre sind [35]. Die Erkrankungshäufigkeit bei Männern in Deutschland stieg bis Ende der 1980er Jahre stetig an, seitdem ist die Inzidenzrate allerdings rückläufig. Bei Frauen hingegen nimmt die Rate der Neuerkrankungen stetig zu [23].

Unter Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC weisen Patienten mit Alterationen des MET-Protoonkogens generell eine ungünstigere Prognose auf [4, 36]. NSCLC-Patienten mit einer METex14-Skipping-Veränderung sind im Mittel älter [12, 13] als Patienten mit herkömmlichem NSCLC [14]. Metastasen im ZNS werden zu Diagnosestellung in etwa 11-23 % und in etwa 40 % während des gesamten Krankheitsverlauf in NSCLC-Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen nachgewiesen [29-32]. Hirnmetastasen erschweren die Krankheit zusätzlich für den Patienten und zeigen eine negative Auswirkung auf die Prognose [25, 26]: Im Median liegt das Gesamtüberleben bei circa 1-2 Monaten nach Diagnosestellung, wenn keine wirksame lokale oder systemische Therapie erfolgt [37, 38]. Bei den meisten zielgerichteten Therapien ist ihre Wirkung auf den Blutkreislauf des Körpers beschränkt, da sie die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können. Im Gegensatz dazu ist dem MET-TKI Tepotinib eine Überwindung der Blut-Hirn-Schranke möglich, so dass dieser auch effektiv gegen Hirnmetastasen wirken kann [32, 39].

Charakterisierung der Zielpopulation

Tepotinib wird angewendet bei 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. Gemäß Fachinformation muss eine METex14-Skipping-Veränderung auf Basis eines validierten Tests aus Gewebe oder Blutplasma vor dem Therapiebeginn mit Tepotinib vorliegen.

In dem vorliegenden Dossier werden entsprechend dem Anwendungsgebiet von Tepotinib 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, betrachtet, die nicht mit einem MET-

Inhibitor vorbehandelt sind. Die Patienten befinden sich im Stadium IIIB-IV. Eine Indikation zur kurativen Resektion, Bestrahlung oder Radiochemotherapie besteht nicht.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

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.

Aufgrund der unspezifischen Symptome oder des teilweise asymptomatischen Auftretens im frühen Krankheitsstadium erfolgt die Diagnose eines Lungenkarzinoms meist erst im fortgeschrittenen Stadium, so werden ca. 35-40 % der NSCLC-Patienten im Stadium IV diagnostiziert [1, 23]. Das typische Erkrankungsalter von NSCLC-Patienten mit einer METex14-Skipping-Veränderung ist 70 Jahre oder älter [12, 15].

Behandlung eines Lungenkarzinoms

Therapien für fortgeschrittene NSCLC-Stadien

Für einen Großteil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ist das Therapieziel palliativ. Fortgeschrittene Stadien eines Lungentumors können mit einer kombinierten Radiochemotherapie, gefolgt von einer Immuntherapie abhängig von der Expression des Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1), behandelt werden. Eine weitere Möglichkeit der Behandlung ist eine Lokalthherapie von Primärtumor und Metastasen mit adjuvanter systematischer und individualisierter Therapie, je nach Bestehen und Lokalisation solitärer Metastasen [1].

Für NSCLC-Patienten mit multiplen Metastasen ist das Therapieziel ausschließlich palliativ und beinhaltet die Linderung tumorbedingter Symptome, den Erhalt der Lebensqualität und die Verlängerung der Zeit bis zum Progress sowie des Gesamtüberlebens [23]. Grundsätzlich wird bei der Behandlung des NSCLC in fortgeschrittenen Stadien zwischen einer nicht-molekular stratifizierten und einer molekular stratifizierten Therapie unterschieden [1]. Bei NSCLC-Erkrankung ohne aktivierende Mutationen oder Translokationen, die eine gezielte Behandlung ermöglichen, muss auf eine nicht-molekular stratifizierte Therapie zurückgegriffen werden. Dabei handelt es sich vorrangig um eine Behandlung mit zytotoxischer Chemotherapie und/oder Immuntherapie [1].

Molekular stratifizierte Therapien, sogenannte personalisierte Therapien, in fortgeschrittenen NSCLC-Stadien richten sich gezielt gegen eine genetische Aberration des Tumors. Die

genetischen Aberrationen können zu onkogenen Aktivierungen von Signalwegen führen, welche vermehrte Zellteilung, Zelltransformation und Metastasenbildung des Tumors vorantreiben. Die spezifische Inhibierung von Schlüsselpunkten in der Signalweiterleitung durch die zielgerichtete Therapie hemmt das onkogene Verhalten des Tumors. Die gezielte Therapie kann dabei effektiver als herkömmliche Chemotherapien wirken und zusätzlich weniger Nebenwirkungen zeigen, da vornehmlich Krebszellen angegriffen werden [40, 41].

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. Die mediane Überlebenszeit etwa von Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK- oder ROS1-Translokationen liegt nun dank der Verfügbarkeit zielgerichteter Tyrosinkinase-Inhibitoren im Bereich von mehreren Jahren [1].

Therapie des NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen

Vor der Zulassung von Tepotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet stand für NSCLC-Patienten mit einer METex14-Skipping-Veränderung keine in der Europäischen Union (EU) zugelassene zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung. Nichtsdestotrotz empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie bereits seit Februar 2018 für Patienten mit NSCLC und EGFR-, ALK-, ROS1- und BRAF-Wildtypkonfigurationen spätestens im Rezidiv nach einer Platin-basierten Chemotherapie eine umfassende Genotypisierung bekannter Treibermutationen, insbesondere MET-Amplifikationen und METex14-Skipping-Veränderungen, durchzuführen, damit für diese Patienten eine zielgerichtete Therapie im Rahmen der Zulassung, einer Studie oder im Off-Label-Use ermöglicht werden kann [23]. Die Therapieleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO) empfiehlt für NSCLC-Patienten mit einer METex14-Skipping-Veränderung in der Erstlinie eine nicht-molekular stratifizierte, systematische Therapie, welche den Allgemeinzustand, die Vorbehandlung, die Symptomatik und spezifische Komorbiditäten des Patienten und die Patientenpräferenz sowie die histologische Klassifikation des Tumors und molekularpathologische Alterationen berücksichtigt. Die Therapie für Patienten in der Zweitlinie orientiert sich nach dem Ansprechen der Erstlinientherapie und ist stärker diversifiziert und individualisiert. Sie beinhaltet Chemotherapie, Immuntherapie, antiangiogenetisch wirksame Arzneimittel, Multikinase-Inhibitoren und supportive Maßnahmen [1].

NSCLC-Patienten mit einer METex14-Skipping-Veränderung sind im Mittel älter [12, 13] als Patienten mit herkömmlichem NSCLC [14]. Insgesamt weisen Patienten mit Alterationen des MET-Protoonkogens eine besonders schlechte Prognose, niedrige Ansprechraten und ein kurzes progressionsfreies Überleben (PFS; Progression Free Survival) auf [5, 12, 18, 31]. Das durchschnittliche Gesamtüberleben dieser Patienten liegt bei nur etwa 8 Monaten [1, 31]. Im Versorgungsalltag zeigt sich zudem ein medianes Progressionsfreies Überleben von nur 4-5 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von nur 8-12 Monaten, d. h. jeder zweite Patient im Anwendungsgebiet stirbt innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2). Unter diesen Aspekten ist eine Chemotherapie mit einer generell schlechten Verträglichkeit für diese Patientenpopulation weniger geeignet. Immuntherapien (gerichtet gegen Programmed Cell Death 1 [PD-1]/PD-L1) als Monotherapie zeigen im

Gegensatz zu Chemotherapien weniger Nebenwirkungen, weisen allerdings bei Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen nur geringe bzw. moderate Ansprechraten auf. So wurde für diese Patientengruppe eine Objektive Ansprechrate (ORR; Objective Response Rate) von 17 % und ein medianes PFS von 1,9-3,4 Monaten berichtet [42, 43]. Aufgrund des schlechten Ansprechens dieser Patienten auf eine nicht-molekular stratifizierte Immuntherapie ist der Bedarf an wirksamen, zielgerichteten Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet hoch. Die entsprechende Anwendung zielgerichteter Therapien in Form von TKI ist bereits in den aktuellen Leitlinien als aussichtsreich beschrieben, mit Verweis auf Studienergebnisse zur Wirksamkeit von Tepotinib, Capmatinib, Crizotinib und Cabozantinib, die den erfolgsversprechenden Ansatz einer zielgerichteten Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet gezeigt haben [1, 23]. Die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) empfiehlt die TKI Tepotinib und Capmatinib als Erstlinientherapie ebenso wie für nachfolgende Therapien für Patienten mit einer METex14-Skipping-Veränderung. Ebenfalls wird der TKI Crizotinib in dieser Leitlinie als mögliche Therapieoption beschrieben [44]. Zuvor wurde Crizotinib, ebenso wie der TKI Cabozantinib in NSCLC-Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen als Off-Label-Therapie untersucht [45, 46]. Weitere Substanzen sind in der Entwicklung. Der TKI Capmatinib wurde 2020 für NSCLC-Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen [18]. Tepotinib erhielt die Zulassung u. a. im März 2020 in Japan und 2021 in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA; United States of America), und ist in Deutschland nun die erste zugelassene zielgerichtete Therapie für NSCLC-Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tepotinib

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 bindet an die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindetasche der Kinasedomäne des MET-Tyrosinkinase-rezeptors. Dadurch wird die Bindung von ATP an die Kinasedomäne und somit die Phosphotransferase-Aktivität von MET blockiert, die MET-Rezeptor-Signalweiterleitung gehemmt und die vermehrte Zellteilung, Zelltransformation und Metastasenbildung der Krebszellen unterbunden [47]. Tepotinib wird einmal täglich oral verabreicht und stellt eine wirksame, gut verträgliche Therapieoption 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, die die Symptomatik und Lebensqualität der Patienten verbessert und zudem eine vergleichbare Wirksamkeit über alle Therapielinien hinweg zeigt (siehe Modul 4). Tepotinib kann überdies nachweislich die Blut-Hirn-Schranke überqueren und somit auch effektiv bei Patienten mit Hirnmetastasen wirken [32, 33]. Als erstes Arzneimittel, das in Deutschland spezifisch für diese Patienten zugelassen ist, deckt Tepotinib so den hohen Bedarf dieser Patienten an einer zielgerichteten Therapie.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Lungenkrebs zählt in Deutschland zu den häufigsten Krebsarten und stellt bei Männern nach Prostatakrebs die zweithäufigste und bei Frauen nach Brust- und Darmkrebs die dritthäufigste Krebserkrankung dar. Laut Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) unter zusammenfassender Betrachtung der ICD-10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version; International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification)-Codes C33 (bösartige Neubildung der Trachea) und C34 (bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) erkrankten im Jahr 2018 35.290 Männer und 21.930 Frauen an bösartigen Lungentumoren, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 70 Jahren bzw. 69 Jahren lag [3]. Die höchsten Neuerkrankungsraten sind bei Männern im Alter zwischen 75 und 79 Jahren und bei Frauen im Alter zwischen 70 und 74 Jahren zu verzeichnen. Während die absolute Zahl der Neuerkrankungen unter Männern in den 2000er Jahren fast konstant geblieben ist und nach Altersstandardisierung sogar ein Rückgang der Inzidenz beobachtet werden kann, hat die Anzahl der Neuerkrankungen bei Frauen in diesem Zeitraum stetig zugenommen. Grundsätzlich erfolgt die Diagnose des Lungenkarzinoms häufig erst spät im Krankheitsverlauf, ca. 50 % der Patienten befinden sich bei Erstdiagnose bereits im Stadium IV [3].

Die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms wird für das Jahr 2017-2018 mit 54.000 Männern und 37.600 Frauen angegeben. Lungenkarzinome gehören zu den prognostisch ungünstigen Tumoren, was sich in einer niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate mit 22 % bei Frauen und 17 % bei Männern widerspiegelt. 2017-2018 verstarben in Deutschland 16.382 Frauen und 28.692 Männer an Lungenkrebs [3].

Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2022

Zum aktuellen Zeitpunkt sind in der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI epidemiologische Daten zum Lungenkarzinom bis 2017 als aktuellstes Jahr verfügbar [48]. Für die Prävalenz liegen Daten nur zusammengefasst für die ICD-10-Codes C33 (bösartige Neubildung der Trachea) und C34 (bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) vor, Daten zur Inzidenz zeigen jedoch, dass der Anteil an bösartigen Neubildungen der Trachea vernachlässigbar gering ist [49]. Daher wird im Folgenden auch für die Berechnung der Inzidenz auf die zusammengefassten Daten der ICD-10-Codes C33 und C34 zurückgegriffen.

Für die Inzidenz des Lungenkarzinoms wurde auf eine Prognose des RKI für das Jahr 2022 aus seinem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ zurückgegriffen. Für das Jahr 2022 gibt das RKI eine Inzidenz des Lungenkarzinoms von insgesamt 59.700 Fällen an (25.000 Frauen und 34.700 Männer) [3]. Für die weitere Kalkulation der Inzidenz werden zudem die beim ZfKD verfügbaren rohen Raten für das Lungenkarzinom (ICD-10-Codes C33-C34) der Jahre 2011-2017 herangezogen. Diese Daten für die Inzidenz sind in Tabelle 3-2 aufgeführt. Für die rohen Inzidenzraten bei Frauen lässt sich in dem betrachteten Zeitraum, mit Ausnahme des Jahres 2017, eine stete Zunahme der Zahlen beobachten. Auch das RKI bestätigt mit seiner Prognose diese Entwicklung der rohen Inzidenzraten. Aus diesem Grund wurde anhand der rohen Raten der Jahre 2011-2017 sowie der Prognose für das Jahr 2022 eine lineare Regression durchgeführt, um eine rohe Inzidenzrate bei Frauen für die Jahre 2023-2027 zu extrapolieren. Für die Regressionsgerade ergab sich dabei die Gleichung

$$y = 1,2714x - 2511,8 \text{ mit } R^2 = 0,9643.$$

Für die rohen Inzidenzraten bei Männern lässt sich ein gegenteiliger Trend feststellen. Die Werte fielen im selben Zeitraum ab, was auf schon länger zurückliegenden Änderungen der Rauchgewohnheiten innerhalb der Bevölkerung zurückzuführen ist [3]. Auch für Männer wurde daher eine lineare Regression anhand der rohen Inzidenzraten der Jahre 2011-2017 und der Prognose des RKI für das Jahr 2022 durchgeführt. Für die Regressionsgerade ergab sich dabei die Gleichung

$$y = -0,8155x + 1732,8 \text{ mit } R^2 = 0,9002.$$

Tabelle 3-2: Herleitung der Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2022

Jahr	Rohe Rate (pro 100.000)		Inzidenz (Fallzahlen)		
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	gesamt
Datenbankabfrage Zentrum für Krebsregisterdaten (Lunge, ICD-10-Codes C33-C34)					
2011	44,5	92,4	18.289	36.207	54.496
2012	45,9	91,4	18.862	35.942	54.804
2013	45,9	92,0	19.734	36.312	56.046
2014	49,0	90,8	20.244	36.058	56.302
2015	51,7	91,2	21.480	36.627	58.107
2016	51,7	88,0	21.588	35.729	57.317
2017	51,3	86,7	21.484	35.355	56.839
Prognose der Inzidenz des RKI aus „Krebs in Deutschland 2017/2018“ (Lunge, ICD-10-Codes C33-C34)					
2022	59,0	84,1	25.000	34.700	59.700
Quellen: [3, 48, 49] ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version; RKI: Robert Koch-Institut					

Da vom RKI in den Analysen des „Krebs in Deutschland“ keine Prognose für das Jahr 2022 angegeben ist, wurden zur Herleitung der Prävalenz über die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten rohe Raten für die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10-Codes C33-C34) der Jahre 2011-2017 abgerufen (Tabelle 3-3) [48]. Wie im Falle der Inzidenz lässt sich auch für die rohen Prävalenzraten bei Frauen in dem betrachteten Zeitraum eine stete Zunahme der Zahlen beobachten. Aus diesem Grund wurde anhand der rohen Prävalenzraten der Jahre 2011-2017 eine lineare Regression durchgeführt, um eine rohe Prävalenzrate bei Frauen für die Jahre 2021 und 2022 zu extrapolieren. Für die Regressionsgerade ergab sich dabei die Gleichung

$$y = 3,2429x - 6452 \text{ mit } R^2 = 0,985.$$

Unter Anwendung dieser Gleichung wurde eine rohe 5-Jahres-Prävalenzrate bei Frauen von 101,9 pro 100.000 für das Jahr 2021 sowie von 105,1 pro 100.000 für das Jahr 2022 berechnet [49].

Tabelle 3-3: Herleitung der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2022

Jahr	Rohe Rate (pro 100.000)		Prävalenz (Fallzahlen)		
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	gesamt
Datenbankabfrage Zentrum für Krebsregisterdaten (Lunge, ICD-10-Codes C33-C34)					
2011	68,9	123,0	28.677	49.436	78.113
2012	72,4	125,8	29.804	49.543	79.347
2013	76,1	126,3	31.379	49.959	81.338
2014	79,3	127,0	32.802	50.591	83.393
2015	83,6	128,3	34.848	51.964	86.812
2016	86,3	127,4	36.083	51.841	87.924
2017	87,4	127,8	36.667	52.187	88.854
Fortschreibung der rohen Rate für das Jahr 2022 und Berechnung der Prävalenz ^a					
2021	101,9	131,4	43.069	54.175	97.244
2022	105,1	132,1	44.482	54.537	99.020
Quellen: [48, 49]					
a: Die 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2021 und 2022 ergibt sich aus der fortgeschriebenen rohen Rate und dem vorausberechneten Bevölkerungsstand in Deutschland für das Jahr 2022 (Variante 01 [G2-L2-W1], 42.306.000 Frauen und 41.285.000 Männer [50]).					
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version					

Auch bei Männern ist in dem betrachteten Zeitraum an den rohen Prävalenzraten insgesamt ein zunehmender Trend auszumachen. Daher wurde auch für die rohen Prävalenzraten bei Männern im Zeitraum von 2011-2017 eine lineare Regression durchgeführt, um die 5-Jahres-Prävalenz

für die Jahre 2021 und 2022 abschätzen zu können. Für die Regressionsgerade ergab sich dabei die Gleichung

$$y = 0,7x - 1283,3 \text{ mit } R^2 = 0,731.$$

Unter Anwendung dieser Gleichung wurde eine rohe 5-Jahres-Prävalenzrate bei Männern von 131,4 pro 100.000 für das Jahr 2021 sowie von 132,1 pro 100.000 für das Jahr 2022 berechnet [49].

Den Ergebnissen der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018) des Statistischen Bundesamts ist für die Jahre 2021 und 2022 ein vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland zu entnehmen. Für die Kalkulation der Inzidenz in den Jahren 2021 und 2022 wird die Variante 01 (G2-L2-W1) herangezogen, die von einer moderaten Geburtenrate (1,55 Kinder je Frau), einer moderaten Lebenserwartung (Jungen 84,4 Jahre/Mädchen 88,1 Jahre) und eines niedrigen Wanderungssaldos (147.000 Personen) ausgeht und eine Bevölkerungszahl von 42.266.000 Frauen und 41.229.000 Männer im Jahr 2021 sowie 42.306.000 Frauen und 41.285.000 Männern im Jahr 2022 in Deutschland prognostiziert [50].

Aus den fortgeschriebenen rohen Prävalenzraten für das Jahr 2021 und dem entsprechenden vorausberechneten Bevölkerungsstand (siehe Tabelle 3-3) ergibt sich eine 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2021 von insgesamt 97.244 Fällen (43.069 Frauen und 54.175 Männer) sowie für das Jahr 2022 von insgesamt 99.020 Fällen (44.482 Frauen und 54.537 Männer) [49].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die oben beschriebene Fortschreibung der Prävalenzzahlen des Lungenkarzinoms in Deutschland für die Jahre 2021 und 2022 wurde analog für die nächsten 5 Jahre bis zum Jahr 2027 sowohl für die Inzidenz als auch die Prävalenz durchgeführt. Wie Tabelle 3-4 zeigt, ist in den nächsten 5 Jahren mit einem leichten Anstieg der Neuerkrankungen zu rechnen.

Tabelle 3-4: Fortschreibung der Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland für die Jahre 2023-2027

Jahr	Rohe Rate (pro 100.000)		Bevölkerung (in 1.000) ^a		Inzidenz (Fallzahlen) ^b		
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	gesamt
2023	60,2	83,0	42.330	41.323	25.501	34.316	59.817
2024	61,5	82,2	42.337	41.344	26.043	33.996	60.039

Jahr	Rohe Rate (pro 100.000)		Bevölkerung (in 1.000) ^a		Inzidenz (Fallzahlen) ^b		
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	gesamt
2025	62,8	81,4	42.326	41.347	26.574	33.662	60.236
2026	64,1	80,6	42.296	41.331	27.093	33.312	60.405
2027	65,3	79,8	42.249	41.297	27.600	32.947	60.548

Quellen: [48, 49]
a: Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland, Variante 01 (G2-L2-W1): Geburtenrate 1,55 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 147.000 [50]
b: Die Inzidenz der Jahre 2023-2027 ergibt sich jeweils aus der fortgeschriebenen rohen Rate und dem vorausberechneten Bevölkerungsstand in Deutschland.

Auch hinsichtlich der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (siehe Tabelle 3-5) ist insbesondere aufgrund der zunehmenden Verbreitung der Erkrankung unter Frauen insgesamt mit einem Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz in den nächsten 5 Jahren zu rechnen.

Tabelle 3-5: Fortschreibung der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland für die Jahre 2023-2027

Jahr	Rohe Rate (pro 100.000)		Bevölkerung (in 1.000) ^a		5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) ^b		
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	gesamt
2023	108,4	132,8	42.330	41.323	45.880	54.877	100.757
2024	111,6	133,5	42.337	41.344	47.261	55.194	102.455
2025	114,9	134,2	42.326	41.347	48.621	55.488	104.109
2026	118,1	134,9	42.296	41.331	49.958	55.756	105.714
2027	121,4	135,6	42.249	41.297	51.273	55.999	107.271

Quellen: [48, 49]
a: Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland, Variante 01 (G2-L2-W1): Geburtenrate 1,55 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 147.000 [50]
b: Die 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2023-2027 ergibt sich jeweils aus der fortgeschriebenen rohen Rate und dem vorausberechneten Bevölkerungsstand in Deutschland.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Tepotinib	483-2.611	427-2.305
	Teilpopulation A	
	45-290	40-256
	Teilpopulation B	
	208-1.203	184-1.062
	Teilpopulation C	
	0-257	0-227
Teilpopulation D		
	230-861	203-760
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Zielpopulation von Tepotinib sind 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. Diese Zielpopulation wurde durch den G-BA in Abhängigkeit von der Therapielinie sowie von der Art der Erstlinientherapie in vier Teilpopulationen unterteilt, deren genaue Definition in Tabelle 3-7 beschrieben ist [51]. In diesem Abschnitt wird zunächst die Anzahl der Patienten in Deutschland in den einzelnen Teilpopulationen A-D hergeleitet. Abschließend erfolgt auf Basis dieser Herleitung die Berechnung der Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation. Da es sich beim NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen um eine Erkrankung des höheren Alters handelt, wird für alle hier beschriebenen Herleitungen die Annahme getroffen, dass alle 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, erwachsen sind [12, 15].

Tabelle 3-7: Definition der Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet

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...	
A	in der Zweitlinientherapie nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie
B	in der Zweitlinientherapie nach Erstlinientherapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie
C	in der Zweitlinientherapie nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie
D	in der Drittlinien- und nachfolgenden Therapie
Quelle: [51] 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	

Vorbehandelte Patienten mit NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen

Die Herleitung der Anzahl vorbehandelter Patienten in der Zielpopulation ist in Tabelle 3-8 zusammengefasst und wird nachfolgend näher erläutert.

Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl vorbehandelter Patienten in der Zielpopulation

Rechenschritt		Anteile		Anzahl Patienten	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer
Anzahl vorbehandelter Patienten in der Zielpopulation					
1	Anzahl an Patienten mit Lungenkarzinom 2022	-		44.482-68.069	54.537-88.875
2	Anteil mit NSCLC	75,2-78,2 %	79,8-82,5 %	33.451-53.230	43.521-73.322
3a	Anteil Stadium IIIB/IV	60,2-66,5 %	60,2-64,2 %	20.138-35.398	26.200-47.073

Rechenschritt		Anteile		Anzahl Patienten	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer
3b	Anteil in früheren Stadien mit Progression in Stadium IV	14,0-15,8 %		4.683-8.410	6.093-11.585
3c	Summe aus 3a und 3b	-		24.821-43.808	32.293-58.658
4	Summe Frauen und Männer	-		57.114-102.466	
5	Anteil METex14-Skipping-Veränderung	2,7 %		1.542-2.767	
6a	Anteil in der Zweitlinientherapie	22,3-50,0 %		344-1.384	
6b	Anteil in der Drittlinientherapie	9,7-25,9 %		150-717	
6c	Anteil in der Viertlinien- oder weiteren Therapie	5,2 %		80-144	
Quelle: [49] METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom					

Schritt 1

Die Anzahl vorbehandelter Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen wird ausgehend von der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland für 2022 als Untergrenze und der Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz für 2021 und der Inzidenz für 2022 als Obergrenze hergeleitet. In Anlehnung an frühere Beschlüsse des G-BA im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC liegt dem die Annahme zugrunde, dass sowohl alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten können als auch alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz für eine Folgetherapie infrage kommen [52, 53]. Die so resultierende Spanne wird in den folgenden Schritten entsprechend der Definition der Zielpopulation eingegrenzt. Die Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland für das Jahr 2022 sowie die 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2021 und 2022 wurden in Abschnitt 3.2.3 hergeleitet. Auf Basis dieser Zahlen ergibt sich als Grundlage für die Herleitung der Anzahl vorbehandelter Patienten eine Spanne von 44.482-68.069 Frauen und 54.537-88.875 Männern mit Lungenkarzinom.

Schritt 2

Für die Anzahl der Patienten mit NSCLC unter den jährlichen Neuerkrankungen mit einem Lungenkarzinom zog der G-BA im Rahmen früherer Nutzenbewertungsbeschlüsse zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC einen Anteil von 75,2-78,2 % für Frauen und 79,8-82,5 % für Männer heran [54]. Die Angaben beruhen auf Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) für den Zeitraum der Jahre 2000-2014 auf Grundlage von 31 klinischen Registern aus elf Bundesländern [55] sowie auf Daten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), die auf Grundlage von zwölf Krebsregistern deutscher Bundesländer Daten von Patienten berichtete, die im Zeitraum von 2002-2010 mit Lungenkarzinom diagnostiziert wurden [55, 56]. Orientierend an

vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet NSCLC werden diese Anteile bei der vorliegenden Herleitung zur Berechnung der Anzahl der Patienten mit NSCLC herangezogen.

Unter Anwendung dieser Anteile auf die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2022 (Schritt 1) ergibt sich eine Anzahl von 33.451-53.230 Frauen und 43.521-73.322 Männern mit NSCLC.

Schritt 3a

Um den Anteil der NSCLC-Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung zu ermitteln, werden zur weiteren Eingrenzung der Patientenzahlen zunächst Anteile der Patienten berechnet, die sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Stadium IIIB oder Stadium IV befinden. Für diese Anteile zog der G-BA im Rahmen früherer Nutzenbewertungsbeschlüsse zum fortgeschrittenen NSCLC einen Anteil von 60,2-66,5 % für Frauen und 60,2-64,2 % für Männer heran [54]. Die Angaben beziehen sich auf Daten der ADT, gemäß deren sich 9,4 % der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB und 50,8 % im Stadium IV befinden, und damit insgesamt 60,2 % in einem fortgeschrittenen Stadium [55] sowie auf Daten der GEKID verwiesen, denen zu entnehmen ist, dass sich unter Frauen mit NSCLC 13,9 % in Stadium IIIB und 52,6 % in Stadium IV (insgesamt 66,5 % in einem fortgeschrittenen Stadium), und unter Männern 17,2 % in Stadium IIIB und 47,0 % in Stadium IV (insgesamt 64,2 % in einem fortgeschrittenen Stadium) befinden [55, 56].

Unter Anwendung dieser Anteile auf die Anzahl der Patienten mit NSCLC (Schritt 2) ergeben sich 20.138-35.398 Frauen und 26.200-47.073 Männer mit fortgeschrittener Erkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Schritt 3b

Zusätzlich wird der Anteil der Patienten mit NSCLC berücksichtigt, die in einem früheren Stadium (I-III A) diagnostiziert wurden und im Krankheitsverlauf ins Stadium IV progredieren. Im Rahmen früherer Nutzenbewertungsbeschlüsse zum fortgeschrittenen NSCLC zog der G-BA hierzu eine Spanne von 14,0-15,8 % heran [54, 55]. Der beschriebene Anteil ergibt sich aus Daten des Tumorregisters München (TRM) zur ersten Progression und Angaben der ADT sowie der GEKID zu Anteilen von Patienten mit NSCLC in frühen Stadien bei Erstdiagnose.

Unter Anwendung dieser Anteile auf die Anzahl der Patienten mit NSCLC (Schritt 2) ergeben sich 4.683-8.410 Frauen und 6.093-11.585 Männer, die in einem frühen Stadium diagnostiziert wurden und im Krankheitsverlauf ins Stadium IV progredieren.

Schritt 3c

Durch Aufsummieren der Ergebnisse aus den Rechenschritten 3a und 3c erhält man insgesamt 24.821-43.808 Frauen und 32.293-58.658 Männer mit fortgeschrittenem NSCLC.

Schritt 4

Unter Zusammenfassung der Patientenzahlen für Frauen und Männer aus Schritt 3c ergibt sich in der Summe eine Anzahl von 57.114-102.466 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC.

Schritt 5

Eine METex14-Skipping-Veränderung stellt eine seltene onkogene Treibermutation bei Patienten mit NSCLC dar. In der Publikation von Schrock et al. (2016) wird eine umfassende genomische Profilierung von 11.205 Patienten mit Lungenkarzinom, von denen der überwiegende Teil ein NSCLC aufwies, berichtet. Dieser ist zu entnehmen, dass bei 2,7 % aller Patienten eine METex14-Alteration identifiziert wurde [11]. In der vorliegenden Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation wird dieser Wert zur Berechnung herangezogen.

Unter Anwendung dieses Prozentanteils auf 57.114-102.466 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Schritt 4) ergeben sich 1.542-2.767 prävalente Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen.

Schritt 6a

Zur Abschätzung des Anteils der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten, wurde die Publikation von Hardtstock et al. (2020) mit Daten aus dem deutschen Versorgungskontext identifiziert. Berichtet wird darin die retrospektive Analyse von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC auf Basis von Routinedaten der AOK PLUS von 3,2 Millionen gesetzlich Versicherten in den Bundesländern Sachsen und Thüringen [14]. Eingeschlossen wurden Patienten mit mindestens einer Diagnose Lungenkarzinom in den Jahren 2012-2015. Patienten mit NSCLC wurden anhand dokumentierter NSCLC-spezifischer Therapien identifiziert und anschließend nach Krankheitsstadium (UICC8, Stadium IIIB oder höher) selektiert. Für 1.009 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC stand eine 36-monatige Follow-up-Periode zur Verfügung. Von diesen Patienten erhielten 22,3 % eine Zweitlinientherapie.

In der Publikation von Clarey et al. (2012) werden retrospektiv Daten von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC berichtet, die zwischen März 2007 und Mai 2008 im Concord Repatriation General Hospital, Sydney, Australien, gesammelt wurden [57]. Von 62 eingeschlossenen Patienten in den Stadien IIIB und IV erhielten 18 (29,0 %) eine Zweitlinientherapie.

Während diesen Erhebungen ausschließlich Daten zu Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Allgemeinen zu entnehmen sind, stehen aus der nicht-interventionellen Studie MS200095-0015 spezifisch Daten zu Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen zur Verfügung. In dieser Studie wurden therapeutische Versorgungsmuster und ihre Wirksamkeit bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen auf Basis elektronischer Gesundheitsakten in den USA untersucht. Im Studienzeitraum von Januar 2004 bis März 2020 wurden unter 5.339 Patienten mit Lungenkarzinom 54 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen identifiziert. Von diesen 54 im Rahmen der Studie beobachteten Patienten erhielten 27 Patienten (50,0 %) eine Zweitlinientherapie [58].

Auf Basis der beschriebenen Ergebnisse kann eine Spanne von 22,3-50,0 % für den Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen abgeleitet werden, die eine Zweitlinientherapie erhalten. Unter Anwendung dieses Anteils auf die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen

(Schritt 5), lässt sich eine Spanne von 344-1.384 Patienten berechnen, die eine Zweitlinientherapie erhalten.

Schritt 6b

Aus den unter Schritt 6a beschriebenen Quellen lässt sich für den Anteil der Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten, eine Spanne von 9,7 % (Clarey et al. 2012 und Hardtstock et al. 2020) bis 25,9 % (Studie MS200095-0015) ableiten [14, 57, 58]. Unter Anwendung dieses Anteils auf die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen (Schritt 5), lässt sich eine Spanne von 150-717 vorbehandelten Patienten berechnen, die eine Drittlinientherapie erhalten.

Schritt 6c

Die Zielpopulation von Tepotinib umfasst zusätzlich Patienten in der vierten oder einer späteren Therapielinie. Der Publikation von Hardtstock et al. (2020) ist für die dort berichtete 36-monatige Follow-up-Periode mit 1.009 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zu entnehmen, dass in Deutschland 5,2 % der Patienten in einer vierten oder weiteren Therapielinie behandelt werden [14]. Unter Anwendung dieses Anteils auf die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen (Schritt 5), lässt sich eine Spanne von 80-144 Patienten berechnen, die sich in der vierten oder einer späteren Therapielinie befinden.

Anzahl der Patienten in den Teilpopulationen A-D

Die Herleitung der Anzahl vorbehandelter Patienten in den Teilpopulationen A-D ist in Tabelle 3-9 zusammengefasst. In den Teilpopulationen A-C werden die Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen, die eine Zweitlinientherapie erhalten, nach der Art ihrer Erstlinientherapie aufgeteilt. Dabei wird unterschieden nach einer Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Teilpopulation A), einer Platin-basierten Chemotherapie (Teilpopulation B) oder einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie (Teilpopulation C). Die Teilpopulation D umfasst Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen, die eine Drittlinien- und nachfolgende Therapien erhalten. Die Herleitung wird nachfolgend näher erläutert.

Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der Patienten in den Teilpopulationen A-D

Rechenschritt		Anteile	Anzahl Patienten
6a	Anzahl an NSCLC-Patienten mit METex14-Skipping-Veränderung mit Zweitlinientherapie (Tabelle 3-8)	-	344-1.384
Anzahl der GKV-Patienten in 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			
7a	Anteil der Patienten mit einer Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	13,0-20,9 %	45-290
8a	Anteil GKV-Patienten	88,3 %	40-256

Rechenschritt		Anteile	Anzahl Patienten
Anzahl der GKV-Patienten in Teilpopulation B: 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			
7b	Anteil der Patienten mit einer Erstlinientherapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie	60,5-87,0 %	208-1.203
8b	Anteil GKV-Patienten	88,3 %	184-1.062
Anzahl der GKV-Patienten in 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			
7c	Anteil der Patienten mit einer Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie	0,0-18,6 %	0-257
8c	Anteil GKV-Patienten	88,3 %	0-227
Anzahl der GKV-Patienten in Teilpopulation D: 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 - mit einer Drittlinien- und nachfolgenden Therapie			
6b	Anzahl an NSCLC-Patienten mit METex14-Skipping-Veränderung in der Drittlinientherapie (Tabelle 3-8)	-	150-717
6c	Anzahl an NSCLC-Patienten mit METex14-Skipping-Veränderung in der Viertlinien- oder weiteren Therapie (Tabelle 3-8)	-	80-144
7d	Summe aus 6b und 6c	-	230-861
8d	Anteil GKV-Patienten	88,3 %	203-760
Quelle: [49] GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; 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			

Schritt 7a

Zur Aufteilung der Anzahl der Patienten in der zweiten Therapielinie nach ihrer Vortherapie werden bei der vorliegenden Herleitung Daten aus der Zulassungsstudie VISION zu Tepotinib herangezogen. Bei der Studie VISION handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tepotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen oder MET-Amplifikation. Sie stellt die bislang größte durchgeführte Studie in dieser Patientenpopulation dar. Die Studie VISION wurde an 132 Zentren durchgeführt, die meisten davon in Europa, darunter auch Deutschland [59]. In der Intention-to-Treat-Population der Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (UICC-Stadien IIIB-IV) mit METex14-Skipping-Veränderungen eingeschlossen. Von diesen Patienten erhielten 88 Studienteilnehmer Tepotinib als Zweitlinientherapie. Bei 86 dieser Patienten erfolgte eine Vorbehandlung entsprechend dem deutschen Versorgungskontext mit einer Platin-basierter

Chemo- und/oder Immuntherapie. Den Studiendaten (siehe auch Modul 4) ist zu entnehmen, dass 18 (20,9 %) dieser Patienten eine Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie erhalten hatten, 52 (60,5 %) der Patienten mit einer Platin-basierten Chemotherapie in der Erstlinie und 16 (18,6 %) der Patienten mit einer Kombination aus Immuntherapie und Platin-basierter Chemotherapie in der Erstlinie behandelt wurden [60].

Dass die Verteilung der Erstlinientherapie, wie sie aus den Daten der Studie VISION hervorgeht, näherungsweise den deutschen Versorgungskontext abbildet, zeigt ein Vergleich mit retrospektiv erhobenen Daten des Universitätsklinikums Köln aus einer Publikation von Kron et al. (2021). Diese Studie im Rahmen des Network Genomic Medicine untersuchte die genetische Heterogenität des NSCLC mit MET-Aberrationen unter Einschluss von nicht-vorselektierten Patienten mit einer entsprechenden Diagnose zwischen den Jahren 2015 und 2018 [13]. Unter den Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen befanden sich 83,0 % im Stadium IIIB oder höher. Von den 23 Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen, für die Informationen zu ihrer Erstlinientherapie vorlagen, erhielten 3 Patienten (13,0 %) eine Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie und 20 Patienten (87,0 %) eine Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie. Keiner der Patienten erhielt in der ersten Therapielinie eine Kombinationstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor.

Der Vergleich dieser Daten mit denen aus der Studie VISION ist mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da im Gegensatz zur Studie VISION bei der Erhebung aus der Publikation von Kron et al. (2021) die Angaben zur Erstlinientherapie offenbar unabhängig davon sind, ob die beschriebenen Patienten auch eine Zweitlinientherapie erhielten. Jedoch stellen die von Kron et al. publizierten Daten die bislang einzigen aus dem deutschen Versorgungskontext dar, die explizit für die Patientenpopulation mit METex14-Skipping-Veränderung berichtet wurden [13].

Auf Grundlage der Daten aus der Studie VISION und der Publikation von Kron et al. (2021) lässt sich für den Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen, die eine Zweitlinientherapie erhalten und mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie vorbehandelt sind, eine Spanne von 13,0-20,9 % ableiten.

Unter Anwendung dieses Anteils auf die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen, die eine Zweitlinientherapie erhalten (Schritt 6a), lässt sich für **Teilpopulation A** – erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie – ein Anteil von **45-290 Patienten** berechnen.

Schritt 8a

Um den für die GKV relevanten Anteil der Patienten zu bestimmen, wird die Anzahl der Patienten mit dem Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung verrechnet. Das Bundesministerium für Gesundheit gibt in der Veröffentlichung „Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand“ (Stand: 04.10.2021) für Juni 2021 eine Gesamtzahl von 73.385.222 Versicherten in der GKV

an [61]. Angerechnet auf eine Gesamtbevölkerung in Deutschland von 83.129.285 (Stand: 30.06.2021) resultiert daraus ein Anteil von 88,3 % an GKV-Versicherten [62]. Dieser Anteil an GKV-Versicherten wird auch in der Zielpopulation von Tepotinib angenommen.

Unter Heranziehen dieses Anteils an GKV-Versicherten von 88,3 % ergeben sich für **Teilpopulation A** insgesamt **40-256 Patienten** in der GKV.

Schritt 7b

Unter Heranziehen der unter Schritt 7a beschriebenen Quellen lässt sich für den Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen, die eine Zweitlinientherapie erhalten und mit einer Platin-basierten Chemotherapie vorbehandelt sind, eine Spanne von 60,5-87,0 % ableiten.

Unter Anwendung dieses Anteils auf die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen, die eine Zweitlinientherapie erhalten (Schritt 6a), lässt sich für **Teilpopulation B** – erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen nach Erstlinientherapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie – ein Anteil von **208-1.203 Patienten** berechnen.

Schritt 8b

Unter Heranziehen des Anteils an GKV-Versicherten von 88,3 % (siehe Schritt 8a) ergibt sich für **Teilpopulation B** eine Anzahl von **184-1.062 Patienten** in der GKV.

Schritt 7c

Anhand der Daten aus den unter Schritt 7a beschriebenen Quellen lässt sich für den Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen, die eine Zweitlinientherapie erhalten und mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie vorbehandelt sind, eine Spanne von 0,0-18,6 % ableiten.

Unter Anwendung dieses Anteils auf die Anzahl der vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen, die eine Zweitlinientherapie erhalten (Schritt 6a), lässt sich für **Teilpopulation C** – erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie – ein Anteil von **0-257 Patienten** berechnen.

Schritt 8c

Unter Heranziehen des Anteils an GKV-Versicherten von 88,3 % (siehe Schritt 8a) ergibt sich für **Teilpopulation C** eine Anzahl von **0-227 Patienten** in der GKV.

Schritt 7d

Die Teilpopulation D umfasst Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen, die eine Drittlinientherapie oder nachfolgende Therapie erhalten. Die Anzahl dieser Patienten wurde bereits in Tabelle 3-9 hergeleitet. In der Summe ergibt sich somit aus 150-737 Patienten in der dritten Therapielinie

und 80-148 Patienten in der vierten oder einer späteren Therapielinie für **Teilpopulation D** eine Anzahl von insgesamt **230-861 Patienten**.

Schritt 8d

Unter Heranziehen des Anteils an GKV-Versicherten von 88,3 % (siehe Schritt 8a) ergibt sich für **Teilpopulation D** eine Anzahl von **203-760 Patienten** in der GKV.

Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation

Die Berechnung der Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation von Tepotinib ist in Tabelle 3-10 beschrieben.

Tabelle 3-10: Berechnung der Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation

Rechenschritt	Anteile	Anzahl Patienten
Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation		
Anzahl an Patienten in der Teilpopulation A (Tabelle 3-9)	-	45-290
Anzahl an Patienten in der Teilpopulation B (Tabelle 3-9)	-	208-1.203
Anzahl an Patienten in der Teilpopulation C (Tabelle 3-9)	-	0-257
Anzahl an Patienten in der Teilpopulation D (Tabelle 3-9)	-	230-861
9 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Summe der Teilpopulationen A-D)	-	483-2.611
10 Anteil GKV-Patienten	88,3 %	427-2.305
Quelle: [49] GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Schritt 9

Die Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation entspricht der Summe der Patienten in den Teilpopulationen A-D (Tabelle 3-10). Es ergeben sich daraus für das Jahr 2022 insgesamt **483-2.611** vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen.

Schritt 10

Unter Heranziehen des Anteils an GKV-Versicherten von 88,3 % (siehe Schritt 8a) ergeben sich für das Jahr 2022 insgesamt **427-2.305** GKV-Patienten in der Zielpopulation von Tepotinib.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen

sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tepotinib	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	40-256
	A) nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie		184-1.062
B) nach Erstlinientherapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie	0-227		
	C) nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie		
	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
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; 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			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Tepotinib für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen wird in Modul 4 des vorliegenden Dossiers dargelegt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland erfolgte auf Basis von Daten zum Lungenkarzinom in Deutschland des RKI, die über das Zentrum für Krebsregister abgefragt oder dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ entnommen wurden [3, 48]. Für die Herleitung der Anzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC wurde dem Vorgehen des G-BA aus verschiedenen Beschlüssen zu anderen Verfahren im Anwendungsgebiet gefolgt. Für die weitere Eingrenzung der Zielpopulation sowie der Teilpopulationen wurden anhand einer orientierenden, nicht-systematischen Recherche geeignete Fachpublikationen identifiziert. Darüber hinaus wurden Daten aus der Zulassungsstudie VISION zu Tepotinib sowie der nicht-interventionellen Studie MS200095-0015 herangezogen [58, 59].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Onkopedia Leitlinie. Stand Juli 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 27.10.2021]
2. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15009.
3. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 08.12.2021]
4. Salgia R. MET in Lung Cancer: Biomarker Selection Based on Scientific Rationale. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(4):555-65.
5. Socinski MA, Pennell NA, Davies KD. MET Exon 14 Skipping Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Biology, Clinical Outcomes, and Testing Considerations. *JCO Precision Oncology*. 2021(5):653-63.
6. Van Der Steen N, Giovannetti E, Pauwels P, Peters GJ, Hong DS, Cappuzzo F, et al. cMET Exon 14 Skipping: From the Structure to the Clinic. *J Thorac Oncol*. 2016;11(9):1423-32.
7. Cortot AB, Kherrouche Z, Descarpentries C, Wislez M, Baldacci S, Furlan A, et al. Exon 14 Deleted MET Receptor as a New Biomarker and Target in Cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(5).
8. Wu YL, Soo RA, Locatelli G, Stammberger U, Scagliotti G, Park K. Does c-Met remain a rational target for therapy in patients with EGFR TKI-resistant non-small cell lung cancer? *Cancer Treat Rev*. 2017;61:70-81.
9. Drilon A, Cappuzzo F, Ou SI, Camidge DR. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):15-26.
10. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):721-30.
11. Schrock AB, Frampton GM, Suh J, Chalmers ZR, Rosenzweig M, Erlich RL, et al. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. *J Thorac Oncol*. 2016;11(9):1493-502.
12. Tong JH, Yeung SF, Chan AW, Chung LY, Chau SL, Lung RW, et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. *Clin Cancer Res*. 2016;22(12):3048-56.
13. Kron A, Scheffler M, Heydt C, Ruge L, Schaepers C, Eisert AK, et al. Genetic Heterogeneity of MET-Aberrant NSCLC and Its Impact on the Outcome of Immunotherapy. *J Thorac Oncol*. 2021;16(4):572-82.
14. Hardtstock F, Myers D, Li T, Cizova D, Maywald U, Wilke T, et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):260.

15. Pruis MA, Geurts-Giele WRR, von der TjH, Meijssen IC, Dinjens WNM, Aerts J, et al. Highly accurate DNA-based detection and treatment results of MET exon 14 skipping mutations in lung cancer. *Lung Cancer*. 2020;140:46-54.
16. Awad MM, Kim Lee J, Madison R, Classon A, Kmak J, Frampton GM, et al. Characterization of 1,387 NSCLCs with MET exon 14 (METex14) skipping alterations (SA) and potential acquired resistance (AR) mechanisms. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):9511.
17. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov*. 2015;5(8):850-9.
18. Salgia R, Sattler M, Scheele J, Stroh C, Felip E. The promise of selective MET inhibitors in non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping. *Cancer Treat Rev*. 2020;87:102022.
19. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011;3(75):75ra26.
20. Stewart EL, Tan SZ, Liu G, Tsao MS. Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations-a review. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(1):67-81.
21. Papadimitrakopoulou VA, Wu Y-L, Han J-Y, Ahn M-J, Ramalingam SS, John T, et al. LBA51: Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study. *Ann Oncol*. 2018(Supplement 8):VIII741.
22. Ramalingam SS, Cheng Y, Zhou C, Ohe Y, Imamura F, Cho BC, et al. LBA50: Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: Preliminary data from the phase III FLAURA study. *Ann Oncol*. 2018(Supplement 8):VIII740.
23. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. 2018. Verfügbar unter: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>. [Zugriff am: 08.06.2021]
24. Houlihan NG, Inzeo D, Joyce M, Tyson LB. Symptom management of lung cancer. *Clinical journal of oncology nursing*. 2004;8(6):645.
25. Nishino M, Soejima K, Mitsudomi T. Brain metastases in oncogene-driven non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(Suppl 3):S298-s307.
26. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev*. 2003;29(6):533-40.
27. Ernani V, Stinchcombe TE. Management of Brain Metastases in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract*. 2019;15(11):563-70.
28. Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiessen W, Morr H, Schönfeld N, et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms - Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie* 2000;54(8):361–71.
29. Offin M, Luo J, Guo R, Lyo JK, Falcon C, Dienstag J, et al. CNS Metastases in Patients With MET Exon 14-Altered Lung Cancers and Outcomes With Crizotinib. *JCO Precis Oncol*. 2020;4.
30. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(10):944-57.

31. Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, Dahlberg SE, Drilon A, Noonan SA, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2019;133:96-102.
32. Viteri S, Mazieres J, Veillon R, Felip E, Le X, Garassino MC, et al. Activity of tepotinib in brain metastases (BM): Preclinical models and clinical data from patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. *Ann Oncol*. 2020;31(S4):S831.
33. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med*. 2020;383(10):931-43.
34. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
35. Tumorregister-München. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. Survival. 2021. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. [Zugriff am: 27.10.2021]
36. Dimou A, Non L, Chae YK, Tester WJ, Syrigos KN. MET gene copy number predicts worse overall survival in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC); a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(9):e107677.
37. Lin X, DeAngelis LM. Treatment of Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3475-84.
38. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist*. 2007;12(7):884-98.
39. Petrelli F, Lazzari C, Ardito R, Borgonovo K, Bulotta A, Conti B, et al. Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201425.
40. Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;93:52-79.
41. Chabner BA, Roberts TG. Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2005;5(1):65-72.
42. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, Umeton R, Montecalvo J, Ni A, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2085-91.
43. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1321-8.
44. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Non-Small Cell Lung Cancer V.7.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. All rights reserved. Accessed November 05, 2021.
45. Drilon A, Clark JW, Weiss J, Ou SI, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med*. 2020;26(1):47-51.
46. Wang SXY, Zhang BM, Wakelee HA, Koontz MZ, Pan M, Diehn M, et al. Case series of MET exon 14 skipping mutation-positive non-small-cell lung cancers with response to crizotinib and cabozantinib. *Anticancer Drugs*. 2019;30(5):537-41.

47. Blatt F, Faden B, Friese-Hamim M, Knuehl C, Wilm C, Fittschen C, et al. EMD 1214063 and EMD 1204831 constitute a new class of potent and highly selective c-Met inhibitors. Clin Cancer Res. 2013;19(11):2941-51.
48. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage für ICD-10 Code C33-34. Stand: 16. März 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html;jsessionid=BFE895D62CE5AA675075D2A16542E3E5.2_cid298. [Zugriff am: 11.11.2021]
49. Merck Healthcare Germany GmbH. Berechnungen zur Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation von Tepotinib im Anwendungsgebiet NSCLC. 2021.
50. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2021. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1619190961245&code=12421>. [Zugriff am: 09.11.2021]
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-256. 2021.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Afatinib (neues Anwendungsgebiet). 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4019/2016-10-20_AM-RL-XII_Afatinib_D-226_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.10.2021]
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4023/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab-nAWG-NSCLC_D-231_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.10.2021]
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7323/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-558_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.10.2021]
55. Roche Pharma AG. Entrectinib (ROZLYTREK®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3 A. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4029/2020-08-01_Modul3A_Entrectinib.pdf. [Zugriff am: 27.10.2021]
56. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K, et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. Lung Cancer. 2015;90(3):528-33.
57. Clarey J, Kao SC, Clarke SJ, Vardy J. The eligibility of advanced non-small-cell lung cancer patients for targeted therapy clinical trials. Ann Oncol. 2012;23(5):1229-33.
58. Merck Healthcare KGaA. MS200095-0015: Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Alterations or MET Amplification. Non-Interventional Study Data Final Report for Data, Update #2 Part A, Version 1.0. 2020.

59. Merck KGaA. MS200095-0022: Tepotinib Phase II in NSCLC harboring MET alterations - Clinical Study Report. 2020.
60. Merck Healthcare Germany GmbH. MS200095-0022: Tepotinib Phase II in NSCLC harboring MET alterations - Zusatzanalysen - Vorherige Antitumorthérapie bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung. 2021.
61. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - September 2021. Stand: 4. Oktober 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2020_bf.pdf. [Zugriff am: 15.11.2021]
62. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 09.11.2021]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-21 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tepotinib	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	1 × täglich	365	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab	Teilpopulation B/D	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
Gemcitabin	Teilpopulation A	3 × pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3 Tage
Vinorelbin	Teilpopulation A/D	1 × pro 7-Tage-Zyklus	52,1 Zyklen	1 Tag
Cisplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
+ Gemcitabin		2 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2 Tage
Cisplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
+ Vinorelbin		2 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2 Tage
Cisplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
+ Docetaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
Cisplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
+ Paclitaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
Cisplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
+ Pemetrexed		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
Carboplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
+ Gemcitabin		2 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2 Tage
Carboplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
+ Vinorelbin		2 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2 Tage
Carboplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
+ Docetaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Carboplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
+ Paclitaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
Carboplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
+ Pemetrexed		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
Carboplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
+ nab-Paclitaxel		3 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	3 Tage
Docetaxel	Teilpopulation B/C/D	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
Pemetrexed	Teilpopulation B/C/D	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
Nivolumab	Teilpopulation B/D	1 × pro 14-Tage-Zyklus	26,1 Zyklen	1 Tag
Atezolizumab (1.200 mg)	Teilpopulation B/D	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
Atezolizumab (840 mg)		1 × pro 14-Tage-Zyklus	26,1 Zyklen	1 Tag
Docetaxel	Teilpopulation B/C/D	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
+ Nintedanib		2 × täglich an Tagen 2 bis 21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	20 Tage
Docetaxel	Teilpopulation C/D	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
+ Ramucirumab		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag
Afatinib	Teilpopulation C/D	1 × täglich	365	1 Tag
Erlotinib	Teilpopulation C/D	2 × täglich	365	1 Tag
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Tepotinib wird bei 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, einmal täglich oral eingenommen [1]. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird, somit gibt es für den Wirkstoff keine maximal vorgegebene Behandlungsdauer. Für die Behandlungsdauer von Tepotinib wird daher rechnerisch ein Jahr

angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Zielpopulation von Tepotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde durch den G-BA in Abhängigkeit von der Therapielinie sowie von der Art der Erstlinientherapie in vier Teilpopulationen unterteilt, deren genaue Definition in Tabelle 3-13 beschrieben ist [2]. Aufgeteilt nach diesen Teilpopulationen wurde durch den G-BA die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet festgelegt (siehe Abschnitt 3.1.1).

Tabelle 3-13: Definition der durch den G-BA festgelegten Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet

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 ...	
A	nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie
B	nach Erstlinientherapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie
C	nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie
D	in der Drittlinien- und nachfolgenden Therapie
Quelle: [2] 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	

Auch für die im Folgenden beschriebenen Arzneimittel, die Teil der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet sind, gibt es keine maximal vorgegebene Behandlungsdauer. Entsprechend wird auch für die Behandlungsdauer dieser Arzneimittel rechnerisch ein Jahr angenommen.

Vorbemerkung zum Einsatz von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Die Kombinationstherapie aus Carboplatin und einem Drittgenerationszytostatikum stellt eine Off-Label-Therapie dar. Zur Dosierung in einer Kombinationstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es in der Fachinformation keine Angaben, somit wurde die Dosierung für Carboplatin der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA entnommen und beträgt unabhängig vom Drittgenerationszytostatikum 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) in einem drei- bis vierwöchentlichen Zyklus [3]. Gemäß vorherigen G-BA-Beschlüssen im Anwendungsgebiet NSCLC wird von einer Zyklusdauer von 21 Tagen ausgegangen [4, 5].

Pembrolizumab

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive

Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. Pembrolizumab wird in einem 21-Tage-Zyklus als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht [6]. Somit ergeben sich entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr.

Gemcitabin

Gemcitabin ist als Monotherapie für ältere NSCLC-Patienten oder NSCLC-Patienten mit einem ECOG Performance Status von 2 angezeigt und wird als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Diese wird einmal wöchentlich für einen Zeitraum von 3 Wochen wiederholt, gefolgt von einer Woche Pause. Dieser 28-Tage-Zyklus wird anschließend wiederholt [7]. Bei einer Zyklusdauer von 28 Tagen und 3 Behandlungstagen innerhalb des Zyklus ergeben sich 13 Behandlungszyklen und entsprechend 39 Behandlungstagen pro Jahr.

Vinorelbin

Vinorelbin ist als Monotherapie für NSCLC (Stadium 3 oder 4) angezeigt und wird als intravenöse Infusion als langsamer Bolus (6-10 min) oder als Kurzinfusion (20-30 min) einmal in einem 7-Tage-Zyklus verabreicht [8]. Somit ergeben sich entsprechend 52,1 Behandlungszyklen und 52,1 Behandlungstage pro Jahr.

Cisplatin + Gemcitabin

Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ist als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt [7, 9]. Cisplatin wird als intravenöse Infusion über 6-8 Stunden einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht, somit ergeben sich entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr [9]. Gemcitabin wird als 30-minütige intravenöse Infusion an 2 Behandlungstagen eines 21-Tage-Zyklus verabreicht, somit ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen und 34,8 Behandlungstage pro Jahr [7].

Cisplatin + Vinorelbin

Cisplatin ist in Kombination mit Vinorelbin zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt [8, 9]. Cisplatin wird als intravenöse Infusion über 6-8 Stunden einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht, somit ergeben sich entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr [9]. Vinorelbin wird als intravenöse Infusion als langsamer Bolus (6-10 min) oder als Kurzinfusion (20-30 min) an 2 Behandlungstagen eines 21-Tage-Zyklus verabreicht, somit ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen und 34,8 Behandlungstage pro Jahr [8].

Cisplatin + Docetaxel

Cisplatin ist in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt [9, 10]. Cisplatin wird als intravenöse Infusion über 30-60 Minuten einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht [10]. Docetaxel wird als einstündige intravenöse Infusion einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht [10]. Somit ergeben sich für Cisplatin und Docetaxel entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr.

Cisplatin + Paclitaxel

Cisplatin ist in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von NSCLC bei Patienten, für die eine potenziell kurative chirurgische Maßnahme und/oder Strahlentherapie nicht in Frage kommt, angezeigt [9, 11]. Cisplatin wird als intravenöse Infusion über 6-8 Stunden einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht [9]. Paclitaxel wird als 3-stündige intravenöse Infusion einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht [11]. Somit ergeben sich für Cisplatin und Paclitaxel entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr.

Cisplatin + Pemetrexed

Cisplatin ist in Kombination mit Pemetrexed zur Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie, angezeigt [9, 12]. Cisplatin wird als zweistündige intravenöse Infusion einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht [12]. Pemetrexed wird als zehnminütige intravenöse Infusion einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht. Somit ergeben sich für Cisplatin und Pemetrexed entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und mit einem Behandlungstag pro Zyklus 17,4 Behandlungstage pro Jahr.

Carboplatin + Gemcitabin

Carboplatin wird gemäß vorherigen G-BA-Beschlüssen im Anwendungsgebiet NSCLC einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht, somit ergeben sich entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr [4, 5]. Laut Fachinformation wird Carboplatin als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten gegeben [13]. Gemcitabin wird als 30-minütige intravenöse Infusion an 2 Behandlungstagen pro 21-Tage-Zyklus verabreicht, somit ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen und 34,8 Behandlungstage pro Jahr [7].

Carboplatin + Vinorelbin

Carboplatin wird gemäß vorherigen G-BA-Beschlüssen im Anwendungsgebiet NSCLC einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht, somit ergeben sich entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr [4, 5]. Laut Fachinformation wird Carboplatin als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten gegeben [13]. Vinorelbin wird als intravenöse Infusion als langsamer Bolus (6-10 min) oder als Kurzinfusion (20-30 min) an 2 Tagen eines 21-Tage-Zyklus verabreicht, somit ergeben sich 34,8 Behandlungstage pro Jahr [8].

Carboplatin + Docetaxel

Carboplatin wird gemäß vorherigen G-BA-Beschlüssen im Anwendungsgebiet NSCLC einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht, somit ergeben sich entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr [4, 5]. Laut Fachinformation wird Carboplatin als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten gegeben [13]. Docetaxel wird als einstündige intravenöse Infusion einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht, somit ergeben sich entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr [10].

Carboplatin + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

Carboplatin wird gemäß vorherigen G-BA-Beschlüssen im Anwendungsgebiet NSCLC einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht, somit ergeben sich entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr [4, 5]. Laut Fachinformation wird Carboplatin als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten gegeben [13]. Paclitaxel wird als dreistündige intravenöse Infusion einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht, somit ergeben sich entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr [11]. Carboplatin ist in Kombination mit nab-Paclitaxel indiziert für die Erstlinienbehandlung des NSCLC bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potenziell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist. Dabei wird nab-Paclitaxel als 30-minütige intravenöse Infusion an 3 Tagen des 21-Tage-Zyklus verabreicht, somit ergeben sich entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 52,2 Behandlungstage pro Jahr [14].

Carboplatin + Pemetrexed

Carboplatin wird gemäß vorherigen G-BA-Beschlüssen im Anwendungsgebiet NSCLC einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht, somit ergeben sich entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr [4, 5]. Laut Fachinformation wird Carboplatin als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten gegeben [13]. Pemetrexed wird als zehnminütige intravenöse Infusion einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht, somit ergeben sich entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr [12, 15].

Docetaxel

Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt und wird als Monotherapie einmal in einem 21-Tage-Zyklus als einstündige intravenöse Infusion verabreicht [10]. Somit ergeben sich entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr.

Pemetrexed

Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer Platin-basierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. Pemetrexed in Monotherapie ist weiterhin angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie, und wird einmal in einem 21-Tage-Zyklus als zehnminütige intravenöse Infusion verabreicht [12]. Somit ergeben sich entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr.

Nivolumab

Nivolumab ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Nivolumab wird als 30-minütige intravenöse Infusion einmal in einem 14-Tage-Zyklus verabreicht [16]. Somit ergeben sich entsprechend 26,1 Behandlungszyklen und 26,1 Behandlungstage pro Jahr.

Atezolizumab (840 mg und 1.200 mg)

Atezolizumab ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie angezeigt. Atezolizumab (840 mg) wird als 30-60-minütige intravenöse Infusion einmal in einem 14-Tage-Zyklus verabreicht. Somit ergeben sich entsprechend 26,1 Behandlungszyklen und 26,1 Behandlungstage pro Jahr. Atezolizumab (1.200 mg) wird als 30-60-minütige intravenöse Infusion einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht. Somit ergeben sich entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr [17].

Docetaxel + Nintedanib

Nintedanib ist in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie angezeigt [10, 18]. Docetaxel wird als einstündige intravenöse Infusion einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht. Somit ergeben sich entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr [10]. Nintedanib wird zweimal täglich oral an den Tagen 2-21 eines 21-Tage-Zyklus eingenommen, daraus ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen und 348 Behandlungstage pro Jahr [18].

Docetaxel + Ramucirumab

Ramucirumab ist in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach Platin-basierter Chemotherapie angezeigt. Docetaxel und Ramucirumab werden jeweils als einstündige intravenöse Infusion einmal in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht [10, 19]. Somit ergeben sich für Docetaxel und Ramucirumab entsprechend 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr.

Afatinib

Afatinib ist für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet, angezeigt. Afatinib wird kontinuierlich einmal täglich oral eingenommen [20]. Somit ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr.

Erlotinib

Erlotinib ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Bei Patienten mit Tumoren ohne aktivierende EGFR-Mutationen ist Erlotinib angezeigt, wenn andere Therapieoptionen als ungeeignet erachtet werden. Erlotinib wird kontinuierlich zweimal täglich oral eingenommen [21]. Somit ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch

bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tepotinib	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	1 × täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pembrolizumab	Teilpopulation B/D	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Gemcitabin	Teilpopulation A	3 × pro 28-Tage-Zyklus	39
Vinorelbin	Teilpopulation A/D	1 × pro 7-Tage-Zyklus	52,1
Cisplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ Gemcitabin		2 × pro 21-Tage-Zyklus	34,8
Cisplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ Vinorelbin		2 × pro 21-Tage-Zyklus	34,8
Cisplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ Docetaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Cisplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ Paclitaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Cisplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ Pemetrexed		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Carboplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ Gemcitabin		2 × pro 21-Tage-Zyklus	34,8
Carboplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ Vinorelbin		2 × pro 21-Tage-Zyklus	34,8
Carboplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
+ Docetaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Carboplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ Paclitaxel		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Carboplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ Pemetrexed		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Carboplatin	Teilpopulation A	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ nab-Paclitaxel		3 × pro 21-Tage-Zyklus	52,2
Docetaxel	Teilpopulation B/C/D	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Pemetrexed	Teilpopulation B/C/D	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Nivolumab	Teilpopulation B/D	1 × pro 14-Tage-Zyklus	26,1
Atezolizumab (1.200 mg)	Teilpopulation B/D	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Atezolizumab (840 mg)		1 × pro 14-Tage-Zyklus	26,1
Docetaxel	Teilpopulation B/C/D	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ Nintedanib		2 × täglich an Tagen 2 bis 21 eines 21-Tage-Zyklus	348
Docetaxel	Teilpopulation C/D	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ Ramucirumab		1 × pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Afatinib	Teilpopulation C/D	1 × täglich	365
Erlotinib	Teilpopulation C/D	2 × täglich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tepotinib	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	365	450 mg entspricht 2 Filmtabletten à 225 mg ^a	$365 \times 450 \text{ mg}$ = 164.250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab	Teilpopulation B/D	17,4	200 mg entspricht 2 Durchstechflaschen à 100 mg	$34,8 \times 100 \text{ mg}$ = 3.480 mg
Gemcitabin	Teilpopulation A	39	$1.000 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 1.900 \text{ mg}$ entspricht 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg	$78 \times 1.000 \text{ mg}$ = 78.000 mg
Vinorelbin	Teilpopulation A/D	52,1	<i>Minimum</i> $25 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 47,5 \text{ mg}$ entspricht 1 Durchstechflasche à 50 mg <i>Maximum</i> $30 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 57 \text{ mg}$ entspricht	$52,1 \times 50 \text{ mg} = 2.605 \text{ mg}$ $52,1 \times 50 \text{ mg}$ $52,1 \times 10 \text{ mg} = 3.126 \text{ mg}$

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg	
Cisplatin	Teilpopulation A	17,4	<i>Minimum</i> $75 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 142,5 \text{ mg}$ entspricht 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg <i>Maximum</i> $100 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 190 \text{ mg}$ entspricht 2 Durchstechflaschen à 100 mg	$17,4 \times 100 \text{ mg}$ $17,4 \times 50 \text{ mg}$ = 2.610 mg $34,8 \times 100 \text{ mg}$ = 3.480 mg
+ Gemcitabin		34,8	$1.250 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 2.375 \text{ mg}$ entspricht 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg + 2 Durchstechflaschen à 200 mg	$69,6 \times 1.000 \text{ mg}$ $69,6 \times 200 \text{ mg}$ = 83.520 mg
Cisplatin	Teilpopulation A	17,4	<i>Minimum</i> $75 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 142,5 \text{ mg}$ entspricht 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg <i>Maximum</i> $100 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 190 \text{ mg}$ entspricht	$17,4 \times 100 \text{ mg}$ $17,4 \times 50 \text{ mg}$ = 2.610 mg $34,8 \times 100 \text{ mg}$ = 3.480 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			2 Durchstechflaschen à 100 mg	
+ Vinorelbin		34,8	<p><i>Minimum</i> $25 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 47,5 \text{ mg}$ entspricht 1 Durchstechflasche à 50 mg</p> <p><i>Maximum</i> $30 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 57 \text{ mg}$ entspricht 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg</p>	$34,8 \times 50 \text{ mg} = 1.740 \text{ mg}$ $34,8 \times 50 \text{ mg} = 1.740 \text{ mg}$ $34,8 \times 10 \text{ mg} = 348 \text{ mg}$ = 2.088 mg
Cisplatin	Teilpopulation A	17,4	$75 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 142,5 \text{ mg}$ entspricht 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg	$17,4 \times 100 \text{ mg} = 1.740 \text{ mg}$ $17,4 \times 50 \text{ mg} = 870 \text{ mg}$ = 2.610 mg
+ Docetaxel		17,4	$75 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 142,5 \text{ mg}$ entspricht 1 Durchstechflasche à 160 mg	$17,4 \times 160 \text{ mg} = 2.784 \text{ mg}$
Cisplatin	Teilpopulation A	17,4	$80 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 152 \text{ mg}$ entspricht 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg	$17,4 \times 100 \text{ mg} = 1.740 \text{ mg}$ $17,4 \times 50 \text{ mg} = 870 \text{ mg}$ $17,4 \times 10 \text{ mg} = 174 \text{ mg}$ = 2.784 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
+ Paclitaxel		17,4	175 mg/m ² × 1,90 m ² = 332,5 mg entspricht 2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg	34,8 × 100 mg 17,4 × 150 mg = 6.090 mg
Cisplatin	Teilpopulation A	17,4	75 mg/m ² × 1,90 m ² = 142,5 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg	17,4 × 100 mg 17,4 × 50 mg = 2.610 mg
+ Pemetrexed		17,4	500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entspricht 2 Durchstechflaschen à 500 mg	34,8 × 500 mg = 17.400 mg
Carboplatin	Teilpopulation A	17,4	500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 450 mg	17,4 × 600 mg 17,4 × 450 mg = 18.270 mg
+ Gemcitabin		34,8	1.250 mg/m ² x 1,90 m ² = 2.375 mg entspricht 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg + 2 Durchstechflaschen à 200 mg	69,6 × 1.000 mg 69,6 × 200 mg = 83.520 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin	Teilpopulation A	17,4	500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 450 mg	17,4 × 600 mg 17,4 × 450 mg = 18.270 mg
+ Vinorelbin		34,8	<i>Minimum</i> 25 mg/m ² × 1,90 m ² = 47,5 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 50 mg <i>Maximum</i> 30 mg/m ² × 1,90 m ² = 57 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg	34,8 × 50 mg = 1.740 mg 34,8 × 50 mg 34,8 × 10 mg = 2.088 mg
Carboplatin	Teilpopulation A	17,4	500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 450 mg	17,4 × 600 mg 17,4 × 450 mg = 18.270 mg
+ Docetaxel		17,4	75 mg/m ² × 1,90 m ² = 142,5 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 160 mg	17,4 × 160 mg = 2.784 mg
Carboplatin	Teilpopulation A	17,4	500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 600 mg +	17,4 × 600 mg 17,4 × 450 mg = 18.270 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			1 Durchstechflasche à 450 mg	
+ Paclitaxel		17,4	175 mg/m ² × 1,90 m ² = 332,5 mg entspricht 2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg	34,8 × 100 mg 17,4 × 150 mg = 6.090 mg
Carboplatin	Teilpopulation A	17,4	500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 450 mg	17,4 × 600 mg 17,4 × 450 mg = 18.270 mg
+ Pemetrexed		17,4	500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entspricht 2 Durchstechflaschen à 500 mg	34,8 × 500 mg = 17.400 mg
Carboplatin	Teilpopulation A	17,4	500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 450 mg	17,4 × 600 mg 17,4 × 450 mg = 18.270 mg
+ nab-Paclitaxel		52,2	100 mg/m ² × 1,90 m ² = 190 mg entspricht 2 Durchstechflaschen à 100 mg	104,4 × 100 mg = 10.440 mg
Docetaxel	Teilpopulation B/C/D	17,4	75 mg/m ² × 1,90 m ² = 142,5 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 160 mg	17,4 × 160 mg = 2.784 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Pemetrexed	Teilpopulation B/C/D	17,4	500 mg/m ² × 1,90 m ² = 950 mg entspricht 2 Durchstechflaschen à 500 mg	34,8 × 500 mg = 17.400 mg
Nivolumab	Teilpopulation B/D	26,1	240 mg entspricht 2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 40 mg	52,2 × 100 mg 26,1 × 40 mg = 6.264 mg
Atezolizumab	Teilpopulation B/D	<i>Minimum</i> 17,4 <i>Maximum</i> 26,1	1.200 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 1.200 mg 840 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 840 mg	17,4 × 1.200 mg = 20.880 mg 26,1 × 840 mg = 21.924 mg
Docetaxel	Teilpopulation B/C/D	17,4	75 mg/m ² × 1,90 m ² = 142,5 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 160 mg	17,4 × 160 mg = 2.784 mg
+ Nintedanib		348	200 mg (2 × täglich) entspricht 2 Weichkapseln à 100 mg (pro Gabe) 4 Weichkapseln à 100 mg (pro Tag)	1.392 × 100 mg = 139.200 mg
Docetaxel	Teilpopulation C/D	17,4	75 mg/m ² × 1,90 m ² = 142,5 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 160 mg	17,4 × 160 mg = 2.784 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
+ Ramucirumab		17,4	10 mg/kg × 77,0 kg = 770 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 500 mg + 3 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 × 500 mg 52,2 × 100 mg = 13.920 mg
Afatinib	Teilpopulation C/D	365	40 mg entspricht 1 Filmtablette à 40 mg	365 × 40 mg = 14.600 mg
Erlotinib	Teilpopulation C/D	365	150 mg entspricht 1 Filmtablette à 150 mg	365 × 150 mg = 54.750 mg
a: 225 mg Tepotinib entsprechen 250 mg Tepotinib-Hydrochlorid-Hydrat METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient ergibt sich aus der eingesetzten Dosis des jeweiligen Arzneimittels, welche der aktuell gültigen Fachinformation entnommen wurde.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die empfohlene Dosis für Tepotinib für erwachsene Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, beträgt 450 mg täglich [1]. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird, somit gibt es für den Wirkstoff keine maximal vorgegebene Behandlungsdauer. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten

von Tepotinib wird daher eine Behandlungsdauer von einem Jahr, entsprechend 365 Tagen, zugrunde gelegt. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 450 mg pro Gabe und 164.250 mg pro Patient pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der Verbrauch mancher zVT richtet sich nach der KOF der Patienten. Zur Berechnung der entsprechenden Dosierungen wurden Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und zur Körpergröße dem Mikrozensus 2017 entnommen. Das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen mit 68,7 kg und bei Männern bei 85,0 kg angegeben. Die durchschnittliche Körpergröße für eine erwachsene Frau liegt bei 166 cm und für einen erwachsenen Mann bei 179 cm [22]. Die KOF wurde anhand der Du Bois-Formel errechnet [23]:

$$O = \text{Körpergewicht}^{0,425} \times \text{Körpergröße}^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 68,7^{0,425} \times 166^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 1,764620421 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♂}) = 85,0^{0,425} \times 179^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♂}) = 2,040270802 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♀/♂}) = (1,764620421 \text{ m}^2 + 2,040270802 \text{ m}^2) / 2$$

$$O(\text{♀/♂}) = 1,902445612 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,90 m² für Frauen und Männer.

Pembrolizumab

Die empfohlene Dosis für Pembrolizumab als Monotherapie beträgt 200 mg pro Gabe [6]. Bei 17,4 Behandlungstagen mit je zwei Durchstechflaschen je 100 mg ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 3.480 mg pro Patient.

Gemcitabin

Die empfohlene Dosis für Gemcitabin als Monotherapie beträgt 1.000 mg/m² KOF [7]. Für einen Standardpatienten mit 1,90 m² KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 1.900 mg pro Gabe. Bei 39 Behandlungstagen mit je zwei Durchstechflaschen je 1.000 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 78.000 mg pro Patient.

Vinorelbin

Die empfohlene Dosis für Vinorelbin als Monotherapie beträgt mind. 25 mg/m² KOF und max. 30 mg/m² KOF [8]. Für einen Standardpatienten mit 1,90 m² KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von mind. 47,5 mg und max. 57 mg pro Gabe. Bei 52,1 Behandlungstagen mit mind. einer Durchstechflasche mit 50 mg oder max. einer Durchstechflasche mit 50 mg und einer Durchstechflasche mit 10 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von mind. 2.605 mg und max. 3.126 mg pro Patient.

Cisplatin + Gemcitabin

Die empfohlene Dosis für Cisplatin beträgt mind. 75 mg/m^2 KOF und max. 100 mg/m^2 KOF [7]. Für einen Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von mind. $142,5 \text{ mg}$ und max. 190 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit mind. einer Durchstechflasche mit 100 mg und einer Durchstechflasche mit 50 mg oder max. zwei Durchstechflaschen mit je 100 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von mind. 2.610 mg und max. 3.480 mg pro Patient. Die empfohlene Dosis für Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin beträgt 1.250 mg/m^2 KOF [7]. Für einen Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 2.375 mg pro Gabe. Bei 34,8 Behandlungstagen mit zwei Durchstechflaschen je 1.000 mg und zwei Durchstechflaschen je 200 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 83.520 mg pro Patient.

Cisplatin + Vinorelbin

Analog zur Kombination Cisplatin + Gemcitabin wird für Cisplatin von einer empfohlenen Dosis von mind. 75 mg/m^2 KOF und max. 100 mg/m^2 KOF ausgegangen. Für einen Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von mind. $142,5 \text{ mg}$ und max. 190 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit mind. einer Durchstechflasche mit 100 mg und einer Durchstechflasche mit 50 mg oder max. zwei Durchstechflaschen mit je 100 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von mind. 2.610 mg und max. 3.480 mg pro Patient. Die empfohlene Dosis für Vinorelbin in Kombination mit Cisplatin mind. 25 mg/m^2 KOF und max. 30 mg/m^2 KOF [8]. Für einen Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von mind. $47,5 \text{ mg}$ und max. 57 mg pro Gabe. Bei 34,8 Behandlungstagen mit mind. einer Durchstechflasche mit 50 mg oder max. einer Durchstechflasche mit 50 mg und einer Durchstechflasche mit 10 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von mind. 1.740 mg und max. 2.088 mg pro Patient.

Cisplatin + Docetaxel

Die empfohlene Dosis für Cisplatin beträgt 75 mg/m^2 KOF [10]. Für einen Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von $142,5 \text{ mg}$ pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit einer Durchstechflasche mit 100 mg und einer Durchstechflasche mit 50 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 2.610 mg pro Patient. Die empfohlene Dosis für Docetaxel in Kombination mit Cisplatin beträgt 75 mg/m^2 KOF [10]. Für einen Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von $142,5 \text{ mg}$ pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit je einer Durchstechflasche mit 160 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 2.784 mg pro Patient.

Cisplatin + Paclitaxel

Die empfohlene Dosis für Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel beträgt 80 mg/m^2 KOF [11]. Für einen Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 152 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit einer Durchstechflasche mit 100 mg , einer Durchstechflasche mit 50 mg und einer Durchstechflasche mit 10 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 2.784 mg pro Patient. Die empfohlene Dosis für Paclitaxel beträgt hierbei 175 mg/m^2 KOF [11]. Für einen Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von $332,5 \text{ mg}$ pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit je zwei Durchstechflaschen

je 100 mg und einer Durchstechflasche mit 150 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 6.090 mg pro Patient.

Cisplatin + Pemetrexed

Die empfohlene Dosis für Cisplatin beträgt 75 mg/m² KOF [12]. Für einen Standardpatienten mit 1,90 m² KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 142,5 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit einer Durchstechflasche mit 100 mg und einer Durchstechflasche mit 50 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 2.610 mg pro Patient. Die empfohlene Dosis für Pemetrexed beträgt 500 mg/m² KOF [12]. Für einen Standardpatienten mit 1,90 m² KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 950 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit je zwei Durchstechflaschen je 500 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 17.400 mg pro Patient.

Carboplatin + Gemcitabin

Die empfohlene Dosis für Carboplatin beträgt gemäß vorherigen G-BA-Beschlüssen im Anwendungsgebiet NSCLC hierbei 500 mg/m² KOF [4, 5]. Für einen Standardpatienten mit 1,90 m² KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 950 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit je einer Durchstechflasche mit 600 mg und einer Durchstechflasche mit 450 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 18.270 mg pro Patient. Die empfohlene Dosis für Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin beträgt 1.250 mg/m² KOF [7]. Für einen Standardpatienten mit 1,90 m² KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 2.375 mg pro Gabe. Bei 34,8 Behandlungstagen mit zwei Durchstechflaschen je 1.000 mg und zwei Durchstechflaschen je 200 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 83.520 mg pro Patient.

Carboplatin + Vinorelbin

Die empfohlene Dosis für Carboplatin beträgt gemäß vorherigen G-BA-Beschlüssen im Anwendungsgebiet NSCLC hierbei 500 mg/m² KOF [4, 5]. Für einen Standardpatienten mit 1,90 m² KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 950 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit je einer Durchstechflasche mit 600 mg und einer Durchstechflasche mit 450 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 18.270 mg pro Patient. Die empfohlene Dosis für Vinorelbin in Kombination mit Carboplatin beträgt mind. 25 mg/m² KOF und max. 30 mg/m² KOF [8]. Für einen Standardpatienten mit 1,90 m² KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von mind. 47,5 mg und max. 57 mg pro Gabe. Bei 34,8 Behandlungstagen mit mind. einer Durchstechflasche mit 50 mg oder max. einer Durchstechflasche mit 50 mg und einer Durchstechflasche mit 10 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von mind. 1.740 mg und max. 2.088 mg pro Patient.

Carboplatin + Docetaxel

Die empfohlene Dosis für Carboplatin beträgt gemäß vorherigen G-BA-Beschlüssen im Anwendungsgebiet NSCLC hierbei 500 mg/m² KOF [4, 5]. Für einen Standardpatienten mit 1,90 m² KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 950 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit je einer Durchstechflasche mit 600 mg und einer Durchstechflasche mit 450 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 18.270 mg pro Patient. Die empfohlene Dosis für Docetaxel in Kombination mit Carboplatin beträgt 75 mg/m² KOF [10]. Für einen

Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 142,5 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit je einer Durchstechflasche mit 160 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 2.784 mg pro Patient.

Carboplatin + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

Die empfohlene Dosis für Carboplatin beträgt gemäß vorherigen G-BA-Beschlüssen im Anwendungsgebiet NSCLC hierbei 500 mg/m^2 KOF [4, 5]. Für einen Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 950 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit je einer Durchstechflasche mit 600 mg und einer Durchstechflasche mit 450 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 18.270 mg pro Patient. Die empfohlene Dosis für Paclitaxel beträgt 175 mg/m^2 KOF [11]. Für einen Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 332,5 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit je zwei Durchstechflaschen je 100 mg und einer Durchstechflasche mit 150 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 6.090 mg pro Patient. Die empfohlene Dosis für nab-Paclitaxel beträgt hierbei 100 mg/m^2 KOF [14]. Für einen Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 190 mg pro Gabe. Bei 52,2 Behandlungstagen mit je zwei Durchstechflaschen je 100 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 10.440 mg pro Patient.

Carboplatin + Pemetrexed

Die empfohlene Dosis für Carboplatin beträgt gemäß vorherigen G-BA-Beschlüssen im Anwendungsgebiet NSCLC hierbei 500 mg/m^2 KOF [4, 5]. Für einen Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 950 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit je einer Durchstechflasche mit 600 mg und einer Durchstechflasche mit 450 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 18.270 mg pro Patient. Die empfohlene Dosis für Pemetrexed beträgt 500 mg/m^2 KOF [12]. Für einen Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 950 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit je zwei Durchstechflaschen je 500 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 17.400 mg pro Patient.

Docetaxel

Die empfohlene Dosis für Docetaxel als Monotherapie beträgt 75 mg/m^2 KOF [10]. Für einen Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 142,5 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit je einer Durchstechflasche mit 160 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 2.784 mg pro Patient.

Pemetrexed

Die empfohlene Dosis für Pemetrexed als Monotherapie beträgt 500 mg/m^2 KOF [12]. Für einen Standardpatienten mit $1,90 \text{ m}^2$ KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 950 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit je zwei Durchstechflaschen je 500 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 17.400 mg pro Patient.

Nivolumab

Die empfohlene Dosis für Nivolumab als Monotherapie beträgt 240 mg pro Gabe [16]. Mit 26,1 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 6.264 mg pro Patient.

Atezolizumab (840 mg und 1.200 mg)

Die empfohlene Dosis für Atezolizumab beträgt mind. 1.200 mg pro Gabe an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr oder max. 840 mg pro Gabe an 26,1 Behandlungstagen pro Jahr. Daraus ergeben sich mind. 20.880 mg bzw. max. 21.924 mg pro Patient pro Jahr [17].

Docetaxel + Nintedanib

Die empfohlene Dosis für Docetaxel beträgt 75 mg/m² KOF [10, 18]. Für einen Standardpatienten mit 1,90 m² KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 142,5 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit je einer Durchstechflasche mit 160 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 2.784 mg pro Patient. Die empfohlene Dosis für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel beträgt 200 mg zweimal täglich [18]. Bei 348 Behandlungstagen ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 139.200 mg pro Patient.

Docetaxel + Ramucirumab

Die empfohlene Dosis für Docetaxel beträgt 75 mg/m² KOF [19]. Für einen Standardpatienten mit 1,90 m² KOF ergibt sich somit ein Verbrauch von 142,5 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit je einer Durchstechflasche mit 160 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 2.784 mg pro Patient. Die empfohlene Dosis für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel beträgt 10 mg/kg [19]. Für einen Standardpatienten mit 77 kg ergibt sich somit ein Verbrauch von 770 mg pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen mit je einer Durchstechflasche mit 500 mg und drei Durchstechflaschen mit je 100 mg ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 13.920 mg pro Patient.

Afatinib

Die empfohlene Dosis für Afatinib beträgt 40 mg täglich [20]. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 14.600 mg pro Patient pro Jahr.

Erlotinib

Die empfohlene Dosis für Erlotinib beträgt 150 mg täglich [21]. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 54.750 mg pro Patient pro Jahr.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese

angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV – Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tepotinib	60 Filmtabletten à 225 mg 10.475,83 €	9.879,06 € (10.475,83 € - 595,00 € - 1,77 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Pembrolizumab	KEYTRUDA (MSD Sharp & Dohme) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100 mg/4 ml 3.037,06 €	2.865,12 € (3.037,06 € - 170,17 € - 1,77 €)
Carboplatin	CARBOPLATIN Kabi (Fresenius Kabi) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 600 mg/60 ml 300,57 €	285,06 € (300,57 € - 13,74 € - 1,77 €)
	CARBOPLATIN Kabi (Fresenius Kabi) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 450 mg/45 ml 227,97 €	215,91 € (227,97 € - 10,29 € - 1,77 €)
Cisplatin	CISPLATIN (Accord) 100 mg/100 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 76,31 €	71,44 € (76,31 € - 3,10 € - 1,77 €)
	CISPLATIN Neocorp (Hexal) 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 47,46 €	41,08 € (47,46 € - 4,61 € - 1,77 €)
	CISPLATIN (Accord)	15,19 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV – Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	10 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 17,26 €	(17,26 €- 0,30 € - 1,77 €)
Paclitaxel	PACLITAXEL PhaRes (Pharma Resources) 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100 mg 289,19 € EUROTAXEL C (Lapharm) 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 150 mg 474,73 €	274,22 € (289,19 €- 13,20 € - 1,77 €) 414,27 € (474,73 €- 58,69 € - 1,77 €)
nab-Paclitaxel	ABRAXANE (Celgene) 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension 429,09 €	374,41 € (429,09 €- 52,91 € - 1,77 €)
Pemetrexed	PEMETREXED Seacross (Seacross Pharmaceuticals Ltd.) 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung 279,25 €	264,75 € (279,25 €- 12,73 € - 1,77 €)
Gemcitabin	GEMCITABIN (AqVida) 1.000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 102,08 € AXIGEM (AxioNovo) 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 28,57 €	89,69 € (102,08 €- 10,62 € - 1,77 €) 25,97 € (28,57 €- 0,83 € - 1,77 €)
Vinorelbin	VINOURELBIN axios (AxioNovo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 × 5 ml 1.424,29 € VINOURELBIN axios (AxioNovo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 × 1 ml 293,74 €	1.355,45 € (1424,29 €- 67,07 € - 1,77 €) 278,55 € (293,74 €- 13,42 € - 1,77 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV – Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Docetaxel	DOCETAXEL axios (AxioNovo) 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 160 mg 1.397,36 €	1.220,15 € (1.397,36 €- 175,44 € - 1,77 €)
Nivolumab	OPDIVO (Bristol Myers Squibb) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100 mg 1.344,24 € OPDIVO (Bristol Myers Squibb) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 40 mg 544,32 €	1.268,66 € (1.344,24 €- 73,81 € - 1,77 €) 513,02 € (544,32 €- 29,53 € - 1,77 €)
Atezolizumab	TECENTRIQ (Roche) 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 4.128,95 € TECENTRIQ (Roche) 840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2.907,48 €	3.894,65 € (4128,95 €- 232,53 € - 1,77 €) 2.742,94 € (2.907,48 €- 162,77 € - 1,77 €)
Nintedanib	VARGATEF (Boehringer Ingelheim) 120 Weichkapseln à 100 mg 2.761,03 €	2.759,26 € (2.761,03 €- 1,77 €)
Ramucirumab	CYRAMZA (Lilly) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 500 mg 2.141,07 € CYRAMZA (Lilly) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100 mg 440,91 €	2.020,3 € (2.141,07 €- 119,00 € - 1,77 €) 415,34 € (440,91 €- 23,80 € - 1,77 €)
Afatinib	GIOTRIF (Boehringer Ingelheim) 28 Filmtabletten à 40 mg 2.514,99 €	2.372,87 € (2.514,99 €- 140,35 € - 1,77 €)
Erlotinib	ERLOTINIB (Zentiva) 30 Filmtabletten à 150 mg 751,93 €	715,00 € (751,93 €- 35,16 € - 1,77 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV – Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Stand Lauer-Taxe: 15.11.2021 a: Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a SGB V [24] b: Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V [24] GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vor dem Hintergrund, dass eine Behandlungsdauer von einem Jahr angenommen wird, wurde für jedes Arzneimittel die Packung mit dem günstigsten Preis pro Einheit ausgewählt, ohne einen Verwurf zu berücksichtigen. Der Apothekenverkaufspreis wurde jeweils der Lauer-Taxe entnommen. Bei der Berechnung der Kosten der Therapie wurden folgende gesetzliche Rabatte der Arzneimittelversorgung berücksichtigt:

- Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V (bei Dossiereinreichung 7 % vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer; für Arzneimittel nach Absatz 3b Satz 1 beträgt der Rabatt 6 %) [24]
- Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V (1,77 €) [24]

Die angegebenen Preise entsprechen somit den für die GKV anfallenden Kosten.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und

der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tepotinib	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	keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab	Teilpopulation B/D	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17,4
Carboplatin	Teilpopulation A	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17,4
Cisplatin	Teilpopulation A	Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung 37,5 g/Tag	1	17,4
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3-4,4 l/Tag	1	17,4
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer: 01512)	1	17,4
		<i>In Kombination mit Docetaxel:</i> Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17,4
		<i>In Kombination mit Pemetrexed:</i> Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	1	17,4
Paclitaxel	Teilpopulation A	Prämedikation Kortikosteroid: Dexamethason 2 × 20 mg/Tag, oral	1	17,4
		Prämedikation Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.	1	17,4
		Prämedikation H ₂ -Antagonist: Cimetidin 300 mg, i.v.	1	17,4
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	1	17,4
nab-Paclitaxel	Teilpopulation A	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3	52,2
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	3	52,2
Pemetrexed	Teilpopulation A/B/C/D	Prämedikation: Dexamethason 2 × 4 mg/Tag, oral	3	52,2
		Folsäure: 350-1.000 µg/Tag, oral	1 × täglich	365
		Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	1 × vor dem ersten Zyklus und nach jedem dritten Zyklus	5,8
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17,4
Gemcitabin	Teilpopulation A	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	<i>Monotherapie</i> 3	39
			<i>Kombinationstherapie</i> 2	34,8
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	<i>Monotherapie</i> 3	39
			<i>Kombinationstherapie</i> 2	34,8
Vinorelbin	Teilpopulation A/D	Herstellung einer zytostatikahaltigen	<i>Monotherapie</i> 1	52,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
		parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	<i>Kombinations-therapie</i> 2	34,8
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	<i>Monotherapie</i> 1	52,1
			<i>Kombinations-therapie</i> 2	34,8
Docetaxel	Teilpopulation A/B/C/D	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	1	17,4
Nivolumab	Teilpopulation B/D	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1	26,1
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	26,1
Atezolizumab	Teilpopulation B/D	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	<i>Minimum (1.200 mg)</i> 1	17,4
			<i>Maximum (840 mg)</i> 1	26,1
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	<i>Minimum (1.200 mg)</i> 1	17,4
			<i>Maximum (840 mg)</i> 1	26,1
Nintedanib	Teilpopulation B/C/D	keine		
Ramucirumab	Teilpopulation C/D	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	1	17,4
Afatinib	Teilpopulation C/D	keine		
Erlotinib	Teilpopulation C/D	keine		
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.m.: Intramuskulär; i.v.: Intravenös; KG: Körpergewicht; METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinase-rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus den jeweiligen Fachinformationen. Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt, wird dabei von einer theoretischen Behandlungsdauer über das vollständige Jahr ausgegangen.

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels im Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt und das nur, sofern regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. 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.

Testung auf MetEx14-Skipping-Veränderungen

Vor der Einleitung einer Therapie des fortgeschrittenen NSCLC sollte das Vorhandensein einer METex14-Skipping-Veränderung durch eine validierte molekulargenetische Methode anhand von Tumorgewebeproben oder einer Flüssigkeitsbiopsie untersucht werden. Somit kann die Testung auf den Mutationsstatus vor Beginn der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC als Routineuntersuchung angesehen werden. Die zusätzlich dafür anfallenden GKV-Kosten werden im Folgenden nicht angegeben.

Tepotinib

Für die Gabe von Tepotinib fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die in diesem Abschnitt angegebenen, oral verabreichten Wirkstoffe (Afatinib und Erlotinib) entstehen keine zusätzlichen GKV-Leistungen. Für die zVT Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab und Ramucirumab ergibt sich die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern als zusätzliche GKV-Leistung [6, 16, 17, 19]. Für die zVT Carboplatin, nab-Paclitaxel, Gemcitabin, Vinorelbin und Docetaxel ergibt sich die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung als zusätzliche GKV-Leistung [7, 8, 10, 13, 14]. Für die Therapie mit Cisplatin fallen neben der Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung zusätzliche GKV-Leistungen für Begleitmedikation an. Diese Begleitmedikation beinhaltet eine forcierte Diurese mit Mannitol (10 %) und eine Hydrierung mit einer Natriumchlorid-Infusionslösung [9]. Für die Therapie mit Paclitaxel fallen neben der Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung zusätzliche GKV-Leistungen für Begleitmedikation an. Diese Begleitmedikation beinhaltet die Prämedikation mit einem Kortikosteroid (Dexamethason), einem Antihistaminikum (Dimetinden) und einem H₂-Antagonisten (Cimetidin) [11]. Für die Therapie mit Pemetrexed fallen neben der Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung zusätzliche GKV-Leistungen für Begleitmedikation an. Diese Begleitmedikation beinhaltet die Prämedikation mit einem Kortikosteroid (Dexamethason), Folsäure und Vitamin B12 [12]. Überdies fallen für alle Arzneimittel, die als Infusion gegeben werden, Kosten für eine Infusion bzw. eine ambulante Betreuung nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) in Abhängigkeit von der Dauer der Infusion an (siehe Tabelle 3-17).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	71 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatik-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	81 €
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	7,45 €
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	18,36 €
Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	49,28 €
Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer: 01512)	144,51 €
Cisplatin	
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung 37,5 g/Tag	9,11 €
Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3-4,4 l/Tag	9,73-15,04 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Paclitaxel	
Prämedikation Kortikosteroid: Dexamethason 2 × 20 mg/Tag, oral	4,67 €
Prämedikation Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.	5,98 €
Prämedikation H ₂ -Antagonist: Cimetidin 300 mg, i.v.	3,96 €
Pemetrexed	
Prämedikation: Dexamethason 2 × 4 mg/Tag, oral	1,44 €
Folsäure: 350-1.000 µg/Tag, oral	0,08-0,16 €
Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	0,44 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.m.: Intramuskulär; i.v.: Intravenös; KG: Körpergewicht	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Für die Gabe von Tepotinib fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertige Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig [25]. Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Lösungen ist pro applikationsfertige Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig [25]. Zudem werden Kosten für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 bzw. 60 Minuten (EBM-Ziffern: 02100 bzw. 02101) in Höhe von 7,45 € bzw. 18,36 € berücksichtigt. Bei einer Infusionsdauer von mehr als 2 Stunden werden Kosten für eine ambulante Betreuung berücksichtigt, bei einer Dauer von mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) in Höhe von 49,28 €, bei einer Dauer von mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer: 01512) in Höhe von 144,51 € [26].

Begleitmedikation für die Therapie mit Cisplatin

Bei allen Cisplatin-Kombinationstherapien erfolgt gemäß der Fachinformation zu jeder Gabe eine forcierte Diurese mit einer 10 % Mannitol-Infusionslösung, somit ergibt sich ein Zuschlag von 9,11 € pro Gabe. Zudem erfolgt eine Hydrierung mit 3-4,4 l/Tag einer Natriumchlorid-Infusionslösung (Natriumchlorid 0,9 %) [9], somit ergibt sich ein Zuschlag von 9,73-15,04 € pro Gabe.

Begleitmedikation für die Therapie mit Paclitaxel

Bei allen Paclitaxel-Kombinationstherapien erfolgt gemäß der Fachinformation eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (Dexamethason), einem Antihistaminikum (Dimetinden) und einem H₂-Antagonisten (Cimetidin) [11]. Dexamethason wird als Prämedikation zweimal täglich etwa zwölf und sechs Stunden vor der Behandlung mit Paclitaxel oral mit je 20 mg verabreicht, somit ergibt sich ein Zuschlag von 4,67 € pro Gabe. Die Prämedikation mit

Dimetinden erfolgt in einer Dosierung von 1 mg/10 kg Körpergewicht (KG), für einen Standardpatienten mit einem durchschnittlichen KG von 77,0 kg [22] ergibt sich somit ein Verbrauch von 7,7 mg pro Gabe. Somit ergibt sich ein Zuschlag von 5,98 € Cimetidin wird als Prämedikation intravenös in einer Dosierung von 300 mg pro Gabe verabreicht, somit ergibt sich ein Zuschlag von 3,96 € pro Gabe.

Begleitmedikation für die Therapie mit Pemetrexed

Bei allen Pemetrexed-Kombinationstherapien erfolgt gemäß der Fachinformation eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (Dexamethason), Folsäure und Vitamin B12 [12]. Dexamethason wird als Prämedikation am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung zweimal täglich oral mit je 4 mg verabreicht. Somit ergibt sich ein Zuschlag von 1,44 € pro Gabe. Die Prämedikation mit Folsäure erfolgt in einer Dosierung von 350-1.000 µg/Tag oral pro Gabe, somit ergibt sich ein Zuschlag von 0,08-0,16 € Vitamin B12 wird als Prämedikation intramuskulär in einer Dosierung von 1.000 µg pro Tag, somit ergibt sich ein Zuschlag von 0,44 € pro Behandlungstag.

Tabelle 3-19: Herleitung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Begleitmedikation

Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung
Cisplatin			
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung 37,5 g/Tag			9,11 €
MANNITOL Infusionslösung 10 (Serumwerk Bernburg)			
10 × 500 ml 106,22 €	91,10 € (106,22 € - 9,81 € - 5,31 €)	9,11 €	
Hydrisierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3-4,4 l/Tag			9,73-15,04 €
ISOTONISCHE Kochsalzlösung Baxter 9 mg/ml 0,9 % INF (Baxter Deutschland)			
10 × 1.000 ml 37,50 €	32,42 € (37,50 € - 3,20 € - 1,88 €)	3,24 €	
ISOTONISCHE Kochsalzlösung Baxter 9 mg/ml 0,9 % INF (Baxter Deutschland)			
20 × 500 ml 47,86 €	41,37 € (47,86 € - 4,10 € - 2,39 €)	2,07 €	
Paclitaxel			
Prämedikation Kortikosteroid: Dexamethason 2 × 20 mg/Tag, oral			4,67 €
DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (TAD Pharma)			
50 × 20 mg 118,61 € (Festbetrag)	116,84 € (118,61 € - 1,77 €)	2,34 €	
Prämedikation Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v. ^c			5,98 €
HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung (Pharmore)			
5 × 4 mg 18,62 €	14,95 € (18,62 € - 1,90 € - 1,77 €)	2,99 €	

Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung
Prämedikation H ₂ -Antagonist: Cimetidin 300 mg, i.v.			3,96 €
H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Injektionslösung (Ratiopharm)			
10 × 200 mg 21,55 €(Festbetrag)	19,78 € (21,55 €- 1,77 €)	1,98 €	
Pemetrexed			
Prämedikation: Dexamethason 2 × 4 mg/Tag, oral			1,44 €
DEXAMETHASON 4 mg GALEN Tabletten (Galenpharma)			
100 × 4 mg 79,27 €(Festbetrag)	72,10 € (79,27 €- 5,40 € - 1,77 €)	0,72 €	
Folsäure: 350-1.000 µg/Tag, oral ^d			0,08-0,16 €
FOLSÄURE 400 µg Micro Dot Tabletten (Supplementa)			
180 × 400 µg 14,00 €	14,00 €	0,08 €	
Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.			0,44 €
VITAMIN B12 1.000 µg Lichtenstein Ampullen (Zentiva Pharma)			
100 × 1.000 µg 50,99 €	43,98 € (50,99 €- 4,46 € - 2,55 €)	0,44 €	
Stand Lauer-Taxe: 15.11.2021			
a: Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a SGB V [24]			
b: Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V [24]			
c: Für einen Standardpatienten (77,0 kg KG [22]) ergibt sich ein Verbrauch von 7,7 mg pro Gabe.			
d: Zur Kostenberechnung für Folsäure steht lediglich eine Einzeldosis von 400 µg in nicht-teilbaren Tabletten zur Verfügung, daher erfolgt die Kostenberechnung bezogen auf eine Dosis von 400-800 µg pro Tag, wemgleich in der Fachinformation eine Dosis von 350-1.000 µg angegeben ist [4, 5].			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.m.: Intramuskulär; i.v.: Intravenös; KG: Körpergewicht; SGB: Sozialgesetzbuch			

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tepotinib	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	keine	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pembrolizumab	Teilpopulation B/D	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63 €
		<i>Gesamt</i>	1.365,03 €
Carboplatin	Teilpopulation A	Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63 €
		<i>Gesamt</i>	1.539,03 €
Cisplatin	Teilpopulation A	Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung 37,5 g/Tag	158,51 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3-4,4 l/Tag	169,23-261,63 €
		Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer: 01512)	2.514,47 €
		<i>Gesamt</i>	4.251,61-4.344,01 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Cisplatin (+ Docetaxel)	Teilpopulation A	Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung 37,5 g/Tag	158,51 €
		Hydrisierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3-4,4 l/Tag	169,23-261,63 €
		Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63 €
		<i>Gesamt</i>	1.866,77-1.959,17 €
Cisplatin (+ Pemetrexed)	Teilpopulation A	Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung 37,5 g/Tag	158,51 €
		Hydrisierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3-4,4 l/Tag	169,23-261,63 €
		Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	319,46 €
		<i>Gesamt</i>	2.056,60-2.149,00 €
Paclitaxel	Teilpopulation A	Prämedikation Kortikosteroid: Dexamethason 2 × 20 mg/Tag, oral	81,32 €
		Prämedikation Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.	104,05 €
		Prämedikation H ₂ -Antagonist: Cimetidin 300 mg, i.v.	68,83 €
		Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	857,47 €
		<i>Gesamt</i>	2.521,07 €
nab-Paclitaxel	Teilpopulation A	Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	4.228,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	388,89 €
		<i>Gesamt</i>	4.617,09 €
Pemetrexed	Teilpopulation A/B/C/D	Prämedikation: Dexamethason 2 × 4 mg/Tag, oral	75,27 €
		Folsäure: 350-1.000 µg/Tag, oral	28,39-56,78 €
		Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	2,55 €
		Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63 €
		<i>Gesamt</i>	1.645,24-1.673,63 €
Gemcitabin	Teilpopulation A	Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	<i>Monotherapie</i> 3.159,00 € <i>Kombinationstherapie</i> 2.818,80 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	<i>Monotherapie</i> 290,55 € <i>Kombinationstherapie</i> 259,26 €
		<i>Gesamt</i>	<i>Monotherapie</i> 3.449,55 € <i>Kombinationstherapie</i> 3.078,06 €
Vinorelbin	Teilpopulation A/D	Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	<i>Monotherapie</i> 4.220,10 € <i>Kombinationstherapie</i> 2.818,80 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	<i>Monotherapie</i> 388,15 € <i>Kombinationstherapie</i> 259,26 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		<i>Gesamt</i>	<i>Monotherapie</i> 4.608,25 € <i>Kombinationstherapie</i> 3.078,06 €
Docetaxel	Teilpopulation A/B/C/D	Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	319,46 €
		<i>Gesamt</i>	1.728,86 €
Nivolumab	Teilpopulation B/D	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1.853,10 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	194,45 €
		<i>Gesamt</i>	2.047,55 €
Atezolizumab	Teilpopulation B/D	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1.235,40-1.853,10 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	129,63-194,45 €
		<i>Gesamt</i>	1.365,03-2.047,55 €
Nintedanib	Teilpopulation B/C/D	keine	
Ramucirumab	Teilpopulation C/D	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	319,46 €
		<i>Gesamt</i>	1.728,86 €
Afatinib	Teilpopulation C/D	keine	
Erlotinib	Teilpopulation C/D	keine	
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.m.: Intramuskulär; i.v.: Intravenös; KG: Körpergewicht; METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tepotinib	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 €	-	-	120.195,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab	Teilpopulation B/D	99.706,18 €	129,63 €	1.235,40 €	101.071,21 €
Gemcitabin	Teilpopulation A	6.995,82 €	290,55 €	3.159,00 €	10.445,37 €
Vinorelbin	Teilpopulation A/D	7.061,89-8.513,14 €	388,15 €	4.220,10 €	11.670,14-13.121,39 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Cisplatin + Gemcitabin	Teilpopulation A	10.007,78-10.536,05 €	3.101,47-3.193,87 €	4.228,20 €	17.337,45-17.958,12 €
Cisplatin + Vinorelbin	Teilpopulation A	6.674,81-8.172,43 €	3.101,47-3.193,87 €	4.228,20 €	14.004,48-15.594,50 €
Cisplatin + Docetaxel	Teilpopulation A	23.188,46 €	776,83-869,23 €	2.818,80 €	26.784,09-26.876,49 €
Cisplatin + Paclitaxel	Teilpopulation A	18.973,31 €	3.699,68-4.046,28 €	2.818,80 €	25.491,79-25.838,39 €
Cisplatin + Pemetrexed	Teilpopulation A	11.171,15 €	883,04-1.003,83 €	2.818,80 €	14.872,99-14.993,78 €
Carboplatin + Gemcitabin	Teilpopulation A	16.766,81 €	388,89 €	4.228,20 €	21.383,90 €
Carboplatin + Vinorelbin	Teilpopulation A	13.433,84-14.403,20 €	388,89 €	4.228,20 €	18.050,93-19.020,29 €
Carboplatin + Docetaxel	Teilpopulation A	29.947,49 €	449,09 €	2.818,80 €	33.215,38 €
Carboplatin + Paclitaxel	Teilpopulation A	25.468,03 €	1.241,30 €	2.818,80 €	29.528,13 €
Carboplatin + Pemetrexed	Teilpopulation A	17.930,18 €	365,47-393,86 €	2.818,80 €	21.114,45-21.142,84 €
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Teilpopulation A	47.805,28 €	518,52 €	5.637,60 €	53.961,40 €
Docetaxel	Teilpopulation B/C/D	21.230,61 €	319,46 €	1.409,40 €	22.959,47 €
Pemetrexed	Teilpopulation B/C/D	9.213,30 €	235,84-264,23 €	1.409,40 €	10.858,54-10.886,93 €
Nivolumab	Teilpopulation B/D	79.613,87 €	194,45 €	1.853,10 €	81.661,42 €
Atezolizumab	Teilpopulation B/D	67.766,91-71.590,73 €	129,63-194,45 €	1.235,40-1.853,10 €	69.131,94-73.638,28 €
Docetaxel + Nintedanib	Teilpopulation B/C/D	53.238,03 €	319,46 €	1.409,40 €	54.966,89 €
Docetaxel + Ramucirumab	Teilpopulation C/D	78.064,58 €	638,92 €	2.818,80 €	81.522,30 €
Afatinib	Teilpopulation C/D	30.932,06 €	-	-	30.932,06 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Erlotinib	Teilpopulation C/D	8.699,17 €	-	-	8.699,17 €

Quelle: [27]
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteil

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, steht mit der Zulassung von Tepotinib in Deutschland erstmals eine zielgerichtete, wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung, deren Wirkmechanismus spezifisch auf diejenigen pathogenen Prozesse abzielt, die bei Patienten mit dieser onkogenen Treibermutation für das Tumorstadium verantwortlich sind. Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, profitieren Patienten mit METex14-Skipping-Veränderung kaum von einer nicht-molekular stratifizierten Standardtherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren und/oder zytostatischer Chemotherapie.

Eine genaue Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Tepotinib ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nur schwer zu treffen, da hierbei diverse Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Zu den Einflussfaktoren gehört u. a. die Identifikation von MET-Alterationen, die heute noch nicht routinemäßig im Standardumfang molekularpathologischer Untersuchungen bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC vor

Einleitung einer Erstlinientherapie enthalten ist [28, 29]. Darüber hinaus ist mit weiteren Zulassungen von Arzneimitteln in der Behandlung von NSCLC-Patienten mit METex14-Veränderungen zu rechnen. Es ist davon auszugehen, dass nicht alle Patienten in der Zielpopulation eine Therapie mit Tepotinib erhalten werden. Eine adäquate Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten können derzeit nicht erfolgen.

Kontraindikationen

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß Fachinformation von Tepotinib innerhalb der Zielpopulation nicht behandelt werden:

- Patientinnen während der Schwangerschaft und in der Stillzeit
- Patienten < 18 Jahre
- Patienten mit einer oder mehreren Überempfindlichkeit(en) gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels [1].

Da es sich beim NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen um eine Erkrankung des höheren Alters handelt, ist davon auszugehen, dass der Anteil an Schwangeren oder Patienten < 18 Jahre sehr gering ist.

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter einer Behandlung mit Tepotinib sind aus der Zulassungsstudie VISION mit insgesamt 143 eingeschlossenen Patienten (Kohorten A und C) zu entnehmen (siehe Modul 4).

Ambulante versus stationäre Behandlungsanteile

Es wird davon ausgegangen, dass Tepotinib fast vollständig im Rahmen der ambulanten Versorgung verabreicht wird. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle nicht zwischen einer ambulanten und stationären Versorgung unterschieden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da in der Indikation weitere u. a. nicht-molekular stratifizierte Therapien zur Verfügung stehen, ist davon auszugehen, dass nicht alle Patienten der Zielpopulation eine Therapie mit Tepotinib erhalten werden. Auch aufgrund von Therapieabbrüchen werden sich die tatsächlichen Kosten gegenüber den in Abschnitt 3.3.5 dargestellten Kosten reduzieren.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Tepotinib und der zVT entstammen den jeweiligen Fachinformationen. Die für die GKV entstehenden Kosten basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand 15. November 2021) unter Berücksichtigung der anzuwendenden gesetzlichen Rabatte. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 31. Januar 2018) und dem EBM (Stand: 1. Oktober 2021) entnommen [25, 26].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Europe B.V. Fachinformation TEPMETKO® 225 mg Filmtabletten (Tepotinib). Stand: Februar 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-256. 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Stand 18. August 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-694/AM-RL-VI-Off-label-2021-08-18.pdf>. [Zugriff am: 27.10.2021]

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGBV - Lorlatinib (ALK+, fortgeschrittenes NSCLC, nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6147/2019-11-22_AM-RL-XII_Lorlatinib_D-451_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.10.2021]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.10.2021]
6. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: November 2021.
7. AxioNovo GmbH. Fachinformation axigem® 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Gemcitabin). Stand: Oktober 2019.
8. AxioNovo GmbH. Fachinformation vinorelbin axios 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Vinorelbinbis[(R,R)-tartrat]). Stand: Oktober 2019.
9. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Cisplatin). Stand: Juni 2021.
10. AxioNovo GmbH. Fachinformation docetaxel axios 20 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel). Stand: September 2020.
11. Bendalis GmbH. Fachinformation Bendatax 6 mg/ ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Paclitaxel). Stand: November 2019.
12. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA® 100 mg und 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed). Stand: April 2020.
13. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Carboplatin). Stand: Februar 2020.
14. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion (nab-Paclitaxel). Stand: April 2021.
15. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH. Fachinformation Carbomedac® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Carboplatin). Stand: April 2020.
16. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab). Stand: Oktober 2021.
17. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/1200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Atezolizumab). Stand: September 2021.
18. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Vargatef® 100 mg, 150 mg Weichkapseln (Nintedanib). Stand: April 2021.
19. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ramucirumab). Stand: August 2021.
20. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation GIOTRIF® 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg Filmtabletten (Afinib). Stand: November 2019.
21. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Erlotinib Zentiva 25 mg, 100 mg, 150 mg Filmtabletten (Erlotinibhydrochlorid). Stand: Mai 2021.

22. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 27.10.2021]
23. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
24. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). 2021.
25. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 - Preisbildung für parenterale Lösungen i. d. F. des rechtskräftigen Schiedsspruches vom 19.01.2018 (Stand 31.01.2018) – gültig mit Wirkung ab dem 01.02.2018. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/Hilfstaxe_Anlage_3_idF_des_rechtskraeftigen_Schiedsspruches_31.01.2018.pdf. [Zugriff am: 23.11.2021]
26. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) - Stand: 1. Oktober 2021. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 23.11.2021]
27. Merck Healthcare Germany GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2021.
28. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Onkopedia Leitlinie. Stand Juli 2021. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@_@guideline/html/index.html. [Zugriff am: 27.10.2021]
29. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. 2018. Verfügbar unter: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>. [Zugriff am: 08.06.2021]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen in Abschnitt 3.4.1 basieren auf der deutschen Fachinformation von Tepotinib (Tepmetko®) [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Vor Beginn der Behandlung mit TEPMETKO muss das Vorliegen von METex14-Skipping-Veränderungen mit einer validierten Testmethode bestätigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Dosierung

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.

Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen

Die empfohlene reduzierte Dosis für die Behandlung von Nebenwirkungen beträgt 225 mg (1 Tablette) täglich. Die nachfolgende Tabelle enthält ausführliche Empfehlungen für die Dosisanpassung.

Tabelle 3-22: Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Dosisanpassung
ILD (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Alle Schweregrade	Bei Verdacht auf ILD ist TEPMETKO auszusetzen. Wird eine ILD bestätigt, ist TEPMETKO dauerhaft abzusetzen.

Nebenwirkung	Schweregrad	Dosisanpassung
ALT- und/oder AST-Anstieg ohne Gesamtbilirubin-Anstieg (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ALT und/oder AST > 5 x ULN (obere Normgrenze) bis 20 x ULN	Bis zum Absinken auf den ALT/AST-Ausgangswert ist TEPMETKO auszusetzen. Bei Rückkehr zum Ausgangswert innerhalb von 7 Tagen ist die Behandlung mit TEPMETKO mit derselben Dosis wieder aufzunehmen, andernfalls mit reduzierter Dosis.
	ALT und/oder AST > 20 x ULN	TEPMETKO ist dauerhaft abzusetzen.
ALT- und/oder AST-Anstieg mit Gesamtbilirubin-Anstieg ohne Cholestase oder Hämolyse (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ALT und/oder AST > 3 x ULN mit Gesamtbilirubin > 2 x ULN	TEPMETKO ist dauerhaft abzusetzen.
Andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	Grad 3 oder höher	Die TEPMETKO-Dosis ist auf 225 mg zu reduzieren bis sich die Nebenwirkung auf \leq Grad 2 verbessert hat. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit TEPMETKO für maximal 21 Tage kann ebenfalls erwogen werden.
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ULN: Obere Grenze des Normalbereichs		

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 89 ml/min) wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Pharmakokinetik und die Sicherheit von Tepotinib wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) nicht untersucht. Die Anwendung von TEPMETKO wird daher bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen.

Nierenfunktionswerte, die auf Serumkreatinin beruhen (Kreatinin-Clearance oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate), sollten mit Vorsicht interpretiert werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bzw. mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bzw. B) wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Pharmakokinetik und die Sicherheit von Tepotinib wurden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht. Die Anwendung von TEPMETKO wird daher bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tepotinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

TEPMETKO ist zum Einnehmen. Die Tablette(n) ist/sind zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen und im Ganzen zu schlucken, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis eingenommen wird.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Untersuchung des Status von METex14-Skipping-Veränderungen

Wenn das Vorliegen von Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, mittels gewebebasierter oder Blutplasma-basierter Proben festgestellt werden soll, ist es wichtig, einen gut validierten und robusten Test zu verwenden, um falsch negative oder falsch positive Ergebnisse zu vermeiden. Zu den in klinischen Studien verwendeten Testkriterien siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Interstitielle Lungenerkrankung

Bei Patienten, die eine Tepotinib-Monotherapie nach dem empfohlenen Dosierungsschema erhalten hatten, wurde über interstitielle Lungenerkrankung (ILD; Interstitial Lung Disease) oder ILD-artige Reaktionen einschließlich Pneumonitis berichtet, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sind auf pulmonale Symptome zu überwachen, die auf ILD-artige Reaktionen hinweisen können. Die Behandlung mit TEPMETKO muss unterbrochen werden, und die Patienten sind unverzüglich im Hinblick auf eine alternative Diagnose bzw. die spezifische Ätiologie einer interstitiellen Lungenerkrankung zu untersuchen. Falls sich das Vorliegen einer interstitiellen Lungenerkrankung bestätigt, muss die Behandlung mit TEPMETKO dauerhaft abgesetzt und der Patient in geeigneter Weise behandelt werden.

Überwachung der Leberenzyme

Bei Patienten, die eine Tepotinib-Monotherapie nach dem empfohlenen Dosierungsschema erhalten hatten, wurde über einen Alanin-Aminotransferase (ALT)- und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Anstieg berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Leberenzyme (ALT und AST) und Bilirubin sind vor Beginn der Behandlung mit TEPMETKO und nachfolgend wie klinisch angezeigt zu überwachen. Falls es zu einem Anstieg auf Grad 3 oder höher (ALT und/oder AST > 5 x Obere Grenze des Normalbereichs; ULN) kommt, wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

QTc-Verlängerung

Für eine begrenzte Anzahl von Patienten wurden QTc-Verlängerungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten mit einem Risiko für eine QTc-Verlängerung, darunter Patienten mit bekannten Elektrolytstörungen oder Patienten unter Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen QTc-Verlängerungen bewirken können, wird je nach klinischer Indikation eine Überwachung (z. B. mittels Elektrokardiogramm [EKG], Elektrolytbestimmung) empfohlen.

Embryofetale Toxizität

Tepotinib kann den Fötus schädigen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Behandlung mit TEPMETKO ein Schwangerschaftstest empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit TEPMETKO und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Eine gleichzeitige Anwendung von TEPMETKO und starken Cytochrom P450 (CYP)- und P-Glycoproteins (P-gp)-Induktoren oder dualen starken CYP3A- und P-gp-Inhibitoren ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Interpretation von Laborwerten

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.

Lactosegehalt

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Tepotinib

CYP- und P-gp-Induktoren

Tepotinib ist ein Substrat des P-gp (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Starke P-gp-Induktoren können die Tepotinib-Exposition verringern. Auch starke 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.

Duale starke CYP3A- und P-gp-Inhibitoren, sowie P-gp-Inhibitoren

Die Wirkung von starken CYP3A-Inhibitoren oder P-gp-Inhibitoren auf TEPMETKO wurde klinisch nicht untersucht. Allerdings deuten Metabolismus und In-vitro-Daten 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 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.

Säurehemmende Substanzen

Eine gleichzeitige Anwendung von Omeprazol im nicht-nüchternen Zustand hatte keine klinisch relevante Wirkung auf das pharmakokinetische Profil von Tepotinib (Einzeldosis von 450 mg) oder dessen Metaboliten (Verhältnis der geometrischen Mittelwerte für Tepotinib von 110 % für AUC_{inf} (90%-KI: [102; 119]) und von 104 % für C_{max} (90%-KI: [93; 117])); eine ähnliche Wirkung wurde auf die Metaboliten beobachtet).

Wirkungen von Tepotinib auf andere Arzneimittel

P-gp-Substrate

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.

BCRP-Substrate

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.

OCT- und MATE-Substrate

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.

CYP3A4-Substrate

Eine Mehrfachgabe von Tepotinib 450 mg oral einmal täglich hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik des sensitiven CYP3A4-Substrats Midazolam.

Hormonelle Kontrazeptiva

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Tepotinib die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva vermindert. Daher müssen Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, während der Behandlung mit TEPMETKO und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis zusätzlich eine Barrieremethode verwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Behandlung mit TEPMETKO ein Schwangerschaftstest empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit TEPMETKO und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, müssen während der Behandlung mit TEPMETKO und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis zusätzlich eine Barrieremethode verwenden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit TEPMETKO und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine Barriere-Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Tepotinib bei Schwangeren vor. 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.

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.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übergang von Tepotinib oder seiner Metaboliten in die Muttermilch oder zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder die Milchbildung beim Menschen vor. Das Stillen soll während der Behandlung mit TEPMETKO und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirkung von Tepotinib auf die Fertilität vor. In präklinischen Studien zur Toxizität an Ratten und Hunden wurden bei wiederholter Gabe keine morphologischen Veränderungen der männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane festgestellt, abgesehen von einer reduzierten Sekretion der Bläschendrüse männlicher Ratten unter einer mit der klinischen Humanexposition vergleichbaren Dosis (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

Tepotinib wurde in Dosen bis zu 1.261 mg untersucht, allerdings sind die Erfahrungen mit Dosen über der empfohlenen therapeutischen Dosis begrenzt.

Es ist damit zu rechnen, dass die Symptome einer Überdosierung im Spektrum der bekannten Nebenwirkungen liegen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es gibt kein spezifisches Antidot für TEPMETKO. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomgeleitet.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von Tepmetko[®] entnommen [2].

Das Arzneimittel ist auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP; Committee for Medicinal Products for Human Use) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA; European Medicines Agency) ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen. Ein Annex IV des EPAR war zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht veröffentlicht.

Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden Annex IID der Produktinformation (EPAR – Product Information) von Avelumab entnommen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch. Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Tabelle 3-23 werden identifizierte und potenzielle Risiken bei der Anwendung von Tepotinib und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt [3].

Tabelle 3-23: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
<i>Wichtige identifizierte Risiken</i>		
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <i>Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4, und 4.8</i> <i>Es wird geraten in Abschnitt 4.2 der Fachinformation Tepotinib auszusetzen oder dauerhaft abzusetzen, wenn Patienten ILD-artige Reaktionen entwickeln</i> <i>Empfehlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Symptome von ILD-artigen Reaktionen zu überwachen, zu untersuchen, Patienten zu behandeln und Tepotinib dauerhaft abzusetzen, falls sich das Vorliegen einer interstitiellen Lungenerkrankung bestätigt</i> <i>Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 verschreibungspflichtiges Medikament</i> Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: <i>Keine</i>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: <i>Keine</i> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <i>Keine</i>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
QTc-Verlängerung	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <i>Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</i> <i>Empfehlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation der Überwachung (z. B. mittels EKG, Elektrolytbestimmung) bei Patienten mit einem Risiko für eine QTc-Verlängerung</i> <i>Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 verschreibungspflichtiges Medikament</i> Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: <i>Keine</i>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: <i>Keine</i> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <i>Keine</i>
Schweres Ödem	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <i>Fachinformation Abschnitt 4.8</i> <i>Es wird geraten in Abschnitt 4.2 der Fachinformation, die Dosis von Tepotinib zu reduzieren, zu unterbrechen oder abzusetzen, wenn der Patient ein Ereignis vom Schweregrad 3 oder höher entwickelt</i> <i>Gebrauchsinformation Abschnitt 4 verschreibungspflichtiges Medikament</i> Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: <i>Keine</i>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: <i>Keine</i> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <i>Keine</i>
<i>Wichtige potentielle Risiken</i>		
Pleuraerguss	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <i>Keine</i> <i>verschreibungspflichtiges Medikament</i> Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: <i>Keine</i>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: <i>Keine</i> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <i>Keine</i>
Schwere Lebertoxizität	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <i>Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8</i> <i>Empfehlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation die Leberenzyme (ALT und</i>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: <i>Keine</i>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
	<p>AST), sowie Bilirubin vor und während der Behandlung zu überwachen</p> <p>Es wird geraten in Abschnitt 4.2 der Fachinformation die Dosis von Tepotinib zu reduzieren oder zu unterbrechen, wenn der Patient ein Ereignis vom Schweregrad 3 oder höher entwickelt (ALT und/oder AST > 5 x ULN)</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitt 4 verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EKG: Elektrokardiogramm; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung</p>		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits genannten Anforderungen hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits genannten Anforderungen hinausgehen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Aussagen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen die deutsche Fachinformation [1], die Produktinformation [2] sowie der RMP [3] für Tepotinib (Tepmetko®) zu Grunde.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Europe B.V. Fachinformation TEPMETKO® 225 mg Filmtabletten (Tepotinib). Stand: Februar 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). Tepmetko EPAR Produktinformation. 2022.
3. Merck Europe B.V. EU Risk Management Plan - Tepotinib. RMP version number: 1.0. Data lock point for this RMP: 01 February 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Testung auf METex14-Skipping Veränderungen	Vor Beginn der Behandlung mit TEPMETKO muss das Vorliegen von METex14-Skipping-Veränderungen mit einer validierten Testmethode bestätigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). <i>Seite 2, Abschnitt 4.2 der Fachinformation</i>	Ja
METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Informationen zu Tepotinib wurden der Fachinformation von Februar 2022 entnommen [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung

erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Gemäß dem Anwendungsgebiet von Tepotinib (TEPMETKO) ist der Nachweis von Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, mit einem gut validierten und robusten Test Voraussetzung für die Therapie. Die Bestimmung erfolgt mittels gewebebasierter- oder Blutplasma-basierter Proben.

In klinischen Studien erfolgte die Identifizierung von METex14-Skipping-Veränderungen mittels NGS entweder unter Verwendung von RNA oder (bei einem Patienten) DNA, die aus Formalin-fixiertem, in Paraffin eingebettetem (FFPE) Tumorgewebe extrahiert wurde, oder unter Verwendung von zirkulierender zellfreier DNA aus dem Blutplasma. Zusätzlich stand für Patienten in Japan eine RNA-basierte Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR; Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) Methode zur Verfügung, spezifisch für die Erkennung von METex14-Skipping-Veränderungen in gefrorenem Frischgewebe [1].

Der molekulargenetische Nachweis von METex14-Skipping-Veränderungen aus Tumorgewebe ist über die Gebührenordnungsposition 19451 „Gezielte Untersuchung einer somatischen genomischen Punktmutation, einer Deletion oder Duplikation in kodierenden oder regulatorischen Sequenzen“ im EBM, Kapitel 19.4.4 (In-vitro-Diagnostik tumorgenetischer Veränderungen zur Indikationsstellung einer pharmakologischen Therapie) abgedeckt. Die Verwendung eines Blutplasma-basierten Tests zum Nachweis von METex14-Skipping-Veränderungen ist hingegen im EBM nicht abgebildet [2]. Es gibt Situationen im Versorgungsalltag besonders bei Patienten mit einem vorbehandelten fortgeschrittenen Tumor, in denen eine Tumorbiopsie aus medizinischen Gründen nicht gewonnen werden kann. In diesen Fällen ist die Verwendung einer Blutplasmaprobe weniger invasiv und aus medizinischen Gründen zu erwägen.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version von Q4/2021 herangezogen [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Für die Therapie mit Tepotinib ist gemäß Anwendungsgebiet und dem Abschnitt 4.4 der Fachinformation der Nachweis von Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, mittels gewebebasierter- oder Blutplasma-basierter Proben mit einem gut validierten und robusten Test (um falsch negative oder falsch positive Ergebnisse zu vermeiden) vor dem Therapiebeginn notwendig [1].

Während die Abrechenbarkeit des Nachweises von METex14-Skipping-Veränderungen aus Tumorgewebe über den EBM, Kapitel 19.4.4 (In-vitro-Diagnostik tumorgenetischer Veränderungen zur Indikationsstellung einer pharmakologischen Therapie) gegeben ist, fehlt eine Gebührenordnungsposition für den Nachweis von METex14-Skipping-Veränderungen aus Blutplasmaproben [2].

Die Bedeutung von In-vitro-Diagnostik tumorgenetischer Veränderungen anhand von freien Nukleinsäuren aus dem Blutplasma zeigt sich in der bereits erfolgten EBM-Aufnahme des Nachweises von T790M-Mutationen im EGFR bzw. von aktivierenden EGFR-Mutationen in den Exonen 18 bis 21 in freien Nukleinsäuren bei Patienten mit NSCLC (Gebührenordnungspositionen 19460 bzw. 19461) sowie des Nachweises von Genmutationen in Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA) in zirkulierender Tumor-DNA beim Mammakarzinom (Gebührenordnungspositionen 19462 und 19463).

Aus Blutplasmaproben werden zirkulierende Nukleinsäuren der Tumorzellen zum Nachweis von METex14-Skipping Veränderungen gewonnen [3]. Für die Blutentnahme zur Diagnostik der METex14-Skipping Veränderungen sollten neben ausreichend großen Kanülen ($\geq 21G$) auch Blutabnahmeröhrchen verwendet werden, die speziell zur Stabilisierung von zellfreier DNA und zirkulierenden Tumorzellen in Vollblut und damit für tumorgenetische Untersuchungen entwickelt wurden [3]. Diese Röhrchen können über den Postweg ohne Kühlung transportiert werden [3]. Für die Isolierung der zirkulierenden Tumor-Nukleinsäuren sind kommerzielle Kits verfügbar [4]. Nach der Isolierung erfolgt die Mengen- und Qualitätsanalyse der Nukleinsäuren sowie die Mutationsanalyse.

METex14-Skipping-Veränderungen können am besten durch Nachweis der Fusion der beiden Exone 13 und 15 des MET-Gens nachgewiesen werden. Hierzu eignen sich insbesondere RT-PCR oder NGS, wobei bei der Wahl des Detektionssystems darauf geachtet werden sollte, dass zirkulierende freie RNA in Blutplasma-Proben in Form sehr kurzer Fragmente vorkommt [3]. Hier eignen sich für einen Nachweis über NGS insbesondere Verfahren, die auf Primer Extension basieren (kommerzielle Systeme verfügbar). Je nach Menge an isolierten Nukleinsäuren müssen entsprechend sensitive Verfahren eingesetzt werden.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Merck Europe B.V. Fachinformation TEPMETKO® 225 mg Filmtabletten (Tepotinib). Stand: Februar 2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) - Stand: 1. Oktober 2021. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 23.11.2021]
3. Jung A, Kirchner T. Liquid biopsy in tumor genetic diagnosis. Dtsch Arztebl Int. 2018;115:169–74.
4. Boguszewska-Byczkiewicz K, Jarych D, Drożdż I, Hamed Al Huwaidi H, Zawlik I, Kołacińska A. A comparison of four commercial kits used for isolating circulating cell-free DNA: QuickGeneMINI8L (Kurabo), Maxwell RSC cfDNA Plasma Kit (Promega), cfKapture 21 Kit (MagBio), and QIAamp MinElute ccfDNA Kit (Qiagen). Medical Research Journal. 2020;5(2):92-9.