

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tepotinib (Tepmetko®)

Merck Healthcare Germany GmbH

Modul 4 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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	24
4.2.1 Fragestellung.....	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	32
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	50
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	55
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	59
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	59
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	64
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	65
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	65
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	69
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	71
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	72

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	72
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	72
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	72
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	73
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	73
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	75
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	75
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	76
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	76
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	76
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	77
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	77
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	78
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	79
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	79
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	79
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	79
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	81
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	83
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	83
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	85
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	85
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	97
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	98
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	99
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	103
4.3.2.3.3.3	Tumoransprechen (supportive Analysen) – weitere Untersuchungen	107
4.3.2.3.3.4	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	111
4.3.2.3.3.5	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen	118
4.3.2.3.3.6	EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen.....	129
4.3.2.3.3.7	Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	134
4.3.2.3.3.8	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	138
4.3.2.3.3.9	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	141
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	166
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	167
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	167

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	168
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	177
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	178
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	178
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	178
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	179
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	179
4.6	Referenzliste.....	181
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		186
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		190
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		192
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		194
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		205
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		217
Anhang 4-G : Ergänzende Daten zur Studie VISION.....		235

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	28
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
Tabelle 4-3: Subgruppenanalysen	51
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	68
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	70
Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	71
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	73
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	73
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	74

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	74
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	74
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	77
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	77
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	77
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	78
Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-29: Übersicht geplanter Datenschnitte der Studie VISION	80
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	87
Tabelle 4-37: Patientendisposition – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	89
Tabelle 4-38: Behandlungsdauern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	90
Tabelle 4-39: Vorherige Antitumortherapie bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	90
Tabelle 4-40: Vorherige Antitumortherapie bei Patienten in der Drittlinienbehandlung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	91
Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	98
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	99
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen.....	99
Tabelle 4-45: Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	100
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population).....	100
Tabelle 4-47: Folgetherapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	102
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	103
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen.....	104
Tabelle 4-50: Beobachtungsdauer für Progressionsfreies Überleben (IRC-Bewertung) aus weiteren Untersuchungen (Studie VISION, ITT-Population).....	105
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (IRC-Bewertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population).	105
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen.....	107
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen.....	108
Tabelle 4-54: Beobachtungsdauer für Objektives Ansprechen (IRC-Bewertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population).	109
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population).....	109
Tabelle 4-56: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	111
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-58: Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	113
Tabelle 4-59: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	114
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Fatigue anhand des EORTC QLQ-C30 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	115
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Appetitverlust anhand des EORTC QLQ-C30 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	115
Tabelle 4-62: Operationalisierung von EORTC QLQ LC13 – weitere Untersuchungen	118
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen.....	120

Tabelle 4-64: Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	120
Tabelle 4-65: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	121
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Husten anhand des EORTC QLQ-LC13 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	122
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Dyspnoe anhand des EORTC QLQ-LC13 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	122
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Bluthusten anhand des EORTC QLQ-LC13 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	123
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Brustschmerz anhand des EORTC QLQ-LC13 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	123
Tabelle 4-70: Operationalisierung von EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen	129
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen.....	130
Tabelle 4-72: Beobachtungsdauer für EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population).....	130
Tabelle 4-73: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population).....	131
Tabelle 4-74: Ergebnisse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population).....	132
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	134
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen	135
Tabelle 4-77: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitszustand (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population).	136
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen.....	139
Tabelle 4-80: Beobachtungsdauer für Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, Safety-Population)	140
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, Safety-Population)	140

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) ohne Berücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, Safety-Population)	141
Tabelle 4-83: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	142
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population).	143
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Progressionsfreies Überleben (IRC-Bewertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	145
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Fatigue anhand des EORTC QLQ-C30 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population).....	147
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Appetitverlust anhand des EORTC QLQ-C30 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population).	148
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Husten anhand des EORTC QLQ-LC13 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	150
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Dyspnoe anhand des EORTC QLQ-LC13 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population).	152
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Bluthusten anhand des EORTC QLQ-LC13 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population).	154
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Brustschmerz anhand des EORTC QLQ-LC13 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population).	155
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)	157
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Globaler Gesundheitszustand anhand des EORTC QLQ-C30 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population).	159
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Jegliche UE – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, Safety-Population)	161
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SUE – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, Safety-Population)	162
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere UE – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, Safety-Population)	163

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, Safety-Population)	165
Tabelle 4-98: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	166
Tabelle 4-99: Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag im Anwendungsgebiet aus den nicht-interventionellen Studien 0015 und 0035 – Patienten in der Zweitlinienbehandlung ..	173
Tabelle 4-100: Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag im Anwendungsgebiet aus den nicht-interventionellen Studien 0015 und 0035 – Patienten in der Drittlinienbehandlung....	174
Tabelle 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	177
Tabelle 4-102 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tepotinib	187
Tabelle 4-103 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tepotinib	187
Tabelle 4-104 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche im Cochrane Central Register of Controlled Trials nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tepotinib ..	188
Tabelle 4-105 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Volltexte mit Ausschlussgrund (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	192
Tabelle 4-106 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Volltexte mit Ausschlussgrund (weitere Untersuchungen)	193
Tabelle 4-107 (Anhang): Übersicht über die Ergebnisse der Studienregistersuchen (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	194
Tabelle 4-108 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	194
Tabelle 4-109 (Anhang): Übersicht über die Ergebnisse der Studienregistersuchen (weitere Untersuchungen)	200
Tabelle 4-110 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (weitere Untersuchungen)	200
Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VISION.....	205
Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VISION	218

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population)	101
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population)	102
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population)	106
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population)	107
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (IRC-Bewertung) in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population)	110
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (IRC-Bewertung) in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population)	111
Abbildung 9: Mittlere Werte im Studienverlauf für Fatigue anhand des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.	116
Abbildung 10: Mittlere Werte im Studienverlauf für Fatigue anhand des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.	117
Abbildung 11: Mittlere Werte im Studienverlauf für Appetitverlust anhand des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.	117
Abbildung 12: Mittlere Werte im Studienverlauf für Appetitverlust anhand des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.	118
Abbildung 13: Mittlere Werte im Studienverlauf für Husten anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.	125

Abbildung 14: Mittlere Werte im Studienverlauf für Husten anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.	125
Abbildung 15: Mittlere Werte im Studienverlauf für Dyspnoe anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.	126
Abbildung 16: Mittlere Werte im Studienverlauf für Dyspnoe anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.	126
Abbildung 17: Mittlere Werte im Studienverlauf für Bluthusten anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.	127
Abbildung 18: Mittlere Werte im Studienverlauf für Bluthusten anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen mindestens für 10 Patienten Werte vorliegen.	127
Abbildung 19: Mittlere Werte im Studienverlauf für Brustschmerz anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.	128
Abbildung 20: Mittlere Werte im Studienverlauf für Brustschmerz anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.	128
Abbildung 21: Mittlere Werte im Studienverlauf der EQ-5D VAS in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.	133
Abbildung 22: Mittlere Werte im Studienverlauf der EQ-5D VAS in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.	133
Abbildung 23: Mittlere Werte im Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus anhand des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.	137
Abbildung 24: Mittlere Werte im Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus anhand des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.	137
Abbildung 25: Flussdiagramm der Studie VISION (Datenschnitt: Februar 2021).....	216

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Circulating Tumor Deoxyribonucleic Acid
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EoT	Behandlungsende (End of Treatment)
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor

Abkürzung	Bedeutung
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Bewertungskomitee (Independent Review Committee)
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LBx	Flüssigbiopsie (Liquid Biopsy)
LS	Least Squares
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
METex14	MET-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht erreicht/nicht errechenbar
NMPA	National Medical Products Administration (China)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
NYHA	New York Heart Association
OGN	Oberer Grenzwert des Normalbereichs
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death 1 Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PICO	Patient (P), Intervention (I), Control (C), Outcome (O)
PK	Pharmakokinetik

Abkürzung	Bedeutung
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan)
PR	Teilweises Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PT	Preferred Term
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROS1	C-Ros Oncogene 1
SAP	Statistischer Analyseplan
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TBx	Gewebebiopsie (Tumor Tissue Biopsy)
TPS	Tumor Proportion Score
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Tepotinib (Tepmetko[®]) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen. Die Zulassung wurde von der Europäischen Kommission am 16.02.2022 erteilt.

In Modul 4A dieses Dossiers werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Tepotinib im zugelassenen Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, mit Bedarf an einer systemischen Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie, anhand der besten verfügbaren Evidenz bewertet.

Datenquellen

Zur Informationsbeschaffung für das zu bewertende Arzneimittel Tepotinib wurden verschiedene Datenquellen herangezogen. Die systematische Literaturrecherche (durchgeführt in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online [MEDLINE], Excerpta Medica Database [EMBASE] und Cochrane Central Register of Controlled Trials) und die Suche in Studienregistern (durchgeführt in den Registern ClinicalTrials.gov, European Union Clinical Trials Register [EU-CTR], International Clinical Trials Registry Platform [ICTRP] Search Portal der Weltgesundheitsorganisation [WHO; World Health Organization]) dienten zur Identifikation aller relevanten Studien mit Tepotinib. Zusätzlich wurde in den Datenbanken Clinical Data der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA; European Medicines Agency), im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) sowie auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gezielt nach weiteren Ergebnisberichten der zuvor identifizierten Studien gesucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, wurde eine systematische Literaturrecherche und Registersuche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT; Randomized Controlled Trial) mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Da keine vergleichende RCT zu Tepotinib im Anwendungsgebiet identifiziert wurde, wurden Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe eingereicht, d. h. die Evidenz der einarmigen Zulassungsstudie VISION.

Die für die Berücksichtigung von Studien zugrunde gelegten Kriterien hinsichtlich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientyp werden im Folgenden näher beschrieben.

Patientenpopulation

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Patientenpopulation 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.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Behandlung mit Tepotinib als Monotherapie. Gemäß Fachinformation beträgt die für Tepotinib empfohlene Dosierung einmal täglich 450 mg in Form von 2 Filmtabletten à 225 mg, die oral eingenommen werden. Eine Tablette Tepotinib mit 225 mg (freie Base) entspricht hierbei 250 mg Tepotinib Hydrochlorid Hydrat. Die Behandlung mit Tepotinib soll fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen zu beobachten ist.

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie wird die sich aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2020-B-256) ergebene zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.1). Um möglichst alle verfügbare Evidenz zu identifizieren, wurde keine Einschränkung zur Vergleichstherapie vorgenommen.

Endpunkte

In Bezug auf § 2 Absatz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wird der Zusatznutzen anhand von patientenrelevanten therapeutischen Effekten, insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustands, einer Verbesserung der Lebensqualität oder der Verringerung von Nebenwirkungen, bestimmt.

Studientypen

Es werden Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe eingereicht, d. h. Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie VISION werden zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen. Zusätzlich werden Daten aus den beiden retrospektiven Studien MS200095-0015 und MS200095-0035 dargestellt, die den Versorgungsalltag der Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet darstellen und zur Einordnung des therapeutischen Bedarfs herangezogen werden.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die zur Ableitung des Zusatznutzens relevante Studie VISION wird anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements beschrieben und in einem Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E). Die verwendeten Nachweise wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte untersucht, da es sich bei der Studie VISION um eine einarmige, offene und daher nicht-randomisierte Studie handelt, wurde gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F auf eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

Bei der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier wurden folgende Endpunkte aus der Zulassungsstudie VISION berücksichtigt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]-Kriterien Version 1.1)
 - Tumoransprechen (nach RECIST-Kriterien Version 1.1, supportiver Endpunkt)
 - Objektive Ansprechrates
 - Dauer des objektiven Ansprechens
 - Patientenberichtete Fragebögen zu Symptomatik und zum allgemeinen Gesundheitszustand
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30)
 - EORTC Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)
 - Visuelle Analogskala (VAS) des EuroQol-5 Dimensionen Fragebogens (EQ-5D)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30
- Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse
 - Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten
 - Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (definiert als Unerwünschte Ereignisse mit Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3 , insgesamt sowie unterteilt in häufige System Organ Classes [SOC]/Preferred Terms [PT])
 - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (definiert als Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≤ 2)

Die Analysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben basieren auf dem Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis. Zusätzlich werden die Überlebensraten zu den Zeitpunkten 6, 12, 18 und 24 Monate nach Beginn der Studienbehandlung angegeben. Für das Progressionsfreie Überleben wird die Bewertung durch

ein Unabhängiges Bewertungskomitee (IRC; Independent Review Committee) als primär relevant betrachtet. Ergänzend werden das Tumoransprechen anhand der Objektiven Ansprechrates nach IRC-Bewertung und die Dauer des Ansprechens dargestellt.

Die Analysen der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik anhand der Fragebögen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 sowie der visuellen Analogskala des EQ-5D und zur Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 basieren jeweils auf einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (MMRM; Mixed Model for Repeated Measurements). Die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wird über den Least Squares (LS)-Mean-Schätzer dargestellt und mit einem t-Test untersucht, ob die Veränderung statistisch signifikant von Null verschieden ist.

Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie unter Verwendung der National Cancer Institute (NCI)-CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Die Kodierung der unterschiedlichen Symptome bzw. Diagnosen erfolgte anhand von Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.0. Es werden die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse insgesamt als auch unterteilt nach Schweregrad und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, in Häufigkeitstabellen dargestellt.

Zur Identifikation potenziell für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikationen wurden im vorliegenden Dossier Subgruppenanalysen hinsichtlich der folgenden Merkmale vorgenommen:

- Geschlecht
- Alter
- Geografische Region
- Abstammung
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)
- Hirnmetastasen zur Baseline nach IRC
- Histologische Klassifikation
- Raucherstatus

Eine Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren anhand von Interaktionstests ist bei nicht-kontrollierten Studien nicht möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Literaturrecherche sowie Suchen in Studienregistern und auf der Internetseite des G-BA wurde die Zulassungsstudie VISION als relevante Datenquelle identifiziert.

Die Studie VISION ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tepotinib bei Patienten mit lokal

fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die eine METex14-Skipping-Veränderung oder eine MET-Amplifikation aufweisen. Es wurden sowohl nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten mit bis zu zwei vorherigen Antitumorthérapien eingeschlossen.

Bei der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ist die besondere Therapiesituation bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderung in der Europäischen Union (EU) und die sich daraus ergebenden Besonderheiten für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Patienten im Anwendungsgebiet haben, insbesondere ohne Behandlung mit einer zielgerichteten Therapie, eine schlechte Prognose, die sich im Versorgungsalltag in einem medianen Progressionsfreien Überleben von nur 4-5 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von nur 8-12 Monaten widerspiegelt. Somit stirbt jeder zweite Patient innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn. Entsprechend hoch ist der medizinische Bedarf für Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen, für die bis zur Zulassung von Tepotinib in der EU keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung stand. Die Studie VISION (N = 142) stellt die beste verfügbare Evidenz zu Tepotinib im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderung dar. Die Ergebnisse sind zur Evaluierung der Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität als aussagekräftig anzusehen. Die Studie wurde gemäß den Vorgaben von International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)/Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt, die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der Gesamtbetrachtung ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation und einer Studie, welche die beste verfügbare klinische Evidenz liefert, sowie den erhobenen Daten zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz für den Nachweis eines Zusatznutzens geeignet und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

Als maßgeblich für die Nutzenbewertung wird der aktuelle und der Zulassung zugrundeliegende Datenschnitt der Studie VISION vom 01.02.2021 betrachtet.

Gesamtüberleben

Zweitlinienbehandlung

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

Drittlinienbehandlung

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

Progressionsfreies Überleben

Zweitlinienbehandlung

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

Drittlinienbehandlung

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

Tumoransprechen

Zweitlinienbehandlung

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

Drittlinienbehandlung

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

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

Zweitlinienbehandlung

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

Drittlinienbehandlung

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

EQ-5D VAS

Zweitlinienbehandlung

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

Drittlinienbehandlung

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Zweitlinienbehandlung

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zeigt sich insgesamt eine statistisch signifikante und für Patienten relevante Verbesserung unter Behandlung mit Tepotinib. Die Analyse der mittleren Veränderung über die Zeit mittels MMRM ergab für Patienten in der Zweitlinienbehandlung eine Veränderung von 5,3 Punkten (95 %-KI: [1,6; 9,1]).

Drittlinienbehandlung

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

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

Unerwünschte Ereignisse

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

METex14-Skipping-Mutationen sind sehr selten und nur in etwa 2,7 % aller Patienten mit Lungenkrebs festzustellen. Unter den Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC weisen Patienten mit Mutationen des MET-Protoonkogens generell eine ungünstigere Prognose auf, die sich im Versorgungsalltag in einem medianen Gesamtüberleben von nur

8-12 Monaten widerspiegelt. Somit stirbt jeder zweite Patient innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn. Entsprechend hoch ist der medizinische Bedarf für die Patienten im Anwendungsgebiet. Seit dem 16.02.2022 ist mit Tepotinib in Europa erstmals eine effektive und gut verträgliche Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen zugelassen. Weitere zielgerichtete Therapien in diesem Anwendungsgebiet existieren bis heute nicht, weshalb in Deutschland ein hoher therapeutischer Bedarf bei einer nach wie vor tödlich verlaufenden Erkrankung mit einer seltenen Treibermutation besteht.

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Tepotinib (Tepmetko®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen [1]. Die Zulassung wurde von der Europäischen Kommission am 16.02.2022 erteilt.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Tepotinib im zugelassenen Anwendungsgebiet.

Patientenpopulation

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Patientenpopulation 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.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Behandlung mit Tepotinib als Monotherapie. Gemäß aktueller Fachinformation beträgt die für Tepotinib empfohlene Dosierung einmal täglich 450 mg in Form von 2 Filmtabletten à 225 mg, die oral eingenommen werden. Eine Tablette Tepotinib mit 225 mg (freie Base) entspricht hierbei 250 mg Tepotinib Hydrochlorid Hydrat. Die Behandlung mit Tepotinib soll fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen zu beobachten ist [1, 2].

Vergleichstherapie

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. Aus dem Beratungsgespräch ergibt sich folgende zVT [3]:

- 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 platinbasierten 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 platinhaltigen 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, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tepotinib in der Drittlinien- und nachfolgenden Therapie:

- 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

Der Festlegung der zVT durch den G-BA wird gefolgt. 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 platinbasierte Chemotherapie.

Endpunkte

In Bezug auf § 2 Absatz 3 AM-NutzenV wird der Zusatznutzen anhand von patientenrelevanten therapeutischen Effekten, insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, einer Verbesserung der Lebensqualität oder der Verringerung von Nebenwirkungen, bestimmt. Dementsprechend werden die folgenden Endpunktkategorien und Endpunkte berücksichtigt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben
 - Tumoransprechen
 - Relevante Patientenfragebögen zur Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Relevante Patientenfragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse

Weitere Details zu den konkreten Endpunkten aus der Zulassungsstudie VISION, die in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt werden, ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Studientypen

Die Zulassung von Tepotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte auf Basis der Studie VISION. Es werden Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe eingereicht, d. h. die Evidenz der einarmigen Zulassungsstudie VISION.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die für die Identifizierung relevanter Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien werden nachfolgend in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
	E1	A1
Patientenpopulation (Indikation) (P)	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	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten unter 18 Jahre • (Krebs-)Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation • Tierexperimentelle Studien
	E2	A2
Intervention (I)	Tepotinib 450 mg (freie Base) gemäß Zulassung (entsprechend 500 mg Tepotinib Hydrochlorid Hydrat)	<ul style="list-style-type: none"> • Abweichende Dosierungen • Behandlung mit anderen Wirkstoffen oder anderen Kombinationen
	E3	A3
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	Keine Einschränkung	
	E4	A4
Endpunkte (O)	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien
	E5	A5
Studientypen	RCT	Andere Studientypen: <ul style="list-style-type: none"> • Einarmige interventionelle Studien • Einzelfallberichte (Case Reports) • Nicht-interventionelle Studien, z. B. Beobachtungsstudien, Anwendungsbeobachtungen, Fall-Kontroll-Studien (Case Control Studies) usw.
	E6	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung	

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
	E7	A7
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag ^{a)}), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	<ul style="list-style-type: none"> • Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen • Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
<p>a: Studienregistereinträge aus der bibliografischen Literaturrecherche, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden, werden bei der Literaturrecherche mit A7 ausgeschlossen.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PICO: Patient (P), Intervention (I), Control (C), Outcome (O); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
	E1	A1
Patientenpopulation (Indikation) (P)	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	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten unter 18 Jahre • (Krebs-)Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation • Tierexperimentelle Studien
	E2	A2
Intervention (I)	Tepotinib 450 mg (freie Base) gemäß Zulassung (entsprechend 500 mg Tepotinib Hydrochlorid Hydrat)	<ul style="list-style-type: none"> • Abweichende Dosierungen • Behandlung mit anderen Wirkstoffen oder anderen Kombinationen
	E3	A3
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	Keine Einschränkung	
	E4	A4
Endpunkte (O)	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
	E5	A5
Studientypen	Keine Einschränkung	
	E6	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung	
	E7	A7
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag ^a), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	<ul style="list-style-type: none"> • Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen • Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
<p>a: Studienregistereinträge aus der bibliografischen Literaturrecherche, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden, werden bei der Literaturrecherche mit A7 ausgeschlossen.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PICO: Patient (P), Intervention (I), Control (C), Outcome (O)</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wird auf der internetbasierten Plattform OvidSP (<http://ovidsp.ovid.com/>) in den vorgegebenen Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) durchgeführt. Hierbei wird für jede Datenbank eine individuell adaptierte Suchstrategie konzipiert und separat angewandt. Jede Suchstrategie wird darauf optimiert, möglichst alle in der jeweiligen Datenbank zum Recherchezeitpunkt verfügbaren relevanten Publikationen zum zu bewertenden Arzneimittel Tepotinib innerhalb des Anwendungsgebiets fortgeschrittenes NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, mit Bedarf an einer systemischen Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie, zu identifizieren. Bei den Suchstrategien werden keine Filter oder andere Einschränkungen eingesetzt. Die Identifizierung geeigneter Publikationen erfolgt aus dem erhaltenen Trefferpool über das in Abschnitt 4.2.3.5 beschriebene Vorgehen bei der Selektion.

Die verwendeten Suchstrategien und die damit erzielten Trefferzahlen werden in Anhang 4-A dokumentiert; die Ergebnisse der bibliografischen Recherchen werden in den Abschnitten 4.3.1.1.2 (für die Suche nach RCT) bzw. 4.3.2.3.1.2 (für die Suche nach weiteren Untersuchungen) dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um sicherzustellen, dass alle für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Daten aus klinischen Studien identifiziert und auch berücksichtigt werden, werden gemäß den oben genannten Anforderungen Recherchen in den vorgegebenen medizinischen Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und der ICTRP der WHO durchgeführt. Für die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel wird, um eine maximale Sensitivität des primären Suchergebnisses zu gewährleisten, auf ClinicalTrials.gov sowie im EU-CTR und ICTRP mittels einer individuell optimierten Suchstrategie lediglich nach Tepotinib bzw. Synonymen gesucht. Die Identifizierung der geeigneten Studien erfolgt aus dem erhaltenen Trefferpool über die in Abschnitt 4.2.3.5 beschriebene Selektion.

Zusätzlich wird in den Studienergebnisdatenbanken Clinical Data der EMA und im AMIce gezielt nach weiteren Ergebnisberichten zu den Studien gesucht, die bei der Literaturrecherche oder der Studienregistersuche identifiziert wurden (siehe Abschnitte 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3).

Die verwendeten Suchstrategien und die damit erzielten Trefferzahlen der Studienregister werden in Anhang 4-B dokumentiert. Eine Dokumentation der Suchstrategien in den Studienergebnisdatenbanken ist nicht gefordert. Die Ergebnisse der Suchen in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken werden in den Abschnitten 4.3.1.1.3 (für die Suche nach RCT) bzw. 4.3.2.3.1.2 (für die Suche nach weiteren Untersuchungen) dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Webseite des G-BA wird unter den Nutzenbewertungen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V (Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG], Beschlüsse des G-BA, Tragende Gründe, Zusammenfassende Dokumentationen) gezielt nach Studien gesucht, die bei der Literaturrecherche oder der Studienregistersuche identifiziert wurden (siehe Abschnitte 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3).

Eine Dokumentation der Suchstrategien ist nicht gefordert. Die Ergebnisse der Suchen werden in den Abschnitten 4.3.1.1.4 (für die Suche nach RCT) bzw. 4.3.2.3.1.4 (für die Suche nach weiteren Untersuchungen) dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die mittels der bibliografischen Literaturrecherche bzw. der Registersuche erhaltenen Treffer (Titel und/oder Abstracts der gefundenen Publikationen bzw. die Registereinträge) werden von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein- und

Ausschlusskriterien evaluiert. Publikationen oder Registereinträge, die nach übereinstimmender Ansicht mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllen oder mindestens eines der Einschlusskriterien nicht erfüllen, werden ausgeschlossen. Etwaige Diskrepanzen in der Einschätzung von Treffern zwischen den beiden selektierenden Personen werden entweder durch Diskussion und Erreichen eines Konsenses oder durch Heranziehen einer dritten unabhängigen Meinung gelöst. Die in der Selektion der Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche als „möglicherweise relevant“ bzw. als anhand von Titel/Abstract „nicht abschließend zu bewerten“ eingeschätzten Publikationen werden im Volltext beschafft und anschließend erneut nach oben genannten Kriterien beurteilt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienprotokollen und Studienberichten. Die verwendeten Nachweise werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Generell führt das Fehlen einer Kontrollgruppe zur Herabstufung der Bewertung der Aussagekraft. Da jedoch gemäß den Vorgaben der Modulvorlage eine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien nicht gefordert ist, wird dementsprechend darauf verzichtet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Design und Methodik nicht-randomisierter Studien werden gemäß den Anforderungen des TREND-Statements Item 1-12 beschrieben. Der Patientenfluss der Studie VISION wird grafisch mittels Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier basiert auf der einarmigen Zulassungsstudie VISION. Die Studienergebnisse werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Charakteristika der Studienpopulation

Zur Beschreibung der Studienpopulation der Zulassungsstudie VISION werden folgende Patientencharakteristika berücksichtigt:

- Demografie (Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, Raucherstatus)
- ECOG PS
- Hirnmetastasen zu Studienbeginn
- Histologische Klassifikation
- Tumorstadium bei Diagnose und zu Baseline der Erkrankung
- Zeit von der Diagnose bis zur ersten Studiendosis
- Art der vorherigen Antitumorthérapien

Ergänzend werden die Anteile der Patienten, die die Therapie und/oder die Studie vorzeitig beendet haben (mit Angabe der Gründe für ein vorzeitiges Therapie- oder Studienende), die innerhalb der Nachbeobachtungsdauer der Studie verabreichten Folgetherapien nach der Therapie mit Tepotinib sowie Behandlungsdauer dargestellt.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Folgende Endpunkte der Zulassungsstudie VISION werden bei der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier berücksichtigt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (nach RECIST-Kriterien Version 1.1)
 - Tumoransprechen (nach RECIST-Kriterien Version 1.1, supportiver Endpunkt)
 - Objektive Ansprechrates
 - Dauer des objektiven Ansprechens
 - Patientenberichtete Fragebögen zu Symptomatik und zum allgemeinen Gesundheitszustand
 - EORTC QLQ-C30
 - EORTC QLQ-LC13
 - EQ-5D VAS

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30
- Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse
 - Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten
 - Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (definiert als Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 , insgesamt sowie unterteilt in häufige SOC/PT)
 - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (definiert als Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≤ 2)

Die jeweilige Beobachtungsdauer der Endpunkte sowie die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte werden bei den jeweiligen Ergebnissen zu den Endpunkten berichtet. Die Patientenrelevanz und Validität der einzelnen Endpunkte sowie die für das vorliegende Dossier herangezogenen Operationalisierungen werden in den folgenden Unterabschnitten dargestellt.

Gesamtüberleben

Operationalisierung

In der Studie VISION wurde das Gesamtüberleben definiert als Zeit zwischen der ersten Gabe von Tepotinib und dem Tod, unabhängig von der Todesursache. Die im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellten Analysen im vorliegenden Modul 4 entsprechen den im Statistischen Analyseplan (SAP) präspezifizierten Analysen und umfassen die Anzahl der Patienten mit Ereignis, die mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzte mediane Überlebenszeit mit zugehörigem 95 %-KI sowie Kaplan-Meier-Überlebensraten zu 6, 12, 18 und 24 Monaten nach Behandlungsbeginn.

Patientenrelevanz und Validität

In Studien zu onkologischen Indikationen wird das Gesamtüberleben üblicherweise als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Tod durch jegliche Ursache definiert. Zur Demonstration eines klinischen Nutzens gilt das Gesamtüberleben als „Goldstandard“ [4, 5]. Das dem Endpunkt zugrunde liegende Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und nicht subjektiv interpretierbar. Das Gesamtüberleben zählt somit zu den harten Endpunkten und wird aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten unbestritten als patientenrelevant angesehen. Die durch diesen Endpunkt erfassbare Verlängerung des Überlebens stellt, gerade bei lebensbedrohenden Erkrankungen wie Krebs, ein herausragendes Therapieziel dar [6]. Entsprechend empfehlen sowohl das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA als auch die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food

and Drug Administration (FDA) die Erhebung des Gesamtüberlebens als primären oder zumindest sekundären Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien [7, 8].

Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung

Das Progressionsfreie Überleben stellt in der Studie VISION einen sekundären Endpunkt dar und wurde definiert als Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod (falls dieser innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung eintrat), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat.

Zur Tumorbewertung wurde zu den nach Studienprotokoll vorgesehenen Zeitpunkten eine Computertomografie (CT) bzw. Magnetresonanztomografie (MRT) von Brust, Abdomen und Becken durchgeführt. Bei Patienten mit nachgewiesenen Hirnmetastasen zu Baseline wurde zusätzlich bei den nachfolgenden Visiten eine MRT oder CT des Schädels durchgeführt. Die Untersuchungen waren zu Studienbeginn (Baseline bzw. Screening) sowie alle 6 Wochen (ab Behandlungszyklus 3 jeweils am ersten Tag jedes zweiten 21-tägigen Behandlungszyklus), zu Behandlungsende (innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Studienmedikation) und zu den Follow-up-Visiten (bei Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben und bei denen der Abbruchgrund nicht die Progression der Erkrankung war, alle 6 Wochen, nach 9 Monaten alle 12 Wochen) vorgesehen. Die Scans wurden anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 [9] ausgewertet. Grundlage für die Bewertung nach RECIST-Kriterien Version 1.1 bilden die zu Studienbeginn identifizierten messbaren Zielläsionen (bis zu fünf Zielläsionen, nicht mehr als zwei pro Organ, mit Durchmesser ≥ 10 mm, bei Lymphknoten mit Kurzachsendurchmesser ≥ 15 mm) sowie zusätzliche Nicht-Zielläsionen (einschließlich aufgrund ihrer Größe oder Beschaffenheit nicht messbarer Läsionen, wie z. B. Hirnhautbefall, Aszites, Pleuraergüsse). Von einer Progression wird gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 bei einer mindestens 20 %igen Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, bezogen auf die kleinste beobachtete Summe, ausgegangen. Zusätzlich muss die Summe der Durchmesser um mindestens 5 mm zunehmen. Auch das eindeutige Fortschreiten bestehender Nicht-Zielläsionen oder das Erscheinen neuer Läsionen werden als Progression bewertet [9]. Die im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellten Analysen im vorliegenden Modul 4 entsprechen den im SAP präspezifizierten Analysen und umfassen die Anzahl der Patienten mit Ereignis, die mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzte mediane Progressionsfreie Überlebenszeit mit zugehörigem 95 %-KI sowie Kaplan-Meier-Überlebensraten zu 6, 12, 18 und 24 Monaten nach Behandlungsbeginn. Als primär relevant wird die Bewertung durch ein IRC betrachtet, ergänzend werden das Progressionsfreie Überleben nach Bewertung durch den Prüfarzt sowie das Progressionsfreie Überleben, bei dem zusätzlich jegliche Folgetherapie als Ereignis gewertet wird, dargestellt.

Patientenrelevanz und Validität

Wie vorstehend dargelegt, stellt das Gesamtüberleben nach wie vor den wichtigsten Endpunkt klinischer Studien dar.

Das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC stellt, insbesondere für Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen, eine Krebserkrankung mit sehr schlechter Überlebensprognose dar (siehe Modul 3). Vor diesem Hintergrund liegt der Schwerpunkt der Empfehlungen aktueller Leitlinien im Anwendungsgebiet für einen Großteil der Patienten auf der Palliation [10, 11], d. h. auf der *„aktiven, ganzheitlichen Behandlung von PatientInnen mit einer progredienten, weit fortgeschrittenen Erkrankung und einer begrenzten Lebenserwartung zu der Zeit, in der die Erkrankung nicht mehr auf kurative Behandlung anspricht und die Beherrschung der Schmerzen, anderer Krankheitsbeschwerden, psychologischer, sozialer und spiritueller Probleme höchste Priorität besitzt“* (Definition der WHO [12], deutsch zitiert nach [13]). Ein wichtiges Ziel dieser Behandlungsmaßnahmen ist die Stabilisierung der Erkrankung und die Kontrolle des Tumors, die sich in dessen Ansprechen bzw. bei Versagen der Therapie im Ausbleiben desselben, dem Progress, widerspiegelt. Das Eintreten eines Krankheitsprogress spielt für den Patienten somit eine wichtige Rolle, da es einen direkten Einfluss auf die Dauer der Therapie hat.

In klinischen Studien wird das Ansprechen einer Tumorerkrankung auf eine Therapie üblicherweise mittels bildgebender Verfahren erhoben bzw. dokumentiert und mittels standardisierter Kriterien (z. B. nach RECIST) evaluiert. Dies ermöglicht das frühzeitige Erkennen einer Veränderung des Tumors (in der Regel einer Progression), noch vor dem Auftreten von Symptomen und ist essentiell für eine patientengerechte Behandlung der Erkrankung: denn je früher Veränderungen erkannt werden, umso höher ist die Chance, mit möglichst wenig belastenden therapeutischen Maßnahmen wirkungsvoll darauf reagieren zu können. Eine für das Erreichen der Therapieziele wirkungsvolle Behandlung sollte wiederum als in hohem Maße patientenrelevant gelten.

Das Progressionsfreie Überleben ist zudem aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Betroffenen relevant. Besonders bedeutsam ist das Hinauszögern einer Progression für die Patienten auch vor dem Hintergrund, dass das Fortschreiten der Krebserkrankung und die darauf folgende Therapieumstellung potenziell immer mit einer weiteren Erschwernis der individuellen Lebensumstände einhergehen. Im Falle einer Progression wird die laufende Therapie abgebrochen und die Betroffenen benötigen eine neue Therapie, was mit neuen Nebenwirkungen und Änderungen des Ablaufes verbunden ist sowie der psychischen Belastung um das Wissen einer Progression einhergeht. Der Nachweis einer Progression, mit der daraus folgenden Konsequenz eines Wechsels der Behandlung, hat einen deutlichen Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten. Die Folgen können depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung sein [14]. Aber nicht nur der Progressionsbefund selbst, sondern auch die Angst vor einer Progression und den direkten sowie den indirekten Folgen einer Therapieumstellung, bedeuten eine andauernde erhebliche Belastung für den Patienten [15]. Etwa ein Drittel aller Krebspatienten leidet aufgrund der anhaltenden Furcht vor einer Progression ihrer Erkrankung bereits unter einer diagnostizierbaren Form einer mentalen Erkrankung [14]. Diese Belastung lässt sich durch den Befund eines Ansprechens des Tumors oder eine möglichst lang anhaltende Progressionsfreiheit abmildern. Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt

erschwerend hinzu, dass in Deutschland nur Tepotinib als zielgerichtete Therapie zur Behandlung des NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen zugelassen ist und dieser Patientenpopulation nur wenige wirksame Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Modul 3). Entsprechend schwer wiegt für diese Patienten der Befund einer Progression der Erkrankung.

Zusammenfassend stellt das Progressionsfreie Überleben für Patienten mit NSCLC, insbesondere mit METex14-Skipping-Veränderungen, einen unmittelbaren Nutzen dar. Durch eine Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens wird die Zeit bis zu einer Progression, die mit spürbaren Symptomen und psychischer Belastung einhergehen kann oder die Notwendigkeit einer weiteren belastenden Intervention nach sich zieht, hinausgezögert.

Tumoransprechen (supportiver Endpunkt)

Operationalisierung

Die Bewertung des Tumoransprechens basiert auf der Bewertung der zu Studienbeginn mittels entsprechender radiologischer Untersuchungen identifizierten Zielläsionen sowie Nicht-Zielläsionen (einschließlich aufgrund ihrer Größe oder Beschaffenheit nicht messbarer Läsionen, z. B. Hirnhautbefall, Aszites, Pleuraergüsse) und deren Beurteilung gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 zu den nachfolgenden Untersuchungen [9]. Die Untersuchungen waren zu Studienbeginn (Baseline bzw. Screening) sowie alle 6 Wochen (ab Behandlungszyklus 3 jeweils am ersten Tag jedes zweiten 21-tägigen Behandlungszyklus), zu Behandlungsende (innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Studienmedikation) und zu den Follow-up-Visiten (bei Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben und bei denen der Abbruchgrund nicht die Progression der Erkrankung war, alle 6 Wochen, nach 9 Monaten alle 12 Wochen) vorgesehen. Die im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellten Analysen im vorliegenden Modul 4 entsprechen den im SAP präspezifizierten Analysen und umfassen die Anzahl der Patienten mit einem objektiven Ansprechen sowie die Dauer des Ansprechens und die mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzte mediane ereignisfreie Zeit mit zugehörigem 95 %-KI.

Ein Komplettes Ansprechen (CR; Complete Response) gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 wird als vollständiger Rückgang aller Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen sowie Reduzierung aller pathologisch vergrößerten Lymphknoten auf eine Normalgröße (Kurzachsendurchmesser < 10 mm) definiert. Ein Teilweises Ansprechen (PR; Partial Response) stellt laut RECIST-Kriterien Version 1.1 eine mindestens 30 %ige Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen gegenüber dem Behandlungsbeginn dar. Wie bereits weiter oben beschrieben, liegt eine Progression gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 bei einer mindestens 20 %igen Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, bezogen auf die kleinste beobachtete Summe, bei gleichzeitiger Zunahme der Summe der Durchmesser um mindestens 5 mm oder bei Erscheinen neuer Läsionen vor. Bei einer stabilen Erkrankung schrumpft der Tumor weder ausreichend (um mehr als 30 % der Summe der Durchmesser der Zielläsionen) noch nimmt die Summe der Durchmesser der Zielläsionen ausreichend zu (um mehr als 20 %). Bei Patienten ohne Zielläsionen zu Studienbeginn wird das Tumoransprechen als kein Komplettes Ansprechen/keine Progression beurteilt, sofern keine vollständige Rückbildung aller Nicht-Zielläsionen aber auch keine Progression vorliegt.

Das objektive Ansprechen ist definiert als ein bestätigtes CR oder PR. Die Objektive Ansprechrates ist der Anteil der Patienten mit einem bestätigten CR oder PR als bestes Gesamtansprechen. Für Patienten, die ein objektives Ansprechen erreichen, wird die Dauer des Ansprechens erfasst. Die Dauer des Ansprechens ist definiert als der Zeitraum vom bestätigten Ansprechen (CR oder PR) bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod (falls dieser innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung eintrat), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat.

Da das Tumoransprechen oder die Progression einer Tumorerkrankung mittels bildgebender Verfahren von verschiedenen Prüfärzten unterschiedlich eingeschätzt werden kann und zusätzliche klinische Informationen die Beurteilung gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 beeinflussen können, wurde in der Studie VISION die Auswertung aller bildgebend erhobenen Endpunkte zum Tumoransprechen sowohl durch ein IRC als auch durch den Prüfarzt durchgeführt. Als primär relevant wird die objektive Bewertung des Tumoransprechens durch ein IRC als unabhängiges Bewertungskomitee betrachtet und im vorliegenden Modul 4 berichtet.

Patientenrelevanz und Validität

Das Ansprechen eines Tumors auf eine Behandlung ist nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Durch eine Verlängerung des Ansprechens auf die Therapie wird sowohl das Progressionsfreie Überleben als auch die Zeit bis zu einer Progression, die mit spürbaren Symptomen und psychischer Belastung einhergehen kann oder die Notwendigkeit einer weiteren belastenden Intervention nach sich zieht, hinausgezögert. So stellt auch die Ansprechdauer einen direkten klinischen Nutzen bei der Behandlung des Patienten dar.

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

Operationalisierung

In der Studie VISION wurde anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des indikationsspezifischen Ergänzungsmoduls EORTC QLQ-LC13 die Symptomatik mit patientenberichteten Fragebögen erhoben. Die Erhebung erfolgte vor allen anderen Studienmaßnahmen zu Studienbeginn (Baseline bzw. Screening) sowie alle 6 Wochen (ab Behandlungszyklus 3 jeweils am ersten Tag jedes zweiten 21-tägigen Behandlungszyklus), zu Behandlungsende (innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Studienmedikation) und zu den Follow-up-Visiten (bei Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben und bei denen der Abbruchgrund nicht die Progression der Erkrankung war, alle 6 Wochen, nach 9 Monaten alle 12 Wochen). Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 umfasst insgesamt 30 Fragen zur Lebensqualität und Domänen zur Funktion sowie zur Symptomatik und der Symptomlast. Die Fragen zur Symptomatik werden auf den jeweiligen Symptomskalen als Skalen aus mehreren Fragen oder Einzelfragen abgebildet: Erschöpfung bzw. Fatigue (3 Fragen), Schmerzen (2 Fragen), Übelkeit und Erbrechen (2 Fragen) und jeweils mit Einzelfragen die Symptome zu Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe. Auf einer Skala von 1 bis

4 (1 = überhaupt nicht bis 4 = sehr) wird die Symptomlast von den Patienten selbst bewertet. Liegen mehr als die Hälfte der Einzelfragen für eine jeweilige Skala nicht vor, so wird diese Skala ebenfalls als nicht vorliegend gewertet. Für die Auswertung der Symptomskalen werden die Werte auf eine lineare Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte auf den Symptomskalen eine größere Schwere der Symptome anzeigen.

Bei dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 handelt es sich um ein indikationsspezifisches, validiertes Ergänzungsmodul zum Kernfragebogen, das zur Erhebung der Lebensqualität und Symptomatik von Patienten mit Lungenkarzinom konzipiert wurde. Die Erhebung erfolgt analog zum Kernfragebogen und erfasst die Symptome Husten, Bluthusten, Dyspnoe, Brustschmerzen, Schmerzen in Arm/Schulter, sonstige Schmerzen, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie sowie den Einsatz von Schmerzmedikation. Bis auf die Domäne Dyspnoe, die 3 Fragen umfasst, werden die Symptome über Einzelfragen ausgewertet. Wie auch beim Kernfragebogen werden die Fragen auf eine lineare Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte auf den Symptomskalen eine größere Schwere der Symptome anzeigen. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird die Veränderung relevanter Symptomskalen betrachtet, welche im SAP der Studie präspezifiziert waren oder vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevant genannt wurden. Für die relevanten Subskalen des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-LC13 wird basierend auf einem MMRM mit zufälligen Koeffizienten der LS-Mean-Schätzer der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mit zugehörigem 95 %-KI berechnet. Als Kovariate umfasst das Modell die jeweiligen Baseline-Werte, die „Zeit“ (als stetige Variable) sowie deren Interaktion. Die Regressionskonstante (Intercept) und die „Zeit“ werden als zufällige Effekte betrachtet. Zusätzlich werden die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 sowie die Werte aller erhobenen Subskalen im Studienverlauf anhand der Mittelwerte und der Standardabweichung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt deskriptiv berichtet und durch grafische Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung im Studienverlauf ergänzt.

Patientenrelevanz und Validität

Symptome sind in der Regel durch den Patienten direkt spürbare Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die Therapie verursacht werden können. Die Symptomatik kann daher teilweise der Endpunktkategorie Morbidität (falls durch die Erkrankung verursacht), teilweise aber auch der Endpunktkategorie Verträglichkeit (falls durch die Therapie verursacht) zugeordnet werden. Obwohl eine exakte Kategorisierung in manchen Fällen nicht eindeutig möglich ist, besteht jedoch kein Zweifel an der Patientenrelevanz, da es sich um durch den Patienten selbst erfahrbare Faktoren handelt. Entsprechend wird in der AM-NutzenV die Bedeutung einer Verbesserung der Symptomatik zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens einer Therapie unterstrichen [16].

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein spezifisch für onkologische Indikationen entwickeltes Instrument zur Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten und ist eines der am häufigsten zu diesem Zweck angewandten Instrumente in dieser Patientengruppe [17]. Der EORTC QLQ-C30 wurde bereits

mehrfach validiert, darunter auch in Populationen mit Lungenkrebs- bzw. NSCLC-Patienten [17-21]. Der EORTC QLQ-LC13 ist ein Zusatzmodul, das ergänzend zum Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 spezifisch für die Indikation Lungenkrebs entwickelt und validiert wurde [22]. Die Patientenrelevanz und Validität der Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 im Anwendungsgebiet NSCLC wurden sowohl durch das IQWiG als auch den G-BA bestätigt [3, 23-26]. Für den G-BA sind überdies im vorliegenden Anwendungsgebiet die Symptome Atemnot, Schmerz, (Blut-)Husten und Fatigue als Endpunkte von besonderer Patientenrelevanz [3].

Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS

Operationalisierungen

In der Studie VISION wurde der allgemeine Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS erfasst. Die Erhebung erfolgte vor allen anderen Studienmaßnahmen zu Studienbeginn (Baseline bzw. Screening) sowie alle 6 Wochen (ab Behandlungszyklus 3 jeweils am ersten Tag jedes zweiten 21-tägigen Behandlungszyklus), zu Behandlungsende (innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Studienmedikation) und zu den Follow-up Visiten (bei Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben und bei denen der Abbruchgrund nicht die Progression der Erkrankung war, alle 6 Wochen, nach 9 Monaten alle 12 Wochen) vorgesehen. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird die Veränderung der EQ-5D VAS betrachtet. Die Analyse basiert auf einem gemischten Modell (MMRM) mit zufälligen Koeffizienten. Als Kovariate umfasst das Modell die jeweiligen Baseline-Werte, die „Zeit“ (als stetige Variable) sowie deren Interaktion. Die Regressionskonstante (Intercept) und die „Zeit“ werden als zufällige Effekte betrachtet. Zusätzlich werden sowohl die Rücklaufquoten sowie die Werte im Studienverlauf anhand der Mittelwerte und der Standardabweichung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt deskriptiv berichtet und durch grafische Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung im Studienverlauf ergänzt.

Patientenrelevanz und Validität

Der EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickeltes generisches Instrument zur Unterstützung gesundheitsbezogener Erhebungen. Er besteht aus zwei Komponenten: Zum einen aus dem eigentlichen Fragebogen, in dem Patienten fünf verschiedene Aspekte ihres Gesundheitszustands (Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/Unbehagen und Ängste/Depressionen) bewerten und zum anderen aus einer VAS, durch die der Patient direkt Auskunft über seinen Gesundheitszustand durch Abbildung der Symptomatik [27]. Symptome sind in der Regel durch den Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die Therapie verursacht werden können. Es besteht kein Zweifel an der Patientenrelevanz, da es sich um durch den Patienten selbst erfahrbare Faktoren handelt.

Als generisches Instrument wurde der EQ-5D nicht für spezielle Indikationen validiert, kann jedoch im Rahmen von klinischen Untersuchungen universell als standardisiertes Instrument zur Erhebung des Gesundheitsstatus angewendet werden. Der EQ-5D ist für zahlreiche Länder

validiert und zählt zu den weltweit am häufigsten eingesetzten Instrumenten zur Erhebung des Gesundheitsstatus [28]. Im Rahmen vergangener Nutzenbewertungen in der Indikation NSCLC wurde die EQ-5D VAS als Methode zur Messung des Gesundheitszustands sowohl vom IQWiG als auch dem G-BA als patienten- und bewertungsrelevanter Endpunkt herangezogen [29-32].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

In der Studie VISION wurde die Lebensqualität anhand des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30, mit dem auch die bereits beschriebenen Symptomskalen erfasst wurden, erhoben. Die Erhebung erfolgte damit parallel und analog zu dem bereits beschriebenen Ablauf der Erfassung der Symptomskalen mit dem EORTC QLQ-C30 zu den vorgesehenen Zeitpunkten. Die Fragen zur Lebensqualität und Domänen zur Funktion werden auf unterschiedlichen Skalen abgebildet. Der globale Gesundheitsstatus wird über 2 Fragen mit einem Wertebereich jeweils von 1 bis 7 (1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet) erfasst. Die Funktionsskalen werden in verschiedenen Domänen aus mehreren Fragen erhoben: physische Funktion (5 Fragen), Rollenfunktion (2 Fragen), emotionale Funktion (4 Fragen), kognitive Funktion (2 Fragen) und soziale Funktion (2 Fragen). Die Fragen zu den Funktionsskalen werden auf einer Skala von 1 bis 4 (1 = überhaupt nicht bis 4 = sehr) von den Patienten selbst bewertet. Für die Auswertung der Funktionsskalen werden die Werte, wie auch bei den Symptomskalen, auf eine lineare Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei im Unterschied zu den Symptomskalen höhere Werte zum globalen Gesundheitsstatus und auf den Funktionsskalen eine größere Lebensqualität bzw. eine bessere Funktion und somit eine Verbesserung anzeigen. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird die Veränderung des globalen Gesundheitszustands anhand des EORTC QLQ-C30 betrachtet. Die Analyse basiert auf einem gemischten Modell (MMRM) mit zufälligen Koeffizienten. Als Kovariate umfasst das Modell den jeweiligen Baseline-Werte, die „Zeit“ (als stetige Variable) sowie deren Interaktion. Die Regressionskonstante (Intercept) und die „Zeit“ werden als zufällige Effekte betrachtet. Zusätzlich werden sowohl die Rücklaufquoten sowie die Werte aller erhobenen Funktionsskalen im Studienverlauf anhand der Mittelwerte und der Standardabweichung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt deskriptiv berichtet und durch grafische Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichung im Studienverlauf ergänzt.

Patientenrelevanz und Validität

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten umfasst das körperliche und psychische Wohlbefinden im Krankheitskontext und stellt eine wichtige patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation insbesondere onkologischer Therapien dar. Die Erhebung der Lebensqualität zählt sowohl gemäß der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG zu den unbestreitbar patientenrelevanten Endpunkten einer klinischen Untersuchung. Damit ist die Gesundheitsbezogene Lebensqualität geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden [6, 16].

Die Validität des EORTC QLQ-C30 als Instrument zur Erhebung sowohl der Symptomatik als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit NSCLC wurde unter dem Endpunkt Symptomatik bereits dargelegt. Die Patientenrelevanz und Validität der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 wurden sowohl durch das IQWiG als auch den G-BA bestätigt [3, 23-26].

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Die in der Studie VISION erhobenen Unerwünschten Ereignisse (UE) wurden gemäß MedDRA Version 21.1 kodiert und deren Schwere gemäß CTCAE Version 4 des NCI bewertet. Als unerwünschtes Ereignis wurden jegliche Ereignisse betrachtet, die während der Behandlungsphase auftraten oder sich verschlechterten. Die Behandlungsphase umfasst in diesem Zusammenhang die Zeit von Beginn der Studienbehandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis oder bis Start einer neuen antineoplastischen Therapie minus ein Tag, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgt, wie im SAP präspezifiziert, deskriptiv anhand von Häufigkeitstabellen. Patienten, bei denen ein unerwünschtes Ereignis während der Behandlungsphase mehr als einmal aufgetreten ist, werden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt. Dementsprechend wird bei der Berechnung der Häufigkeit der nicht schweren und der schweren unerwünschten Ereignisse jeweils ausschließlich der höchste Schweregrad einbezogen.

Zur Evaluierung des Sicherheitsprofils von Tepotinib werden im Rahmen der Nutzenbewertung die Häufigkeiten der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse insgesamt, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignisse, der schweren unerwünschten Ereignisse und der nicht schweren unerwünschten Ereignisse.

Ergänzend werden die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse getrennt nach einzelnen Schweregraden insgesamt berichtet. Bei der Berechnung der Häufigkeiten wird ausschließlich der höchste Schweregrad berücksichtigt.

Weiterhin werden die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignisse und der schweren unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse dargestellt. Da in der Studie VISION bei der Erfassung der unerwünschten Ereignisse die Beurteilung eines möglichen Zusammenhangs mit der Grunderkrankung nicht vorgesehen war, werden diese Auswertungen unter Ausschluss von Ereignissen, die den folgenden PT zugeordnet wurden, bereitgestellt:

- Progression einer Erkrankung
- Tumorschmerzen
- Krebschmerzen
- Bösartiger Pleuraerguss

- Wirbelsäulenmetastasen
- Progression einer bösartigen Neubildung
- Tumor-bedingtes Fieber

Weiterhin werden im Rahmen der Bewertung des Sicherheitsprofils von Tepotinib im vorliegenden Modul 4 Auswertungen zu häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT berichtet. Häufige unerwünschte Ereignisse umfassen sämtliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die den folgenden Kriterien entsprechen:

- SOC und PT für Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten aufgetreten sind
- SOC und PT für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patienten aufgetreten sind und
- SOC und PT für Schwere unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patienten aufgetreten sind, außerdem
- SOC und PT für Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad, die bei mindestens 10 Patienten (und damit auch bei mindestens 1 % der Patienten) aufgetreten sind.

Weiterhin werden unabhängig von der Häufigkeit des Auftretens unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten, berichtet. Häufigkeitstabellen sämtlicher unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT gemäß oben beschriebenen Kategorien sind in Anhang 4-G dargestellt.

Patientenrelevanz und Validität

Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich physisch und psychisch belasten können. Dies kann unter anderem zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und in der Folge auch zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer therapiebedingten Morbidität und ist ein durch das IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [6].

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird lediglich eine Studie herangezogen und dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt. Auf die Beschreibung der Methodik wird daher verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich relevanter methodischer Entscheidungen im Rahmen der Datenerfassung bzw. der Analyse zu untersuchen, werden für betreffende Endpunkte Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Als Sensitivitätsanalyse wird für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben die Betrachtung der Prüfarzt-Bewertung (anstelle der IRC-Bewertung) sowie die Einordnung jeglicher weiterer Antitumorthapie als Krankheitsprogression im Rahmen der Ereigniszeitanalyse präsentiert. Die Darstellung der Sensitivitätsanalysen erfolgt in Anhang 4-G.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren sollen entsprechend den Vorgaben des G-BA und den allgemeinen Methoden des IQWiG anhand von Subgruppenanalysen untersucht werden. Eine Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren anhand von Interaktionstests ist bei einarmigen Studien aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich.

Behandlungseffekte für patientenrelevante Endpunkte werden im vorliegenden Modul 4 im Rahmen von Subgruppenanalysen dargestellt. Dabei werden Analysen für die in Tabelle 4-3 aufgelisteten Subgruppen durchgeführt. Die Subgruppen waren im SAP der Studie präspezifiziert.

Tabelle 4-3: Subgruppenanalysen

Subgruppenfaktor	Individuelle Subgruppen ^a
Geschlecht	Männlich Weiblich
Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Geografische Region	Nordamerika Europa Asien

Subgruppenfaktor	Individuelle Subgruppen ^a
Abstammung	Weiß Asiatisch Andere
ECOG PS	0 1
Hirnmetastasen zur Baseline nach IRC	Ja Nein
Histologische Klassifikation	Adenokarzinom Platteneithelkarzinom Andere
Raucherstatus	Raucher Nicht-Raucher Fehlend
<p>a: Die im vorliegenden Modul 4 betrachteten Trennpunkte entsprechen den Präspezifizierungen in der vorgelegten Studie.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee</p>	

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die Beurteilung des Zusatznutzens von Tepotinib wurde eine einarmige Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.					
RCT: Randomisierte klinische Studie					

Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegt keine RCT des pharmazeutischen Unternehmers vor.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Angaben in Tabelle 4-4 ist der 03. Januar 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

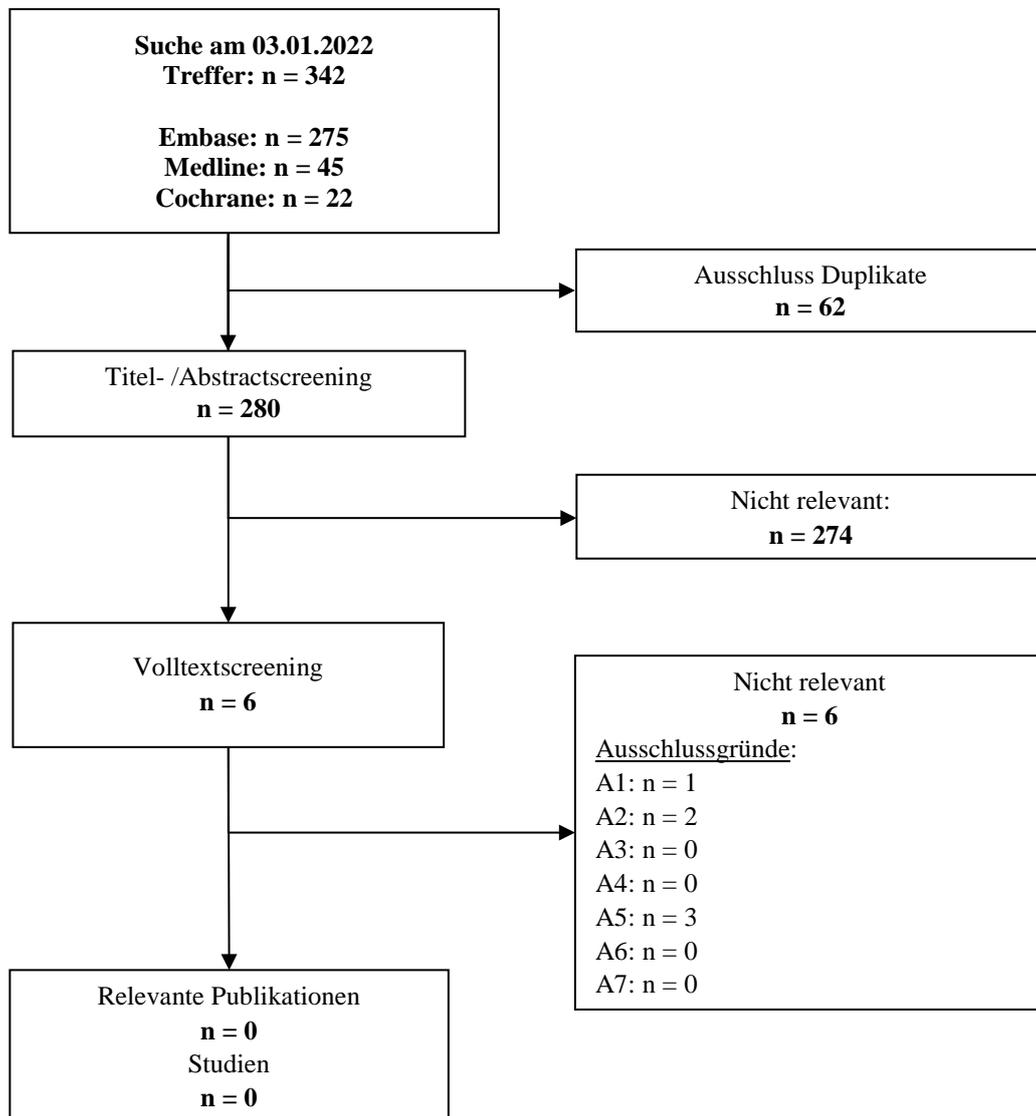


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der Verlauf der am 03. Januar 2022 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu RCT mit Tepotinib im Anwendungsgebiet ist in Abbildung 1 dokumentiert. Die bibliografische Literaturrecherche erzielte insgesamt 342 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (n = 62) wurden Titel und Abstract der verbleibenden Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Tabelle 4-1 gesichtet. Sechs potenziell relevante Publikationen wurden identifiziert und im Volltext gesichtet, woraufhin alle 6 Publikationen ausgeschlossen wurden. Für das zu bewertende Arzneimittel Tepotinib konnten somit im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche keine RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine Studien identifiziert				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Registersuche nach RCT mit Tepotinib im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, mit Bedarf an einer systemischen Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie wurde am 03. Januar 2022 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Da in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche keine RCT identifiziert wurden, wurde keine Suche auf der Seite des G-BA durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils

separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>						

Es konnte keine für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung relevante RCT identifiziert werden.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Es wurden keine RCT mit Tepotinib im zugelassenen Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität >	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach

Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

¹⁶ unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-18 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Studie						
Gesamt mortalität						
Nicht zutreffend						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				
ITT: Intention to Treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
VISION	ja	ja	laufend	siehe Tabelle 4-29	450 mg Tepotinib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Angaben in Tabelle 4-28 ist der 03. Januar 2022.

Tabelle 4-29: Übersicht geplanter Datenschnitte der Studie VISION

Zweck	(Geplanter) Zeitpunkt	Durchführung
Futility-Interimanalyse TBx	Futility-Interimanalyse, nachdem der 12. Patient des TBx Analysis Set den 4. Behandlungszyklus abgeschlossen oder die Behandlung abgebrochen hat (84 Tage).	13.11.2017
Futility-Interimanalyse LBx	Futility-Interimanalyse, nachdem der 12. Patient des LBx Analysis Set den 4. Behandlungszyklus abgeschlossen oder die Behandlung abgebrochen hat (84 Tage).	05.02.2018
Kohorte A – 3,5-Monats-Follow-up (PMDA Einreichung)	Analyse, wenn der 60. Patient des TBx Analysis Set nach der ersten Dosis der Studienmedikation für mind. 3,5 Monate nachbeobachtet wurde, verstorben ist oder die Studienbehandlung abgebrochen hat.	19.07.2019
Kohorte A – 9-Monats-Follow-up (Primäranalyse, initiale FDA Einreichung)	Analyse, wenn der 60. Patient des TBx Analysis Set nach der ersten Dosis der Studienmedikation für mind. 9 Monate nachbeobachtet wurde, verstorben ist oder die Studienbehandlung abgebrochen hat.	01.01.2020
Kohorte A – 15-Monats-Follow-up (initiale EMA Einreichung, aktualisierte FDA Einreichung)	Analyse, wenn der 60. Patient des TBx Analysis Set nach der ersten Dosis der Studienmedikation für mind. 15 Monate nachbeobachtet wurde, verstorben ist oder die Studienbehandlung abgebrochen hat.	01.07.2020
Kohorte A – 13-Monats-Follow-up plus Interimanalyse von Kohorte C (aktualisierte EMA Einreichung)	Analyse, wenn der letzte eingeschlossene Patient von Kohorte A nach der ersten Dosis der Studienmedikation für 13 Monate nachbeobachtet wurde, verstorben ist oder die Studienbehandlung abgebrochen hat, sowie Patienten der Kohorte C, die mind. 3 Monate nachbeobachtet wurden. Datenschnitt wurde von der EMA angefordert.	01.02.2021
Kohorte C – 3-Monats-Follow-up (initiale NMPA Einreichung)	Analyse, wenn der letzte eingeschlossene Patient von Kohorte C nach der ersten Dosis der Studienmedikation für mind. 3 Monate nachbeobachtet wurde, verstorben ist oder die Studienbehandlung abgebrochen hat.	20.08.2021 ^a
Kohorte C – 9-Monats-Follow-up (Primäranalyse, aktualisierte NMPA Einreichung)	Analyse, wenn der letzte eingeschlossene Patient von Kohorte C nach der ersten Dosis der Studienmedikation für mind. 9 Monate nachbeobachtet wurde, verstorben ist oder die Studienbehandlung abgebrochen hat.	20.02.2022 (geplant)
Kohorte C – 18-Monats-Follow-up	Analyse, wenn der letzte eingeschlossene Patient von Kohorte C nach der ersten Dosis der Studienmedikation für	20.11.2022 (geplant)

Zweck	(Geplanter) Zeitpunkt	Durchführung
(FDA post-marketing commitment)	mind. 18 Monate nachbeobachtet wurde, verstorben ist oder die Studienbehandlung abgebrochen hat.	
Finale Studienanalyse	Finale Analyse, wenn der letzte Patient nach der letzten Dosis mind. 30 Tage im Safety Follow-up nachbeobachtet wurde oder wenn 2/3 der eingeschlossenen Patienten verstorben sind.	2024 (erwartet)
a: Daten lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor. EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FDA: U.S. Food and Drug Administration; LBx: Flüssigbiopsie; NMPA: National Medical Products Administration (China); PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan); TBx: Gewebebiopsie		

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

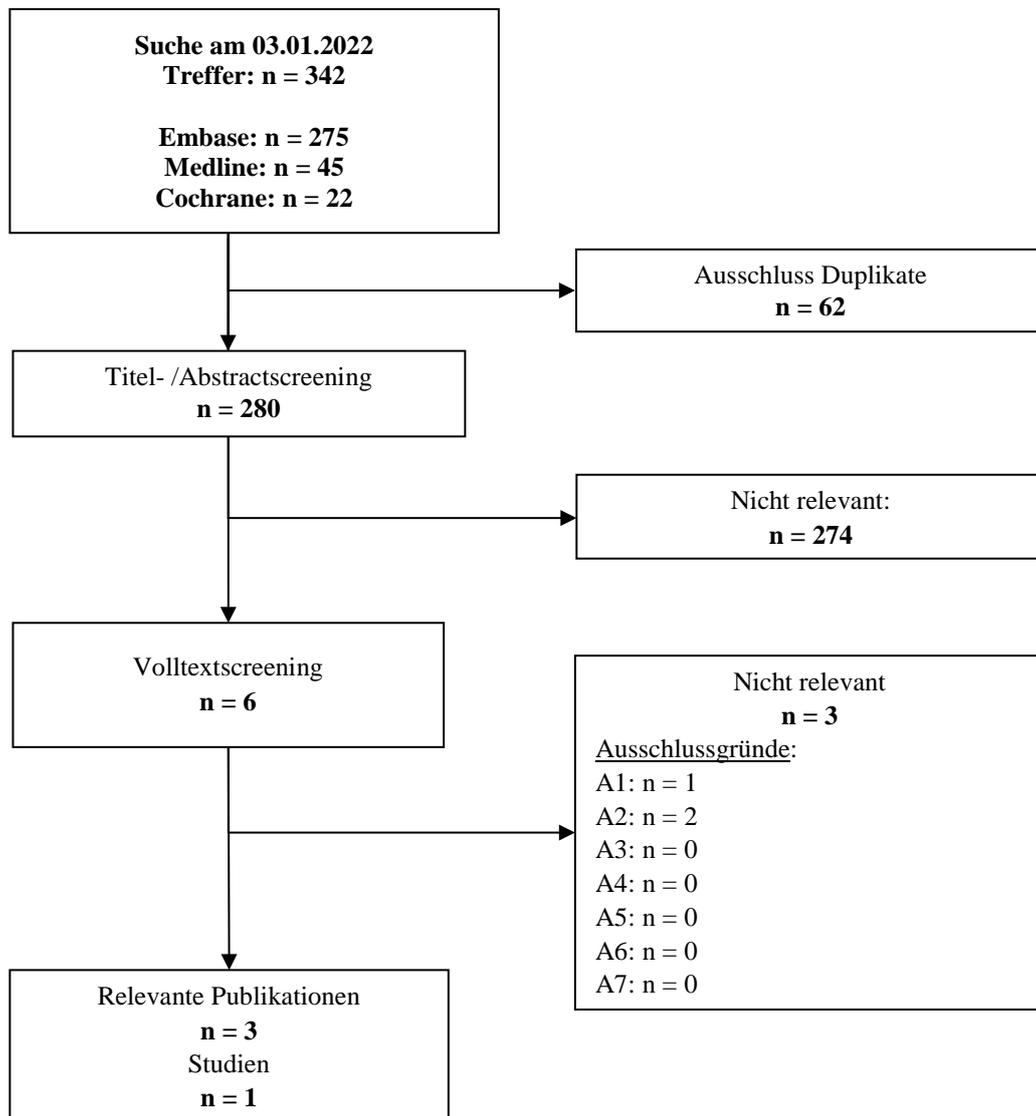


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der Verlauf der am 03. Januar 2022 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu weiteren Untersuchungen zu Tepotinib im Anwendungsgebiet ist in Abbildung 2 dokumentiert. Die bibliografische Literaturrecherche erzielte insgesamt 342 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten ($n = 62$) wurden Titel und Abstract der verbleibenden Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Tabelle 4-2 gesichtet. Sechs potenziell relevante Publikationen wurden identifiziert und im Volltext betrachtet. Davon wurden 3 Publikationen ausgeschlossen. Für das zu bewertende Arzneimittel Tepotinib wurden 3 für die Nutzenbewertung relevante Publikation identifiziert; hierbei handelt es sich um die Publikation von Paik et al. (2020) [33], Sakai et al. (2021) [34] und Le et al. (2021) [35], in denen Ergebnisse der Studie VISION berichtet werden.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-28) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VISION	ClinicalTrials.gov: NCT02864992 [36] EU-CTR: 2015-005696-24 [37] ICTRP [38-40]	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Angaben in Tabelle 4-31 ist der 03. Januar 2022.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG

Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-28) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Da die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers nur eine relevante Studie, die Studie VISION, enthält und auch nur diese in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregisterrsuche identifiziert wurde, wurde auf der Internetseite des G-BA nur nach dieser Studie gesucht. Die Suche ergab keine Treffer.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Angaben in Tabelle 4-32 ist der 03. Januar 2022.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
VISION	ja	ja	nein	ja [2, 41]	ja [36-40]	ja [33-35]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VISION	Einarmig, offen, multizentrisch, Phase- II	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem) NSCLC, die eine METex14- Skipping-Veränderung oder eine MET- Amplifikation aufweisen Behandlungs-naive Patienten ohne vorhergehende Therapie des NSCLC oder vorbehandelte Patienten mit nicht mehr als zwei vorherigen Therapielinien	Studienteil 1: Kohorte A (Patienten mit METex14- Skipping- Veränderung): n = 152 Kohorte B (Patienten mit MET-Amplifikation ohne METex14- Skipping- Veränderungen): n = 24 Studienteil 2: Kohorte C (confirmatorische Kohorte zu Kohorte A, Patienten mit METex14- Skipping- Veränderung): n = 139	<u>Screening:</u> Innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Behandlung <u>Behandlung:</u> Bis zur Krankheitsprogression, zum Tod, zu einem UE, das zum Abbruch der Therapie führt oder der Rücknahme der Einwilligungserklärung <u>Safety Follow-up:</u> 30 Tage (± 3 Tage) nach dem letzten Behandlungstag Datenschnitte: Siehe Tabelle 4-29	<u>Ort:</u> 132 Zentren in Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweiz, Spanien), Asien (China, Israel, Japan, Südkorea, Taiwan) und Nordamerika (USA) <u>Zeitraum:</u> Studienbeginn: 06/2016 erwartetes Studienende: 2024	<u>Primärer Endpunkt:</u> Objektives Ansprechen (IRC) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Objektives Ansprechen (Prüfarzt), Dauer des Ansprechens (IRC, Prüfarzt), Objektive Krankheitskontrolle (IRC, Prüfarzt), PFS (IRC, Prüfarzt), OS PRO: EQ-5D, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 Sicherheit und Verträglichkeit: UE
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: MET-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tepotinib	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
VISION	500 mg Tepotinib Hydrochlorid Hydrat (entsprechend 450 mg Tepotinib) oral einmal täglich in Zyklen von 21 Tagen	<p>In den ersten 9 Monaten der Behandlung fand zu Beginn jedes 21-Tage-Zyklus (Zyklus 1 bis 13) eine Visite statt. Anschließend (ab dem 14. Behandlungszyklus) fand zu Beginn jedes 2. Zyklus eine Visite statt (Tag 1 von Zyklus 15, Zyklus 17, usw.).</p> <p>Die Behandlung wurde fortgesetzt bis zur Krankheitsprogression, zum Tod, zu einem UE, das zum Abbruch der Therapie führte oder der Rücknahme der Einwilligungserklärung durch den Patienten, Innerhalb von 14 Tagen nach Behandlungsende war eine Abschlussvisite vorgesehen.</p> <p>Dosisanpassungen und -unterbrechungen konnten im Fall von UE, die im Zusammenhang mit Tepotinib auftraten, nach Einschätzung des Prüfarztes und nach Absprache mit dem Sponsor vorgenommen werden. Hierbei war eine Reduktion auf 300 mg bzw. 250 mg Tepotinib^a Hydrochlorid Hydrat (entspricht 270 mg bzw. 225 mg Tepotinib) einmal täglich vorgesehen. Unterbrechungen der Studienmedikation von bis zu 21 Tagen waren möglich und die Wiederaufnahme der Behandlung mit der Initialdosis von 500 mg oder mit der reduzierten Dosis von 250 mg Tepotinib Hydrochlorid Hydrat (entsprechend 450 mg bzw. 225 mg Tepotinib) war möglich.</p>
<p>a: Bis vor Protokollversion 8.0 (17. Januar 2020) Reduktion auf 300 mg. Ab Protokollversion 8.0, Dosisreduktionen von 300 mg wurden ebenfalls auf 250 mg umgestellt.</p> <p>UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung^a N = 54
Geschlecht, n (%)		
Männlich	45 (51,1)	24 (44,4)
Weiblich	43 (48,9)	30 (55,6)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	69,9 (10,10)	71,8 (8,41)
Median	70,4	71,3
Min; Max	40,6-89,0	52,0-88,0
Alterskategorien, n (%)		
< 75 Jahre	57 (64,8)	35 (64,8)
≥ 75 Jahre	31 (35,2)	19 (35,2)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung^a N = 54
Abstammung, n (%)		
Weiß	49 (55,7)	30 (55,6)
Asiatisch	34 (38,6)	19 (35,2)
Andere	4 (4,5)	5 (9,3)
Fehlend	1 (1,1)	0 (0,0)
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	18 (20,5)	11 (20,4)
Europa	38 (43,2)	24 (44,4)
Asien	32 (36,4)	19 (35,2)
Raucherstatus, n (%)		
Raucher	33 (37,5)	24 (44,4)
Nichtraucher	49 (55,7)	27 (50,0)
Fehlend	6 (6,8)	3 (5,6)
ECOG PS, n (%)		
0	22 (25,0)	13 (24,1)
1	66 (75,0)	41 (75,9)
Hirnmetastasen (IRC-Bewertung), n (%)		
Ja	14 (15,9)	4 (7,4)
Nein	74 (84,1)	50 (92,6)
Histologische Klassifikation, n (%)		
Adenokarzinom	70 (79,5)	46 (85,2)
Plattenepithelkarzinom	9 (10,2)	6 (11,1)
Andere	8 (9,1)	2 (3,7)
Fehlend	1 (1,1)	0 (0,0)
Tumorstadium bei Diagnose, n (%)		
I, II	5 (5,7)	7 (13,0)
III	15 (17,0)	11 (20,4)
IV	68 (77,3)	36 (66,7)
Tumorstadium zu Studienbeginn, n (%)		
IIIB/C	3 (3,4)	3 (5,6)
IV	85 (96,6)	51 (94,4)
Zeit von Diagnose zur ersten Studiendosis, n (%)		
< 6 Monate	24 (27,3)	2 (3,7)
≥ 6 Monate	64 (72,7)	52 (96,3)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-37: Patientendisposition – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Patientendisposition, n (%)		
Noch unter Therapie	15 (17,0)	10 (18,5)
Therapie vorzeitig beendet	73 (83,0)	44 (81,5)
Studie vorzeitig beendet	42 (47,7)	28 (51,9)
Gründe^b für eine vorzeitige Beendigung der Therapie, n (%)		
Unerwünschtes Ereignis	16 (18,2)	5 (9,3)
Lost-to-Follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollverletzung	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	2 (2,3)	4 (7,4)
Progression	47 (53,4)	31 (57,4)
Einwilligungserklärung zurückgezogen	4 (4,5)	2 (3,7)
Andere Gründe	4 (4,5)	2 (3,7)
Gründe^b für eine vorzeitige Beendigung der Studie, n (%)		
Lost-to-Follow-up	2 (2,3)	0 (0,0)
Tod	34 (38,6)	24 (44,4)
Einwilligungserklärung zurückgezogen	6 (6,8)	4 (7,4)
Andere Gründe	0 (0,0)	0 (0,0)
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt b: Keiner der Abbrüche erfolgte aufgrund von Einschränkungen durch die COVID-19 Pandemie COVID-19: Corona Virus Disease 2019; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie		

Tabelle 4-38: Behandlungsdauern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Behandlungsdauer (Monate)		
n (fehlende Angabe)	88 (0)	54 (0)
Mittelwert (SD)	8,8 (7,64)	8,3 (7,26)
Median	6,8	5,7
Min; Max	0,0; 50,6	0,7; 37,3
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-39: Vorherige Antitumorthherapie bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88
Art der vorherigen Antitumorthherapie, n (%)	
Platinbasierte Chemotherapie oder Kombination aus platinbasierter Chemotherapie und monoklonalem Antikörper	52 (59,1)
Platinbasierte Chemotherapie	47 (53,4)
Kombination aus platinbasierter Chemotherapie und monoklonalem Antikörper	5 (5,7)
Immuntherapie als Monotherapie ^a	18 (20,5)
Kombination aus platinbasierter Chemotherapie und Immuntherapie ^a	16 (18,2)
Small Molecules ^b	1 (1,1)
Nicht zugeordnet	1 (1,1)
a: Die Patienten mit einer Immuntherapie als Vorbehandlung erhielten einen PD-1/PD-L1 Antikörper. Lediglich bei einem Patient mit einer Kombination aus platinbasierter Chemotherapie und Immuntherapie war die Art der Immuntherapie nicht spezifiziert. b: Patient wurde in der Erstlinienbehandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt. N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie	

Tabelle 4-40: Vorherige Antitumorthherapie bei Patienten in der Drittlinienbehandlung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Art der vorherigen Antitumorthérapien, n (%)^b	
Immuntherapie als Monotherapie	37 (68,5)
Platinbasierte Chemotherapie	48 (88,9)
Kombination aus platinbasierter Chemotherapie und Immuntherapie	6 (11,1)
Immuntherapie als Mono- oder Kombinationstherapie	41 (75,9)
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.</p> <p>b: Patienten in der Drittlinienbehandlung wurden mit mind. zwei vorherigen Antitumorthérapien vorbehandelt, weiterhin sind Kombinationen von Therapien möglich, so dass Mehrfachnennungen möglich sind.</p> <p>N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie</p>	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign und -population

Die Studie VISION ist eine einarmige, offene, zweiteilige, multizentrische Phase-II-Zulassungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tepotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die eine METex14-Skipping-Veränderung oder eine MET-Amplifikation aufweisen. Das fortgeschrittene NSCLC umfasst in der Studie sowie im vorliegenden Dossier das lokal fortgeschrittene sowie das metastasierte NSCLC. Es wurden sowohl nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten mit bis zu zwei vorherigen Antitumorthérapien eingeschlossen. Die Bestimmung des METex14-Skipping-Status bzw. MET-Amplifikationen wurde vor dem eigentlichen Screening in einer Vor-Screening-Phase durchgeführt und erfolgt gemäß Studienprotokoll aus Tumorgewebe und/oder aus einer Flüssigbiopsie.

Im ersten Studienteil wurden Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in zwei unterschiedlichen Kohorten eingeschlossen. Patienten, die eine METex14-Skipping-Veränderung aufwiesen, wurden Kohorte A zugeordnet. Patienten mit einer MET-Amplifikation, aber ohne METex14-Skipping-Veränderung, waren Teil von Kohorte B. Im zweiten Studienteil wurden in einer weiteren Kohorte Patienten mit einer METex14-Skipping-Veränderung (Kohorte C) eingeschlossen. Kohorte C weist die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien und Studienuntersuchungen wie Kohorte A auf und ist die konfirmatorische Kohorte zu Kohorte A. Mit der Rekrutierung im zweiten Studienteil wurde nach Abschluss der Rekrutierung von Kohorte A begonnen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet fortgeschrittenes NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, mit Bedarf an einer systemischen Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie stellen die Kohorten A und C zusammengefasst die für die Nutzenbewertung relevante Population dar und werden im Folgenden entsprechend als maßgeblich betrachtet.

Kohorte B untersucht die Wirksamkeit von Tepotinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit MET-Amplifikation ohne METex14-Skipping-Veränderungen. Da das fortgeschrittene NSCLC mit MET-Amplifikation ohne METex14-Skipping-Veränderungen nicht Bestandteil des hier untersuchten Anwendungsgebiets von Tepotinib ist, ist die Kohorte B nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen nach § 35a SGB V zu generieren und wird daher im vorliegenden Dossier nicht weiter betrachtet.

Beschreibung der Behandlung

Die Behandlung mit Tepotinib war in beiden Studienteilen und in allen drei Kohorten gleich. Die Patienten erhielten einmal täglich 450 mg Tepotinib oral, welches zur gleichen Tageszeit (± 2 Stunden) morgens nach dem Frühstück mit einem Glas Wasser eingenommen werden sollte.

Die vorgesehene Studienbehandlung wird den Patienten verabreicht bis eine gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 bestätigte Progression oder der Tod auftritt, zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Abbruch der Studienbehandlung führt oder der Patient die Behandlung auf eigenen Wunsch abbricht. Patienten werden, soweit möglich, auch nach einem Therapieabbruch im Rahmen eines Follow-up bis zum Ende der Studie weiter beobachtet, so dass Daten zum Überleben, dem Tumoransprechen gemäß Prüfarztbewertung, zu patientenberichteten Endpunkten sowie Folgetherapien erfasst werden können.

Studienziele

Primäres Ziel der Studie VISION ist der Nachweis der Wirksamkeit von Tepotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die eine METex14-Skipping-Veränderung oder eine MET-Amplifikation aufweisen, anhand des objektiven Tumoransprechens beurteilt durch IRC gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1, welches auch den primären Endpunkt der Studie darstellt. Die Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit MET-Amplifikation ohne METex14-Skipping-Veränderungen werden im Folgenden nicht weiter betrachtet, da diese nicht Bestandteil des Anwendungsgebiets sind.

Die sekundären Studienziele umfassen die Beurteilung der Wirksamkeit, der Lebensqualität der Patienten sowie die Sicherheit und Verträglichkeit. Anhand der sekundären Endpunkte des objektiven Tumoransprechens (beurteilt durch den Prüfarzt) sowie der Dauer des Ansprechens und der Kontrolle der Erkrankung (jeweils beurteilt durch IRC und den Prüfarzt) wird die Wirksamkeit erfasst. Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte sind das Progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Die Lebensqualität wird anhand patientenberichteter Fragebögen erhoben. Die Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgt anhand des Auftretens von Unerwünschten Ereignissen.

Eingeschlossene Patienten

Für die Studie VISION wurden insgesamt 7.658 Patienten im Vorscreening zur Bestimmung der MET-Veränderungen berücksichtigt. Für die Kohorten A und C wurden insgesamt 319 Patienten gescreent, 26 Patienten haben nach dem Screening an der Studie nicht weiter teilgenommen und 291 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Von den mit Tepotinib behandelten 291 Patienten befanden sich 148 Patienten in einer Erstlinienbehandlung, 89 Patienten in einer Zweitlinienbehandlung und 54 Patienten wurden der Drittlinienbehandlung zugeordnet. Ein Patient in der Zweitlinienbehandlung konnte aufgrund unklarer Screening-Ergebnisse der MET-Veränderung nicht eindeutig der relevanten Population zugeordnet werden und wird daher im Folgenden ausschließlich im Rahmen der Analysen zur Verträglichkeit berücksichtigt (Safety Analysis Set). Für die Analyse der Wirksamkeit bleibt dieser Patient unberücksichtigt und somit umfasst die Analysepopulation für die Wirksamkeitsanalyse (ITT-Population) in der Zweitlinienbehandlung 88 Patienten. Ein Patient, der der Drittlinienbehandlung zugeordnet wurde, hat bereits drei vorherige Antitumorthérapien erhalten und befand sich somit bereits in einer Viertlinienbehandlung. Da auch Patienten in fortgeschrittenen Therapielinien vom Anwendungsgebiet von Tepotinib umfasst werden, wurde dieser Patient im Rahmen der Teilpopulation der Drittlinien- und nachfolgenden Therapie berücksichtigt. Die Zulassung von Tepotinib umfasst dagegen nicht die Behandlung von Patienten in der Erstlinienbehandlung, weshalb diese Patienten, die im Rahmen der Studie behandelt wurden, nicht weiter betrachtet werden.

Geplante Datenschnitte

Die Studie VISION ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht beendet. Im Studienprotokoll wurden Datenschnitte zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Studie präspezifiziert sowie zusätzliche Datenschnitte auf behördliche Anforderung durchgeführt. Eine Übersicht der Datenschnitte ist in Tabelle 4-29 dargestellt. Als maßgeblich für die Nutzenbewertung wird der aktuelle und der EMA-Zulassung zugrundeliegende Datenschnitt der Studie VISION vom 01.02.2021 betrachtet; die präsentierten Ergebnisse und die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier beziehen sich ausschließlich auf diesen Datenschnitt.

Baseline-Charakteristika

Von den insgesamt 88 Patienten in der Zweitlinienbehandlung lag der Anteil der Männer bei 51,1 %. Bei den 54 Patienten in der Drittlinienbehandlung war der Anteil der Männer 44,4 %. Die Patienten in der Zweitlinienbehandlung waren im Mittel 69,9 Jahre alt, in der

Drittlinienbehandlung lag das mittlere Alter bei 71,8 Jahren. Hinsichtlich des Alters waren in beiden Linien etwa 65 % der Patienten unter 75 Jahre alt. Über die Hälfte der Patienten war weiß (55,7 % in der Zweitlinienbehandlung und 55,6 % in der Drittlinienbehandlung), der Anteil an Patienten mit asiatischer Abstammung betrug 38,6 % in der Zweitlinienbehandlung und 35,2 % in der Drittlinienbehandlung. In beiden Teilpopulationen lag der Anteil der in Europa rekrutierten Patienten bei über 40 % (43,2 % bzw. 44,4 %). Bezüglich des ECOG Performance Status hatten sowohl in der Zweitlinienbehandlung als auch in der Drittlinienbehandlung etwa ein Viertel der Patienten einen ECOG PS von 0 und drei Viertel einen ECOG PS von 1. Über die Hälfte (55,7 %) der Patienten in der Zweitlinienbehandlung waren Nichtraucher und etwa 37,5 % gaben an, Raucher zu sein. Bei Patienten in der Drittlinienbehandlung lag der Anteil der Nichtraucher bei 50 %, der Anteil der Raucher lag bei 44,4 %. Bei den übrigen 6,8 % und 5,6 % der Patienten fehlte diese Angabe.

Bei den meisten Patienten – sowohl in der Zweit-, als auch der Drittlinienbehandlung - lag als histologischer Subtyp des NSCLC ein Adenokarzinom vor (79,5 % bzw. 85,2 %), bei 10,2 % bzw. 11,1 % handelte es sich um ein Plattenepithelkarzinom. Es wurde bei 77,3 % der Patienten in der Zweitlinienbehandlung und bei 66,7 % der Patienten in der Drittlinienbehandlung bei Diagnosestellung zunächst ein Tumorstadium IV festgestellt. 17 % der Patienten in der Zweitlinienbehandlung hatten bei Diagnosestellung ein Tumorstadium III und 5,7 % wurden dem Tumorstadium I oder II zugeordnet. In der Drittlinienbehandlung waren es 20,4 % mit Tumorstadium III und 13,0 % mit Tumorstadium I oder II. Zu Studienbeginn befanden sich nahezu alle Patienten in Tumorstadium IV, mit nur 6 Patienten (in jeder Teilpopulation jeweils 3 Patienten) in Stadium III b/c. Bei rund 73 % der Patienten in Zweitlinienbehandlung lag die Zeit von Diagnose bis zur ersten Studiendosis bei 6 Monaten oder länger; dies war mit 96,3 % bei nahezu allen Patienten in Drittlinienbehandlung der Fall. Mit 84,1 % lagen bei dem überwiegenden Anteil der Patienten in der Zweitlinienbehandlung keine Hirnmetastasen (per IRC) vor, in der Drittlinienbehandlung lag der Anteil mit 92,6 % der Patienten noch etwas höher.

Die Patienten, die sich in der Studie VISION in der Zweitlinienbehandlung befanden (siehe Tabelle 4-39), wurden in einer vorherigen Antitumorthherapie zu 59,1 % mit einer platinbasierten Chemotherapie teilweise in Kombination mit einem monoklonalen Antikörper behandelt. Von allen Patienten in der Zweitlinienbehandlung hatten 53,4 % eine ausschließlich platinbasierte Chemotherapie, bei 5,7 % der Patienten wurde die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit einem monoklonalen Antikörper verabreicht. Bei 18,2 % der Patienten wurde in der vorherigen Antitumorthherapie mit einer Kombination aus platinbasierter Chemotherapie und Immuntherapie behandelt. Eine Immuntherapie in Form einer Monotherapie erhielten 20,5 % der Patienten. Jeweils 1,1 % der Patienten wurden mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt bzw. die Art der vorherigen Antitumorthherapie wurde nicht zugeordnet.

Die Vortherapien bei Patienten in der Drittlinienbehandlung verteilten sich auf die unterschiedlichen Arten der Therapien, wobei aufgrund von mindestens zwei Vortherapien und möglichen Kombinationen der Chemo- und Immuntherapien Zuordnungen mehrfach auftreten

konnten (siehe Tabelle 4-40). Insgesamt hatten 88,9 % der Patienten in der Drittlinienbehandlung bereits eine vorhergehende platinbasierte Chemotherapie, 75,9 % wurden in mindestens einer der vorherigen Therapien mit einer Immuntherapie in Monotherapie oder in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt. Bei 68,5 % der Patienten in der Drittlinienbehandlung handelte es sich bei einer der vorhergehenden Behandlung um eine Immuntherapie in Monotherapie, bei 11,1 % der Patienten wurde eine Kombination aus Chemo- und Immuntherapie verabreicht.

Studienabbrüche und Studiendauer

In der Zweitlinienbehandlung brachen 47,7 % der Patienten die Studie ab, was in erster Linie auf die Todesfälle (38,6 %) zurückzuführen ist. Die übrigen Studienabbrüche sind mit 6,8 % aufgrund der Rücknahme des Einverständnisses und mit 2,3 % aufgrund von Lost-to-Follow-up aufgetreten. Bei den Patienten in der Drittlinienbehandlung lag der Anteil der Studienabbrecher bei 51,9 %, wobei auch hier mit 44,4 % der überwiegende Anteil aufgrund der Todesfälle auftrat. Ein Anteil von 7,4 % der Patienten zog die Einwilligungserklärung zurück.

Therapieabbrüche und Therapiedauer

Bei den Therapieabbrüchen lag der Anteil in der Zweitlinienbehandlung bei 83,0 %, wovon mit insgesamt 53,4 % der größte Anteil auf eine Progression der Erkrankung zurückzuführen ist. Bei 18,2 % der Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch der Behandlung führte. Jeweils 4,5 % der Patienten brachen die Therapie nach Rücknahme der Einverständniserklärung bzw. aus anderen Gründen ab. Mit 2,3 % der Patienten stellen die Todesfälle einen weiteren Abbruchgrund dar. In der Drittlinienbehandlung war der Anteil der Therapieabbrüche 81,5 % und auch hier war die Progression der Erkrankung mit 57,4 % der häufigste Abbruchgrund. Bei 7,4 % war der Tod der Abbruchgrund und jeweils 3,7 % der Patienten brachen die Therapie nach Rücknahme der Einverständniserklärung bzw. aus anderen Gründen ab.

Die Behandlungsdauer lag bei den Patienten in der Zweitlinienbehandlung im Mittel bei 8,8 Monaten, mit einer Spanne von 0 bis 50,6 Monaten. Die mediane Behandlungsdauer war 6,8 Monate. In der Drittlinienbehandlung wurden die Patienten im Mittel über 8,3 Monate behandelt und die Behandlungsdauer lag in einem Bereich von 0,7 bis 37,3 Monaten. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 5,7 Monaten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag

Die in der Studie VISION untersuchte Patientenpopulation repräsentiert die zu erwartende Zielpopulation der Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen in Deutschland. MET-Exon-14-Skipping-Mutationen sind selten und nur in etwa 2,7 % aller Patienten mit Lungenkrebs festzustellen [42]. Für diese spezielle Patientenpopulation stehen für einen Vergleich der Studie VISION mit dem deutschen Versorgungskontext bislang lediglich Daten aus einer Publikation von Kron et al. (2020) zur Verfügung [43]. Die Publikation zeigt retrospektiv erhobene Daten

aus Deutschland, welche zwischen den Jahren 2015 und 2018 im Rahmen des Network Genomic Medicine Lungenkrebs mit Sitz in Köln erhoben wurden. Die Studie untersuchte die genetische Heterogenität des NSCLC mit MET-Aberrationen unter Einschluss von nicht-vorselektierten Patienten mit einer entsprechenden Diagnose.

Das mittlere Alter von 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 liegt in der Studie VISION bei 69,9 Jahren in der Zweitlinienbehandlung (Spanne 40,6-89,0 Jahre) und 71,8 Jahren in der Drittlinienbehandlung (Spanne 52,0-88,0 Jahre). Im Vergleich dazu liegt nach Kron et al. das mittlere Alter dieser Patientengruppe in Deutschland, unabhängig von der Therapielinie, mit 77 Jahren (Spanne 51-89 Jahre) etwas höher. Dieser geringfügige Unterschied liegt für den Vergleich einer selektierten Studienpopulation mit nicht-selektierten Daten aus dem Versorgungsalltag in einem erwartbaren Bereich. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung lag in der Studie VISION der Anteil an Männern bei 51,1 % in der Zweitlinienbehandlung und 44,4 % in der Drittlinienbehandlung. Aus den in der Publikation von Kron et al. berichteten Daten aus Deutschland geht eine vergleichbare Geschlechterverteilung hervor. Ein Großteil der Patienten in der Studie VISION waren Nichtraucher: Nur 37,5 % der Patienten in der Zweitlinienbehandlung und 44,4 % der Patienten in der Drittlinienbehandlung wiesen einen Status als Raucher auf. In Deutschland liegt laut Kron et al. bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen der Anteil an aktiven Rauchern bei 20,3 % und der Anteil an ehemaligen Rauchern bei 39,0 %. Es zeigt sich somit in den Populationen, dass in dieser speziellen Patientengruppe mit Lungenkarzinom ein relativ großer Anteil an Nichtrauchern zu verzeichnen ist.

Der Großteil der Patienten in der Studie VISION – 77,3 % der Patienten in der Zweitlinienbehandlung bzw. 66,7 % in der Drittlinienbehandlung – befand sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in Stadium IV. Auch dies deckt sich mit den von Kron et al. berichteten Ergebnissen aus dem deutschen Versorgungskontext, demnach sich 76,3 % der Patienten zur Diagnosestellung in Stadium IV befanden. Weiterhin zeigt sich die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen auch hinsichtlich der Vortherapien: In der Studie VISION war unter den Patienten in der Zweitlinienbehandlung ein Anteil von 20,5 % mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie und 18,2 % mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor als Kombinationstherapie vorbehandelt, 59,1 % dieser Patienten hatten zuvor eine platinbasierte Chemotherapie ohne Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten. Laut der von Kron et al. berichteten Erhebung wurde in der ersten Therapielinie ein Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie zu einem Anteil von 13,0 % und als Kombinationstherapie überhaupt nicht gegeben, mit 87,0 % erhielt der Großteil der Patienten in der Erstlinie eine alleinige Chemotherapie. Die hier festzustellenden Unterschiede zwischen den Populationen sind sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Erhebung der von Kron et al. berichteten Daten nur bis in das Jahr 2018 erfolgte. Es ist anzunehmen, dass im deutschen Versorgungskontext der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren als Mono- und besonders als Kombinationstherapie in der ersten Therapielinie seither zugenommen hat. Auch unter Einbeziehung der Vortherapien in der

zweiten Therapielinie für Patienten in der Drittlinienbehandlung zeigt sich eine zwischen den von Kron et al. berichteten Daten und den Patientencharakteristika der Studie VISION vergleichbare Größenordnung.

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation und die Studienbedingungen entsprechen somit der deutschen Versorgungsrealität innerhalb der Zielpopulationen der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Übertragbarkeit der Resultate der Studie VISION auf den deutschen Versorgungsalltag ist somit aus Sicht von Merck gewährleistet.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VISION							a
a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wird verzichtet.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie VISION um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Tumoransprechen	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13	EQ-5D VAS	Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	Unerwünschte Ereignisse
VISION	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; VAS: Visuelle Analogskala

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VISION	<p>Das OS wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe von Tepotinib und dem Tod, unabhängig von der Todesursache. Patienten, die gemäß der letzten verfügbaren Information nicht verstorben sind, werden ab dem Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben, werden im Rahmen eines Follow-up alle drei Monate bis zum Tod, dem Entzug der Einwilligungserklärung oder dem Studienende nachverfolgt, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>OS in Monaten = (Todesdatum oder letztes verfügbares Datum – Datum der ersten Gabe von Tepotinib + 1) / 30,4375.</p> <p><u>Statistische Analyse</u></p> <p>Die Auswertung des OS erfolgt im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse basierend auf der ITT-Population. Es wird der Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS und dem zugehörigen 95 %-KI mittels der Methode von Brookmeyer-Crowley berechnet und dargestellt, sofern dieser erreicht wurde. Des Weiteren werden Kaplan-Meier-Überlebensraten mit zugehörigen 95 %-KI mit Hilfe der Log Log-Transformation nach Kalbfleisch-Prentice berechnet und zu 6, 12, 18 und 24 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung präsentiert.</p> <p>Weiterhin werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p>
ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISION	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wird verzichtet.</p> <p>ITT: Intention to Treat</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie VISION um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-45: Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Beobachtungsdauer (Monate)		
n (fehlende)	88 (0)	54 (0)
Mittelwert (SD)	13,1 (9,09)	11,7 (7,84)
Median	10,8	11,5
Min; Max	0,4; 50,6	0,9; 37,9
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Gesamtüberleben		
Patienten mit Ereignis, n (%)	34 (38,6)	24 (44,4)
Überlebensrate [95 %-KI] ^b in % nach		
6 Monaten	90,4 [81,7; 95,1]	79,6 [65,4; 88,5]
12 Monaten	74,0 [62,0; 82,7]	68,4 [53,0; 79,7]
18 Monaten	60,2 [45,9; 71,8]	48,8 [31,6; 64,0]
24 Monaten	36,9 [20,8; 53,1]	36,2 [17,6; 55,2]
Medianes Gesamtüberleben [95 %-KI] ^b in Monaten	20,0 [15,8; 24,9]	17,1 [12,1; 27,2]
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. b: Kaplan-Meier-Schätzer KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie		

In der Studie VISION beträgt der Median für Gesamtüberleben bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung 20,0 Monate (95 %-KI: [15,8; 24,9]) und bei Patienten in der Drittlinienbehandlung 17,1 Monate (95 %-KI: [12,1; 27,2]). Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts verstarben 34 Patienten (38,6 %), die eine Zweitlinienbehandlung erhielten, in der Drittlinie waren es 24 Patienten (44,4 %).

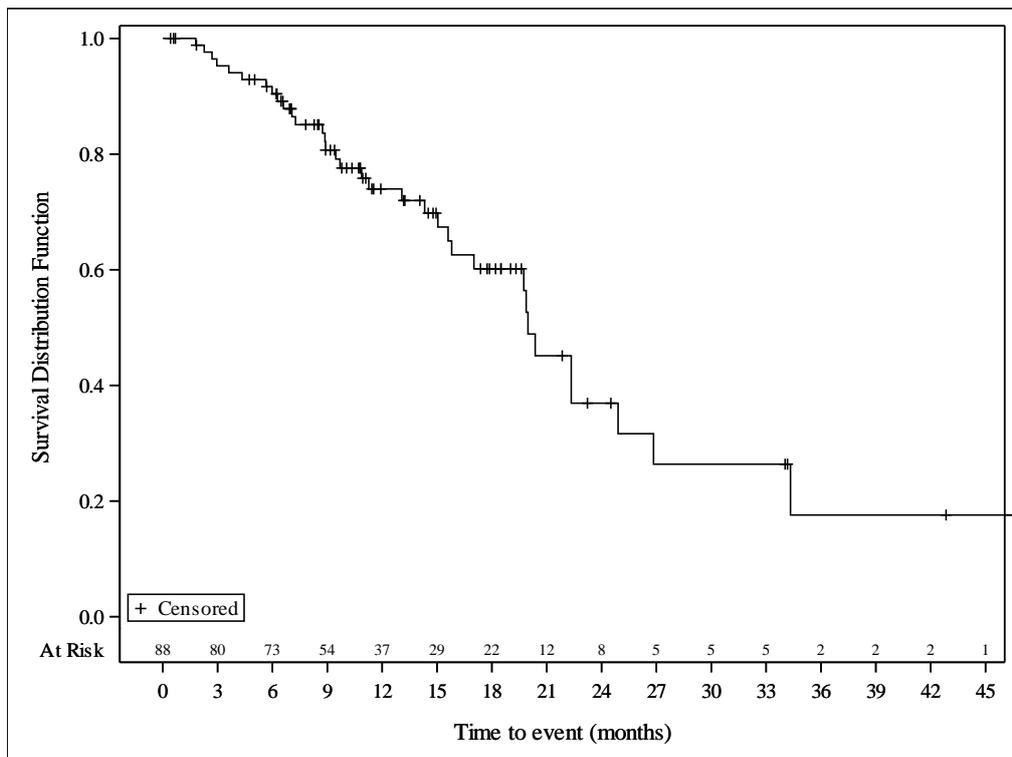


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population)

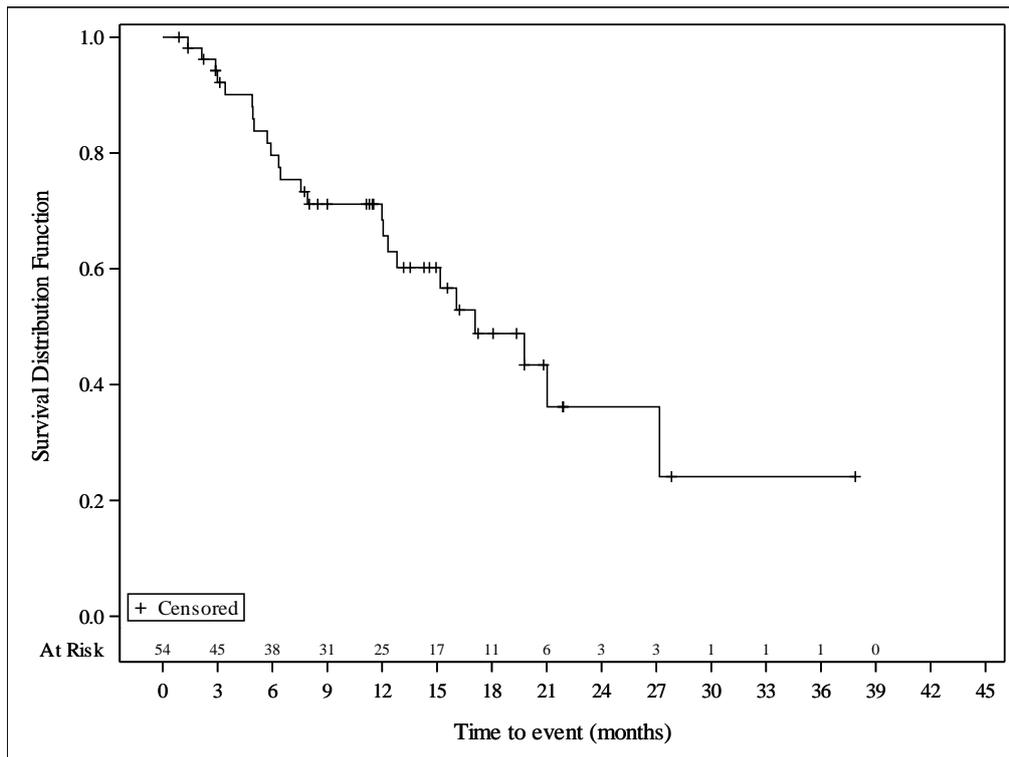


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population)

Tabelle 4-47: Folgetherapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Folgetherapien, n (%)		
Patienten mit jeglicher Folgetherapie	32 (36,4)	18 (33,3)
Art der Folgetherapie ^b		
Chemotherapie	18 (20,5)	12 (22,2)
Monoklonaler Antikörper	4 (4,5)	3 (5,6)
Small Molecules	3 (3,4)	3 (5,6)
Immuntherapie	15 (17,0)	3 (5,6)
Andere	3 (3,4)	4 (7,4)
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.		
b: Teilweise in Kombinationstherapien verabreicht.		
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie		

Im Rahmen des Follow-up nach Abbruch der Studienbehandlung wurden die Folgetherapien erfasst. Sowohl bei Patienten, die Tepotinib in der Zweitlinienbehandlung als auch in der Drittlinienbehandlung erhielten, wurde eine Chemotherapie als häufigste Folgetherapie initiiert. Mit 20,5 % aller Patienten in der Zweitlinienbehandlung und 56,3 % dieser Patienten mit Folgetherapie (18 von 32 Folgetherapien) machten diese den größten Anteil aus. Bei den Patienten in der Drittlinienbehandlung wurden 22,2 % aller Patienten und 66,7 % der Patienten mit Folgetherapie (12 von 18 Folgetherapien) nachfolgend mit einer Chemotherapie behandelt. Immuntherapien wurden bei 17 % der Patienten in der Zweitlinienbehandlung und 46,9 % der Patienten mit Folgetherapie (15 von 32 Folgetherapien) ebenfalls bei einem relevanten Teil als Folgetherapie von Tepotinib eingesetzt. Bei Patienten in der Drittlinienbehandlung wurden sowohl Immuntherapien als auch niedermolekulare Wirkstoffe oder monoklonale Antikörper weniger häufig eingesetzt.

4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VISION	<p>Das PFS wurde definiert als der Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod (ungeachtet der Todesursache innerhalb von 84 Tagen nach der letzten Tumorevaluierung), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Für Patienten ohne Ereignis (Progression oder Tod innerhalb von 84 Tagen nach der letzten Tumorevaluierung) wurde das PFS zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluierung zensiert, sofern der Patient zu Studienbeginn und nach Beginn der Behandlung mindestens eine adäquate Tumorevaluierung hatte. Das PFS wurde sowohl unabhängig von einem IRC als auch vom Prüfarzt beurteilt.</p> <p>Die Feststellung einer Progression erfolgte nach RECIST-Kriterien Version 1.1 [9]. Entsprechende radiologische Untersuchungen wurden zu Studienbeginn (Screening bzw. Baseline) sowie alle 6 Wochen (ab Behandlungszyklus 3 jeweils am ersten Tag jedes zweiten 21-tägigen Behandlungszyklus), zu Behandlungsende (innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Studienmedikation) und zu den Follow-up-Visiten (bei Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben und bei denen der Abbruchgrund nicht die Progression der Erkrankung war, alle 6 Wochen, nach 9 Monaten alle 12 Wochen) durchgeführt.</p> <p>Grundlage für die Bewertung nach RECIST-Kriterien Version 1.1 bilden die zu Studienbeginn identifizierten messbaren Zielläsionen sowie zusätzliche Nicht-Zielläsionen (siehe Beschreibung in Abschnitt 4.2.5.2). Von einer Progression wird gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1 bei einer mindestens 20 %igen Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, bezogen auf die kleinste beobachtete Summe, ausgegangen. Zusätzlich muss die Summe der Durchmesser um mindestens 5 mm zunehmen. Auch das eindeutige Fortschreiten bestehender Nicht-Zielläsionen oder das Erscheinen neuer Läsionen werden als Progression bewertet.</p> <p>$\text{PFS in Monaten} = (\text{Datum der Progression oder Todesdatum oder letztes verfügbares Datum} - \text{Datum der ersten Gabe von Tepotinib} + 1) / 30,4375$</p> <p>Es wird die Analyse des PFS basierend auf der Bewertung des IRC dargestellt. Ergänzend werden zudem als Sensitivitätsanalysen das PFS basierend auf der Prüfarzt-Bewertung sowie</p>

die Wertung jeglicher Folgetherapie als Ereignis betrachtet. Die der Sensitivitätsanalysen erfolgt in Anhang 4-G.

Statistische Analyse

Die Auswertung des PFS erfolgt im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse basierend auf der ITT-Population. Es wird der Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS und das zugehörige 95 %-KI mittels der Methode von Brookmeyer-Crowley berechnet und dargestellt, sofern dieser erreicht wurde. Des Weiteren werden Kaplan-Meier-Überlebensraten und das zugehörige 95 %-KI mit Hilfe der Log Log-Transformation nach Kalbfleisch-Prentice berechnet und zu 6, 12, 18 und 24 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung präsentiert. Für Patienten ohne Ereignis (Progression oder Tod innerhalb zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung) wurde das PFS zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluierung zensiert, sofern der Patient zu Studienbeginn und nach Beginn der Behandlung mindestens eine adäquate Tumorevaluierung hatte. Falls ein Patient keine adäquate Tumorevaluierung zu Studienbeginn oder nach Beginn der Behandlung aufwies und kein Ereignis (Tod innerhalb von 84 Tagen) eintrat, wurde das PFS zum Zeitpunkt der ersten Studienbehandlung zensiert.

Weiterhin werden Kaplan-Meier-Kurven des PFS für die primäre Analyse sowie für die Sensitivitätsanalyse dargestellt.

IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall;
PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISION	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wird verzichtet.</p> <p>ITT: Intention to Treat</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie VISION um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-50: Beobachtungsdauer für Progressionsfreies Überleben (IRC-Bewertung) aus weiteren Untersuchungen (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Beobachtungsdauer (Monate)		
n (fehlende)	88 (0)	54 (0)
Mittelwert (SD)	7,9 (7,17)	7,6 (6,74)
Median	6,0	5,7
Min; Max	0,0; 49,8	0,0; 35,7
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (IRC-Bewertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Progressionsfreies Überleben (IRC-Bewertung)		
Patienten mit Ereignis, n (%)	45 (51,1)	26 (48,1)
Überlebensrate [95 %-KI] ^b in % nach		
6 Monaten	71,1 [59,6; 79,8]	66,9 [50,9; 78,7]
12 Monaten	40,0 [26,8; 52,7]	46,7 [29,3; 62,3]
18 Monaten	27,1 [13,8; 42,1]	25,9 [10,2; 44,9]
24 Monaten	13,5 [3,0; 31,9]	12,9 [1,3; 38,5]
Medianes Progressionsfreies Überleben (IRC-Bewertung) [95 %-KI] ^b in Monaten	8,9 [6,9; 13,7]	11,2 [6,9; 17,1]
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. b: Kaplan-Meier-Schätzer IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie		

In der Studie VISION beträgt der Median für Progressionsfreies Überleben (IRC-Bewertung) bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung 8,9 Monate (95 %-KI: [6,9; 13,7]) und bei Patienten in der Drittlinienbehandlung 11,2 Monate (95 %-KI: [6,9; 17,1]). Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 45 Patienten (51,1 %) einen Progress, die eine Zweitlinienbehandlung erhielten, in der Drittlinie waren es 26 Patienten (48,1 %).

Die Ergebnisse des Progressionsfreien Überlebens anhand der IRC-Bewertung bestätigen sich in den Sensitivitätsanalysen. Die Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben anhand Prüfarzt-Bewertung und zum Progressionsfreien Überleben, wenn jegliche Folgetherapie als Progression gewertet werden, sind in Anhang 4-G dargestellt.

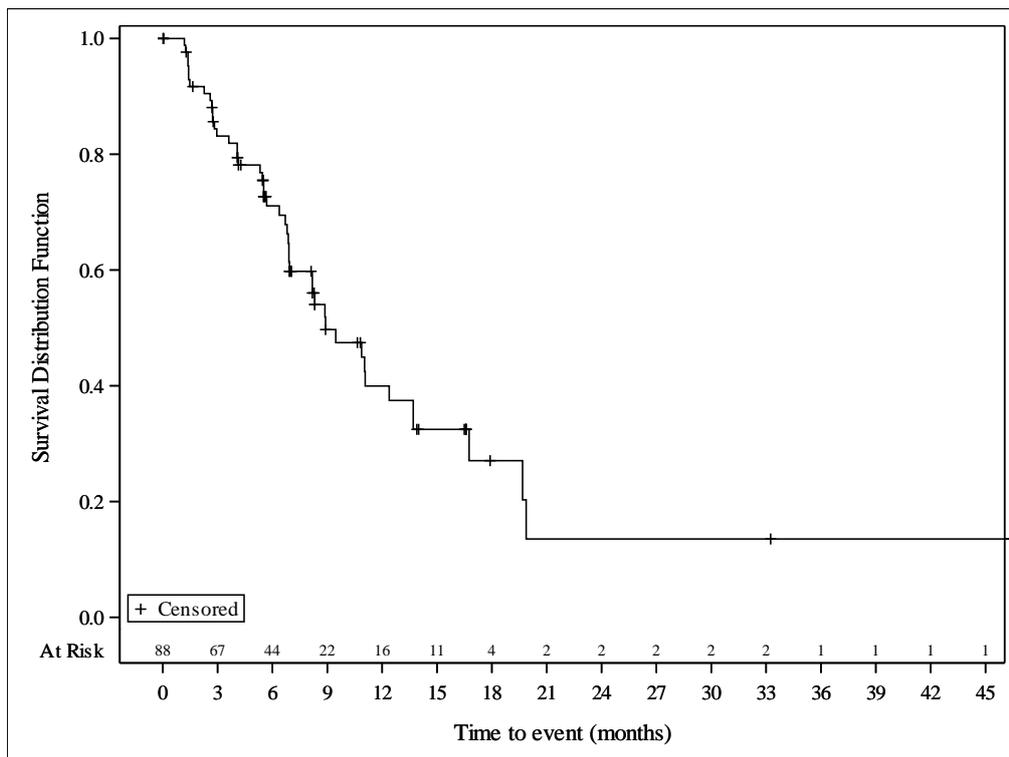


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population)

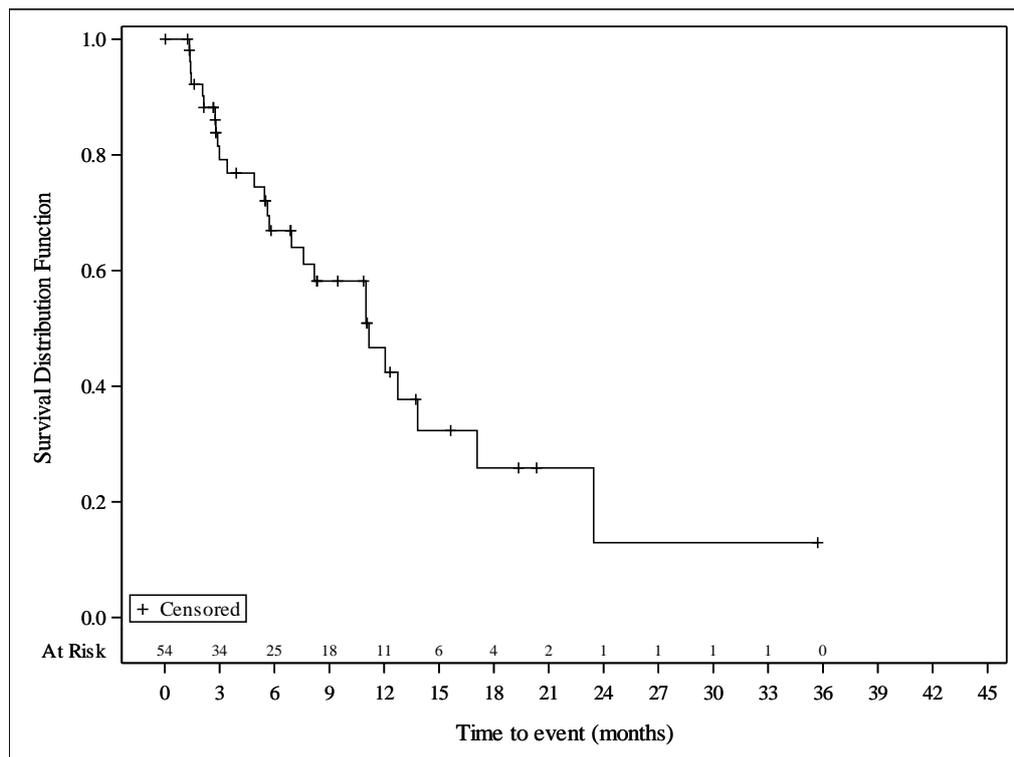


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population)

4.3.2.3.3 Tumorsprechen (supportive Analysen) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Tumorsprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VISION	<p>Die Tumorbewertung erfolgte unabhängig durch ein IRC und wurde nach den RECIST-Kriterien Version 1.1 bewertet. Entsprechende radiologische Untersuchungen wurden zu Studienbeginn (Screening bzw. Baseline) sowie alle 6 Wochen (ab Behandlungszyklus 3 jeweils am ersten Tag jedes zweiten 21-tägigen Behandlungszyklus), zu Behandlungsende (innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Studienmedikation) und zu den Follow-up-Visiten (bei Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben und bei denen der Abbruchgrund nicht die Progression der Erkrankung war, alle 6 Wochen, nach 9 Monaten alle 12 Wochen) durchgeführt. Grundlage für die Bewertung nach RECIST-Kriterien Version 1.1 bilden die zu Studienbeginn identifizierten Zielläsionen sowie Nicht-Zielläsionen (einschließlich aufgrund ihrer Größe oder Beschaffenheit nicht messbarer Läsionen, wie z. B. Hirnhautbefall, Aszites, Pleuraergüsse).</p> <p>Gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 wird das Tumorsprechen anhand der Veränderungen von Zielläsionen sowie Nicht-Zielläsionen zu einer der Kategorien Komplettes Ansprechen (CR), Teilweises Ansprechen (PR), Progression (PD) oder stabile Erkrankung zugeordnet (siehe Beschreibung des Tumorsprechens in Abschnitt 4.2.5.2). Bei Patienten ohne Zielläsionen zu Studienbeginn wird das Tumorsprechen als kein Komplettes Ansprechen/keine Progression</p>

<p>beurteilt, sofern keine vollständige Rückbildung aller Nicht-Zielläsionen aber auch keine Progression vorliegt.</p> <p>Folgende Parameter wurden zur Auswertung des Tumoransprechens bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Objektive Ansprechrate wurde definiert als der Anteil an Patienten mit einem Ansprechen, das als bestätigtes CR oder PR bewertet wurde. • Die Dauer des Ansprechens wurde definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation eines bestätigten CR oder PR bis zur ersten Dokumentation einer Progression oder bis zum Tod (falls dieser innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung eintrat), je nachdem welches Ereignis früher auftrat. Für Patienten ohne Ereignis (Progression oder Tod innerhalb von 84 Tagen nach der letzten Tumorevaluierung) wurde die Dauer des Ansprechens zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluierung zensiert, sofern der Patient zu Studienbeginn und nach Beginn der Behandlung mindestens eine adäquate Tumorevaluierung hatte. <p><u>Statistische Analysen</u></p> <p>Das Tumoransprechen wurde auf Basis der ITT-Population analysiert und die Objektive Ansprechrate als Anteil der Patienten mit bestätigtem CR oder PR dargestellt. Mittels Clopper-Pearson Methode wird das 95 %-KI für die Objektive Ansprechrate berechnet. Die Auswertung der Dauer des Ansprechens erfolgt im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse. Es wird der Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Dauer des Ansprechens und das zugehörige 95 %-KI mittels der Methode von Brookmeyer-Crowley berechnet und dargestellt, sofern dieser erreicht wurde.</p> <p>Weiterhin werden Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens dargestellt.</p>
<p>CR: Komplettes Ansprechen; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PD: Progression; PR: Teilweises Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISION	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wird verzichtet.</p> <p>ITT: Intention to Treat</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie VISION um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-54: Beobachtungsdauer für Objektives Ansprechen (IRC-Bewertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Beobachtungsdauer (Monate)		
n ^b (fehlende)	39 (0)	23 (0)
Mittelwert (SD)	9,5 (8,20)	9,4 (7,43)
Median	6,9	8,1
Min; Max	2,8; 45,6	1,2; 34,4
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. b: Patienten mit objektivem Ansprechen. N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
IRC-Bewertung		
Objektive Ansprechrates		
n (%) [95 %-KI]	39 (44,3) [33,7; 55,3]	23 (42,6) [29,2; 56,7]
Dauer des objektiven Ansprechens		
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	17/39 (43,6)	12/23 (52,2)
Mediane Dauer des Ansprechens in Monaten [95 %-KI] ^b	12,4 [8,3; NE]	10,1 [6,9; 19,4]
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. b: Kaplan-Meier-Schätzer IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NE: Nicht erreicht/nicht errechenbar		

In der Zweitlinienbehandlung lag bei 39 Patienten ein objektives Ansprechen vor, in der Drittlinienbehandlung waren es 23 Patienten, die ein objektives Ansprechen erreichten. Die Objektive Ansprechrates liegt somit in der Zweitlinie bei 44,3 % (95 %-KI: [33,7; 55,3]) und in der Drittlinie bei 42,6 % (95 %-KI: [29,2; 56,7]).

In der Zweitlinienbehandlung lag die mediane Dauer des Ansprechens bei 12,4 Monaten (95 %-KI: [8,3; NE]). Die mediane Dauer des Ansprechens in der Drittlinienbehandlung betrug 10,1 Monate (95 %-KI: [6,9; 19,4]).

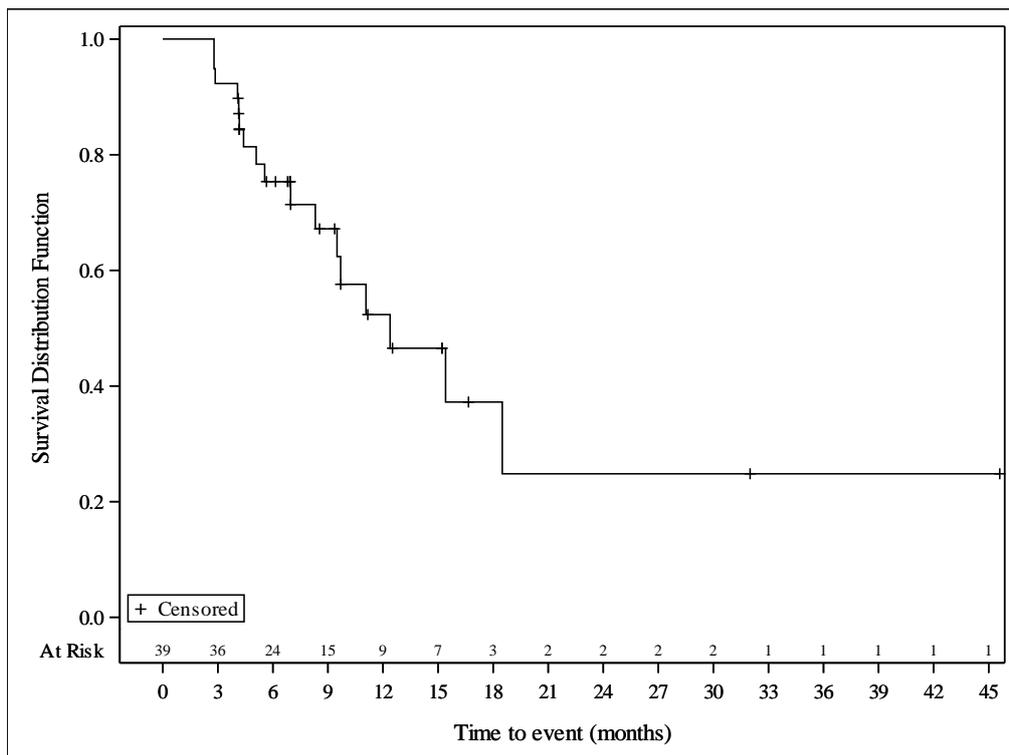


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (IRC-Bewertung) in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population)

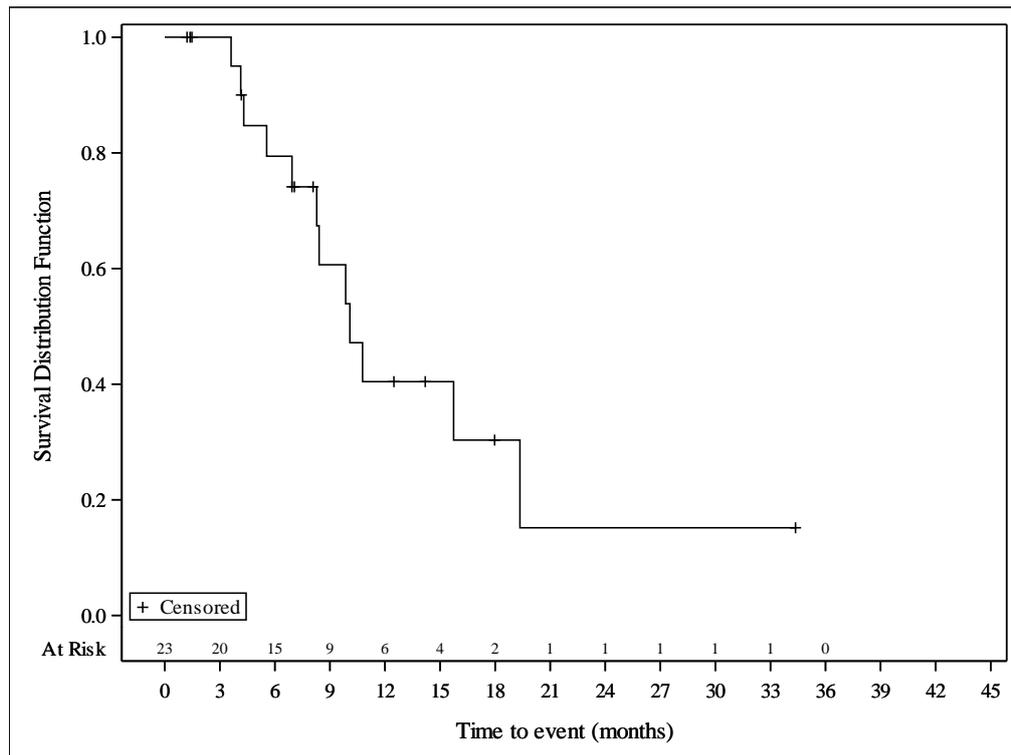


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (IRC-Bewertung) in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population)

4.3.2.3.3.4 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VISION	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes, validiertes Instrument zur Erfassung der krankheitsbezogenen Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen (Items) aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion sowie einen allgemeinen Gesundheitszustand/globale Lebensqualität. Außerdem werden Fatigue (Erschöpfung), Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen in drei Symptomskalen erhoben. Fünf Einzelitems erfassen zusätzliche Symptome (Dyspnoe, Schlafstörungen, Diarrhoe, Appetitverlust und Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung).</p> <p>Die Fragen zur Symptomatik werden auf den jeweiligen Symptomskalen als Skalen aus mehreren Fragen oder Einzelfragen abgebildet: Erschöpfung bzw. Fatigue (3 Fragen), Schmerzen (2 Fragen), Übelkeit und Erbrechen (2 Fragen) und jeweils mit Einzelfragen die Symptome zu Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe. Auf einer Skala von 1 bis 4 (1 = überhaupt nicht bis 4 = sehr) wird die Symptomlast von den Patienten selbst bewertet. Liegen mehr als die Hälfte der Einzelfragen für eine Skala nicht vor, so wird die jeweilige Skala ebenfalls als nicht vorliegend gewertet. Für die Auswertung der Symptomskalen</p>

werden die Werte auf eine lineare Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte auf den Symptomskalen eine größere Schwere der Symptome anzeigen. Der EORTC QLQ-C30 wird zu Studienbeginn (Baseline bzw. Screening) sowie alle 6 Wochen (ab Behandlungszyklus 3 jeweils am ersten Tag jedes zweiten 21-tägigen Behandlungszyklus), zu Behandlungsende (innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Studienmedikation), zum Safety Follow-up (an Tag 30 ± 3 Tage nach der letzten Studienmedikation) und zu den Follow-up-Visiten (bei Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben und bei denen der Abbruchgrund nicht die Progression der Erkrankung war, alle 6 Wochen, nach 9 Monaten alle 12 Wochen) jeweils am ersten Zyklustag vor dem Kontakt zum Prüfarzt und allen anderen Studienmaßnahmen erhoben.

Zu den folgenden Symptomskalen werden die beschriebenen statistischen Analysen durchgeführt und dargestellt:

- Fatigue
- Appetitverlust

Statistische Analyse:

Die Analyse zu den Symptomskalen erfolgt auf der ITT-Population. Zur Auswertung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde ein lineares gemischtes Modell (MMRM) herangezogen. Als Kovariate umfasst das Modell die jeweiligen Baseline-Werte sowie „Zeit“ (Anzahl der Tage von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt als stetige Variable) als auch die Interaktion dieser beiden Werte. Die Regressionskonstante (Intercept) sowie die „Zeit“ werden als zufällige Effekte betrachtet. Es wird der LS-Mean Schätzer der durchschnittlichen Veränderung über die Erhebungsdauer hinweg mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt. Anhand eines t-Tests wurde untersucht, ob sich die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant von Null unterscheidet; der p-Wert des Tests wird dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf zu jedem Erhebungszeitpunkt anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung, wenn zu dem Erhebungszeitpunkt Werte für mehr als 10 Patienten vorliegen.

Weiterhin wird die Rücklaufquote des Fragebogens betrachtet. Die Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt ist definiert als der Anteil der Patienten, für den der EORTC QLQ-C30 verfügbar ist, bezogen auf die Anzahl der Patienten, bei denen eine Visite zum jeweiligen Zeitpunkt erwartet ist.

Ergänzend werden zu allen Symptomskalen und den Einzelitems zu den Symptomen die Ausgangswerte und die jeweiligen Werte zu den Erhebungszeitpunkten deskriptiv betrachtet und die Mittelwerte sowie die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Erhebungszeitpunkt tabellarisch und die Mittelwerte und Standardabweichungen im Studienverlauf grafisch dargestellt (siehe Anhang 4-G).

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISION	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wird verzichtet. ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie VISION um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-58: Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Beobachtungsdauer (Monaten)		
n (fehlende)	88 (0)	54 (0)
Mittelwert (SD)	8,3 (6,94)	7,8 (7,34)
Median	6,3	5,6
Min; Max	0,0; 36,0	0,0; 35,9
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-59: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
	Rücklauf/Patienten pro Visite ^b (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite ^b (%)
Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30		
Ausgangswert	79/88 (89,8)	46/54 (85,2)
Zyklus 3	72/81 (88,9)	38/45 (84,4)
Zyklus 5	68/74 (91,9)	29/39 (74,4)
Zyklus 7	57/63 (90,5)	31/34 (91,2)
Zyklus 9	49/56 (87,5)	22/26 (84,6)
Zyklus 11	32/38 (84,2)	18/26 (69,2)
Zyklus 13	28/32 (87,5)	22/23 (95,7)
Zyklus 17	18/20 (90,0)	13/15 (86,7)
Zyklus 21	12/17 (70,6)	11/11 (100,0)
Zyklus 25	10/12 (83,3)	4/4 (100,0)
Zyklus 29	4/4 (100,0)	2/3 (66,7)
Zyklus 33	2/2 (100,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 37	1/2 (50,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 41	1/2 (50,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 45	2/2 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 49	2/2 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 53	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 57	0/1 (0,0)	-
Zyklus 61	0/1 (0,0)	-
Zyklus 65	0/1 (0,0)	-
Zyklus 69	0/1 (0,0)	-
Zyklus 73	0/1 (0,0)	-
EoT/30-Tage-Safety-Follow-up	54/65 (83,1)	27/37 (73,0)
Follow-up 1	2	1
Follow-up 2	2	1
Follow-up 3	1	1
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.		
b: Anzahl der Patienten bei denen eine Visite zum jeweiligen Zeitpunkt erwartet ist.		
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Behandlungsende; N: Anzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30		

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Fatigue anhand des EORTC QLQ-C30 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c ; p-Wert
Fatigue anhand des EORTC QLQ-C30				
Gesamt	76	38,5 (26,2) 1,4 [-3,2; 6,0]; p = 0,5388	39	39,9 (24,9) -4,0 [-9,9; 1,8]; p = 0,1683
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. b: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn c: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn über alle Erhebungszeitpunkte EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; N: Anzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Appetitverlust anhand des EORTC QLQ-C30 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c ; p-Wert
Appetitverlust anhand des EORTC QLQ-C30				
Gesamt	76	30,3 (35,8) -6,4 [-12,0; -0,9]; p = 0,0240	39	24,8 (34,0) -2,0 [-6,9; 3,0]; p = 0,4203
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. b: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn c: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn über alle Erhebungszeitpunkte EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; N: Anzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SD: Standardabweichung				

In der Studie VISION zeigen sich anhand der Auswertung der Veränderung der patientenberichteten Symptomskalen Fatigue und Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten bei den Patienten in der Zweitlinienbehandlung eine statistisch signifikante und für den Patienten relevante Verbesserung in der Symptomskala zum Appetitverlust. Ansonsten ergeben sich keine wesentlichen Veränderungen in der Analyse der beiden dargestellten Symptomskalen.

Über alle Erhebungszeitpunkte hinweg zeigt die Analyse eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung der Fatigue von 1,4 Punkten (95 %-KI: [-3,2; 6,0], $p = 0,5388$) bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung, bei Patienten in der Drittlinienbehandlung liegt die geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung bei -4,0 Punkten (95 %-KI: [-9,9; 1,8]; $p = 0,1683$). Für die Symptomskala Appetitverlust zeigt sich in der Analyse eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung von -6,4 Punkten (95 %-KI: [-12,0; -0,9], $p = 0,0240$) bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung, was eine statistisch signifikante und für Patienten relevante Verbesserung des Symptoms Appetitverlust darstellt. Bei Patienten in der Drittlinienbehandlung ist die geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung -2,0 Punkte (95 %-KI: [-6,9; 3,0], $p = 0,4203$).

In den folgenden Grafiken zu den mittleren Werten im Studienverlauf wird für jede Visite mit mehr als 10 Patienten der durchschnittliche Score und die Standardabweichung dargestellt.

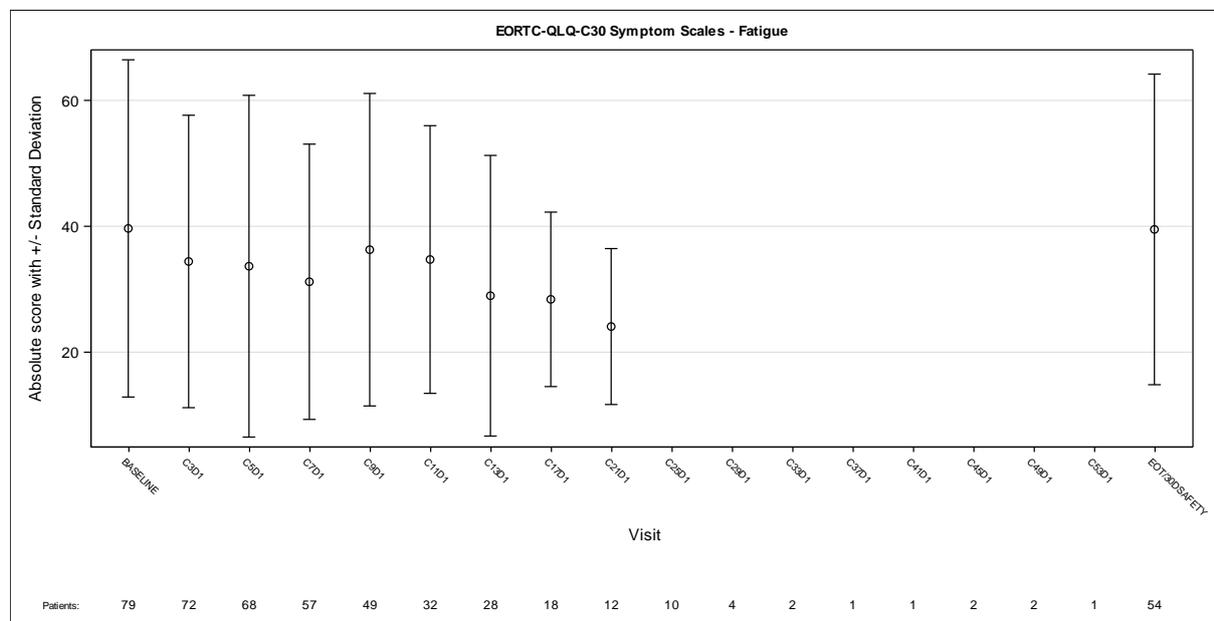


Abbildung 9: Mittlere Werte im Studienverlauf für Fatigue anhand des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.

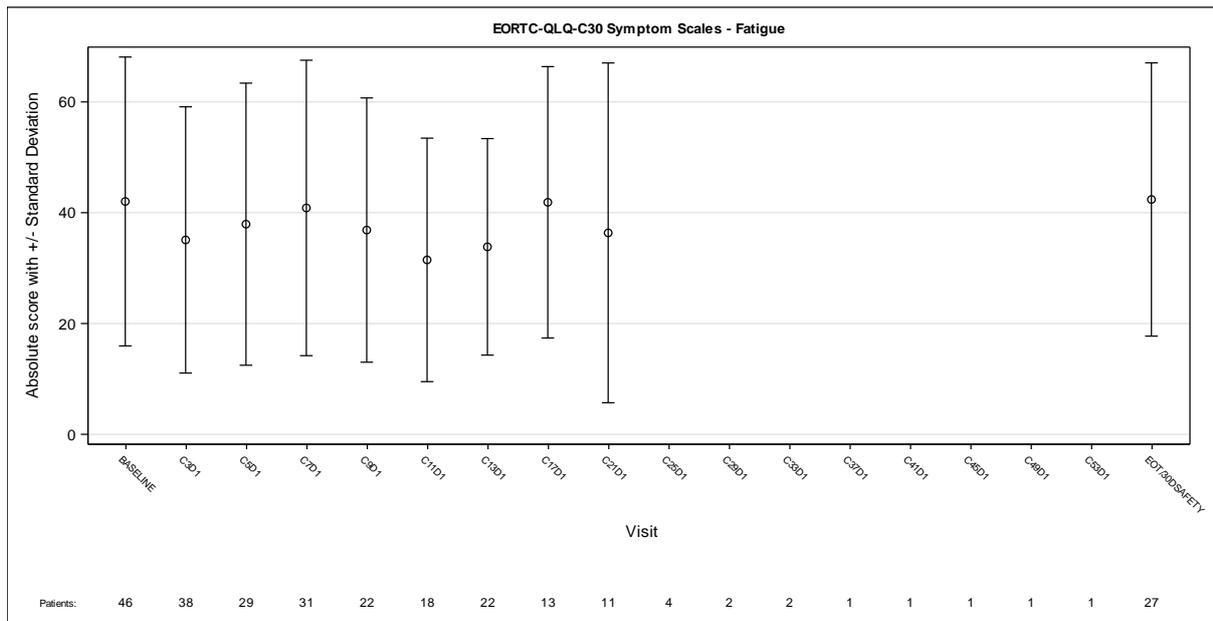


Abbildung 10: Mittlere Werte im Studienverlauf für Fatigue anhand des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.

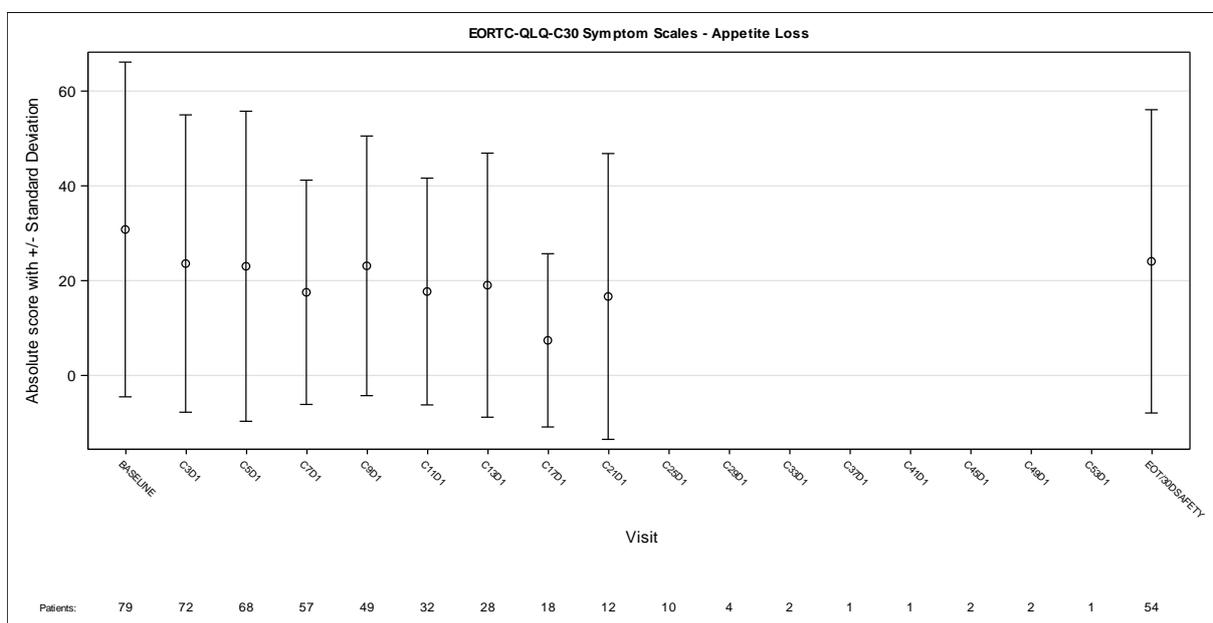


Abbildung 11: Mittlere Werte im Studienverlauf für Appetitverlust anhand des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.

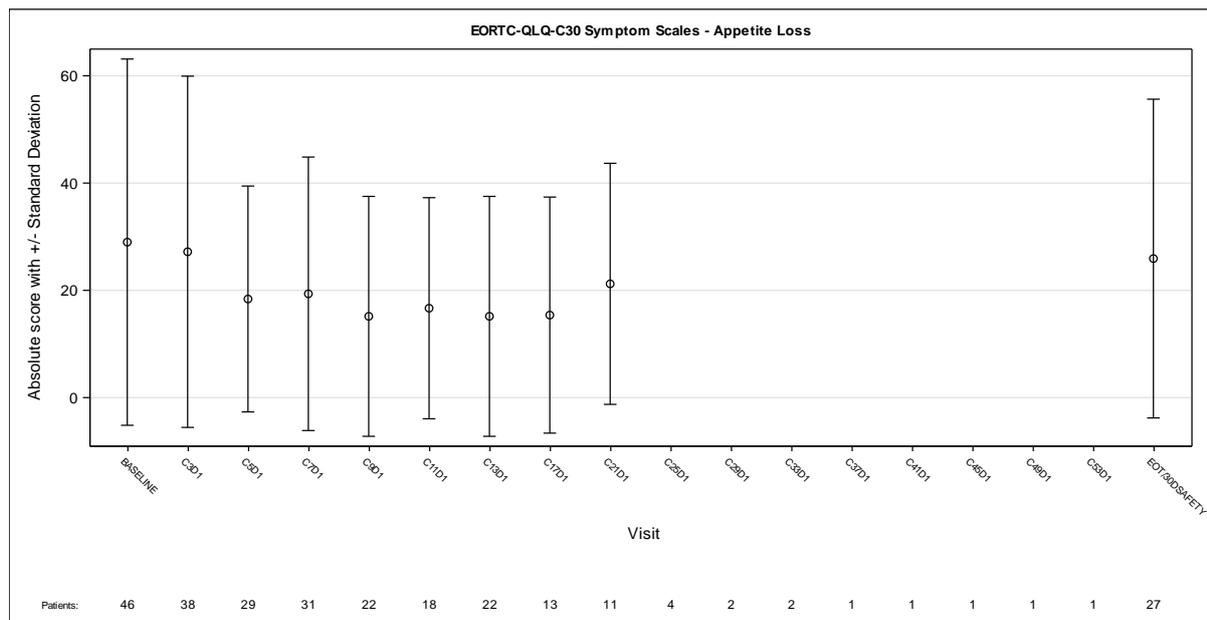


Abbildung 12: Mittlere Werte im Studienverlauf für Appetitverlust anhand des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.

4.3.2.3.3.5 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von EORTC QLQ LC13 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VISION	<p>Der EORTC QLQ- LC13 ist ein indikationsspezifisches, validiertes Ergänzungsmodul zum Kernfragebogen, das zur Erhebung der Lebensqualität und Symptomatik von Patienten mit Lungenkarzinom konzipiert wurde. Die Erhebung erfolgt analog zum Kernfragebogen und erfasst die Symptome Husten, Bluthusten, Dyspnoe, Brustschmerzen, Schmerzen in Arm/Schulter, sonstige Schmerzen, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie sowie den Einsatz von Schmerzmedikation. Bis auf die Domäne Dyspnoe, die 3 Fragen umfasst, werden die Symptome über Einzelfragen ausgewertet. Auf einer Skala von 1 bis 4 (1 = überhaupt nicht bis 4 = sehr) wird die Symptomlast von den Patienten selbst bewertet. Liegen mehr als die Hälfte der Einzelfragen für eine Skala nicht vor, so wird die jeweilige Skala ebenfalls als nicht vorliegend gewertet. Für die Auswertung der Symptomskalen werden die Werte auf eine lineare Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte auf den Symptomskalen eine größere Schwere der Symptome anzeigen.</p> <p>Der EORTC QLQ-LC13 wird zu Studienbeginn (Baseline bzw. Screening) sowie alle 6 Wochen (ab Behandlungszyklus 3 jeweils am ersten Tag jedes zweiten 21-tägigen Behandlungszyklus), zu Behandlungsende (innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Studienmedikation), zum Safety Follow-up (an Tag 30 ± 3 Tage nach der letzten Studienmedikation) und zu den Follow-up-Visiten (bei Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben und bei denen der Abbruchgrund nicht die Progression der Erkrankung war,</p>

alle 6 Wochen, nach 9 Monaten alle 12 Wochen) jeweils am ersten Zyklustag vor dem Kontakt zum Prüfarzt und allen anderen Studienmaßnahmen erhoben.

Zu den folgenden Symptomskalen werden die beschriebenen statistischen Analysen durchgeführt und dargestellt:

- Husten
- Dyspnoe
- Bluthusten
- Brustschmerz

Statistische Analyse:

Die Analyse zu den Symptomskalen erfolgt auf der ITT-Population. Zur Auswertung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde ein lineares gemischtes Modell (MMRM) herangezogen. Als Kovariate umfasst das Modell die jeweiligen Baseline-Werte sowie „Zeit“ (Anzahl der Tage von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt als stetige Variable) als auch die Interaktion dieser beiden Werte. Die Regressionskonstante (Intercept) sowie die „Zeit“ werden als zufällige Effekte betrachtet. Es wird der LS-Mean Schätzer der durchschnittlichen Veränderung über die Erhebungsdauer hinweg mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt. Anhand eines t-Tests wurde untersucht, ob sich die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant von Null unterscheidet; der p-Wert des Tests wird dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf zu jedem Erhebungszeitpunkt anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung, wenn zu dem Erhebungszeitpunkt Werte für mehr als 10 Patienten vorliegen.

Weiterhin wird die Rücklaufquote des Fragebogens betrachtet. Die Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt ist definiert als der Anteil der Patienten, für den der EORTC QLQ-LC30 verfügbar ist, bezogen auf die Anzahl der Patienten, bei denen eine Visite zum jeweiligen Zeitpunkt erwartet ist.

Ergänzend werden für die Einzelitems zu den Symptomen die Ausgangswerte und die jeweiligen Werte zu den Erhebungszeitpunkten deskriptiv betrachtet und die Mittelwerte sowie die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Erhebungszeitpunkt tabellarisch und die Mittelwerte und Standardabweichungen im Studienverlauf grafisch dargestellt (siehe Anhang 4-G).

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to Treat;
KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements;
QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISION	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wird verzichtet.</p> <p>ITT: Intention to Treat</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie VISION um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-64: Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Beobachtungsdauer (Monate)		
n (fehlende)	88 (0)	54 (0)
Mittelwert (SD)	8,3 (6,94)	7,8 (7,32)
Median	6,3	5,6
Min; Max	0,0; 36,0	0,0; 35,9
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung</p>		

Tabelle 4-65: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
	Rücklauf/Patienten pro Visite ^b (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite ^b (%)
Rücklaufquoten des EORTC QLQ-LC13		
Ausgangswert	79/88 (89,8)	46/54 (85,2)
Zyklus 3	72/81 (88,9)	38/45 (84,4)
Zyklus 5	68/74 (91,9)	29/39 (74,4)
Zyklus 7	57/63 (90,5)	31/34 (91,2)
Zyklus 9	49/56 (87,5)	22/26 (84,6)
Zyklus 11	32/38 (84,2)	18/26 (69,2)
Zyklus 13	28/32 (87,5)	22/23 (95,7)
Zyklus 17	18/20 (90,0)	13/15 (86,7)
Zyklus 21	12/17 (70,6)	11/11 (100,0)
Zyklus 25	10/12 (83,3)	4/4 (100,0)
Zyklus 29	4/4 (100,0)	2/3 (66,7)
Zyklus 33	2/2 (100,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 37	1/2 (50,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 41	1/2 (50,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 45	2/2 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 49	2/2 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 53	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 57	0/1 (0,0)	-
Zyklus 61	0/1 (0,0)	-
Zyklus 65	0/1 (0,0)	-
Zyklus 69	0/1 (0,0)	-
Zyklus 73	0/1 (0,0)	-
EoT/30-Tage-Safety-Follow-up	54/65 (83,1)	27/37 (73,0)
Follow-up 1	2	1
Follow-up 2	2	1
Follow-up 3	1	1
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.		
b: Anzahl der Patienten bei denen eine Visite zum jeweiligen Zeitpunkt erwartet ist.		
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Behandlungsende; N: Anzahl Patienten; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13		

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Husten anhand des EORTC QLQ-LC13 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c ; p-Wert
Husten anhand des EORTC QLQ-LC13				
Gesamt	76	36,0 (30,2) -9,7 [-13,7; -5,7]; p < 0,0001	39	23,1 (24,4) -10,5 [-16,1; -4,9]; p = 0,0005
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.</p> <p>b: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn.</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn über alle Erhebungszeitpunkte.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; N: Anzahl Patienten; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; SD: Standardabweichung</p>				

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Dyspnoe anhand des EORTC QLQ-LC13 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c ; p-Wert
Dyspnoe anhand des EORTC QLQ-LC13				
Gesamt	76	25,1 (21,8) -1,0 [-4,5; 2,6]; p = 0,5848	39	29,1 (19,3) -1,8 [-6,5; 2,8]; p = 0,4212
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.</p> <p>b: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn.</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn über alle Erhebungszeitpunkte.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; N: Anzahl Patienten; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; SD: Standardabweichung</p>				

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Bluthusten anhand des EORTC QLQ-LC13 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c ; p-Wert
Bluthusten anhand des EORTC QLQ-LC13				
Gesamt	76	5,3 (14,5) -2,0 [-4,6; 0,6]; p = 0,1182	39	4,3 (17,4) -6,4 [-7,8; -5,1]; p < 0,0001
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. b: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn. c: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn über alle Erhebungszeitpunkte. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; N: Anzahl Patienten; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; SD: Standardabweichung</p>				

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Brustschmerz anhand des EORTC QLQ-LC13 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c ; p-Wert
Brustschmerz anhand des EORTC QLQ-LC13				
Gesamt	76	21,9 (30,1) -5,8 [-9,4; -2,2]; p = 0,0023	39	22,2 (25,7) -6,5 [-11,1; -1,8]; p = 0,0081
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. b: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn. c: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn über alle Erhebungszeitpunkte. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; N: Anzahl Patienten; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; SD: Standardabweichung</p>				

In der Studie VISION zeigen sich anhand der Auswertung der Veränderung der dargestellten Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten hinsichtlich der Symptomskalen Husten und Brustschmerz statistisch signifikante und für Patienten relevante Verbesserungen. Keine wesentlichen Veränderungen zeigen sich für die Symptomskalen Dyspnoe und Bluthusten.

Über alle Erhebungszeitpunkte hinweg zeigt die Analyse eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung des Symptoms Husten von -9,7 Punkten (95 %-KI: [-13,7; -5,7], p < 0,0001) bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung, bei Patienten in der

Drittlinienbehandlung liegt die geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung bei -10,5 Punkten (95 %-KI: [-16,1; -4,9]; $p = 0,0005$), womit in beiden Populationen eine statistisch signifikante und für Patienten relevante Verbesserung des Symptoms Husten vorliegt.

Für das Symptom Brustschmerz zeigt sich in der Analyse eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung von -5,8 Punkten (95 %-KI: [-9,4; -2,2], $p = 0,0023$) bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung, was eine statistisch signifikante und für Patienten relevante Verbesserung des Symptoms Brustschmerz darstellt. Bei Patienten in der Drittlinienbehandlung ist die geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung mit einem Wert von -6,5 Punkten (95 %-KI: [-11,1; -1,8], $p = 0,0081$) ebenfalls eine statistisch signifikante und für den Patienten relevante Verbesserung des Symptoms Brustschmerz.

Für das Symptom Dyspnoe zeigt sich in der Analyse eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung von -1,0 Punkten (95 %-KI: [-4,5; 2,6], $p = 0,5848$) bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung, bei Patienten in der Drittlinienbehandlung liegt die geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung bei -1,8 Punkten (95 %-KI: [-6,5; 2,8], $p = 0,4212$).

Für das Symptom Bluthusten zeigt sich in der Analyse eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung von -2,0 Punkten (95 %-KI: [-4,6; 0,6], $p = 0,1182$) bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung. Bei Patienten in der Drittlinienbehandlung ist die geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung mit einem Wert von -6,4 Punkten (95 %-KI: [-7,8; -5,1], $p < 0,0001$) statistisch signifikant und entspricht einer für den Patienten relevanten Verbesserung des Symptoms Bluthusten.

In den folgenden Grafiken zu den mittleren Werten im Studienverlauf wird für jede Visite mit mehr als 10 Patienten der durchschnittliche Score und die Standardabweichung dargestellt.

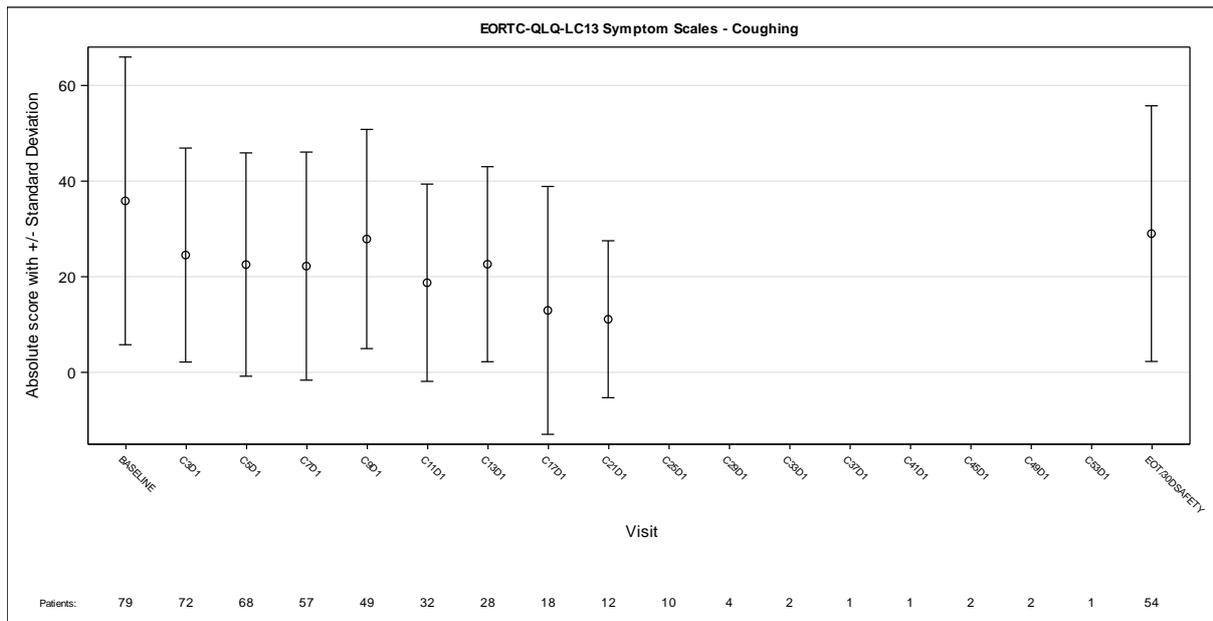


Abbildung 13: Mittlere Werte im Studienverlauf für Husten anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.

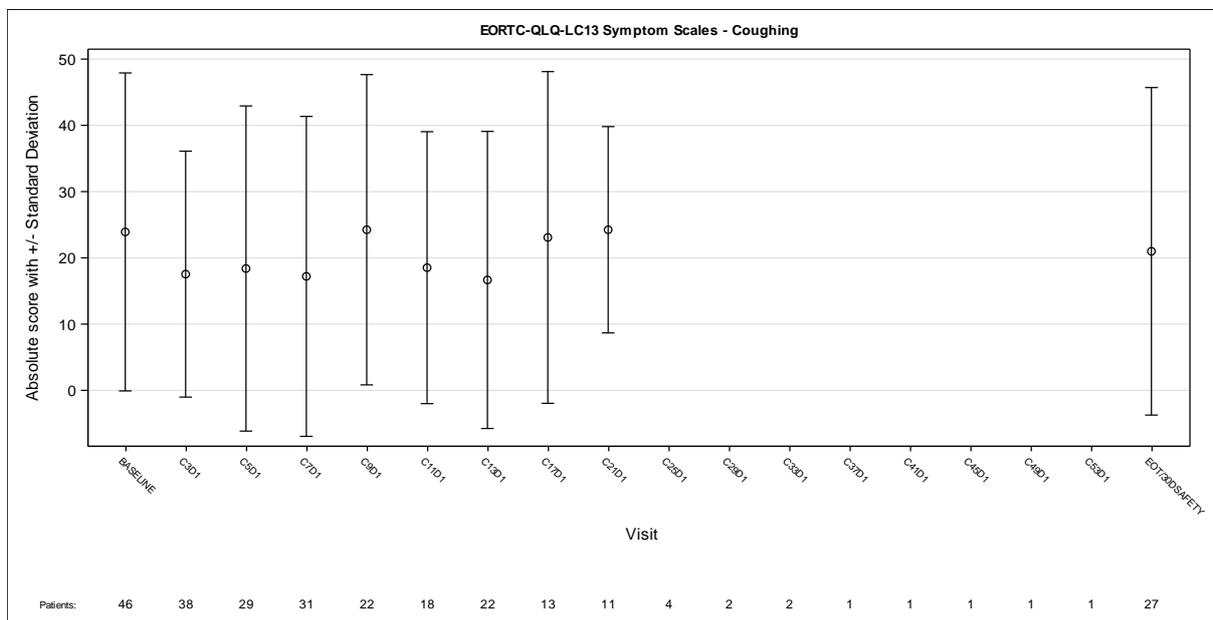


Abbildung 14: Mittlere Werte im Studienverlauf für Husten anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.

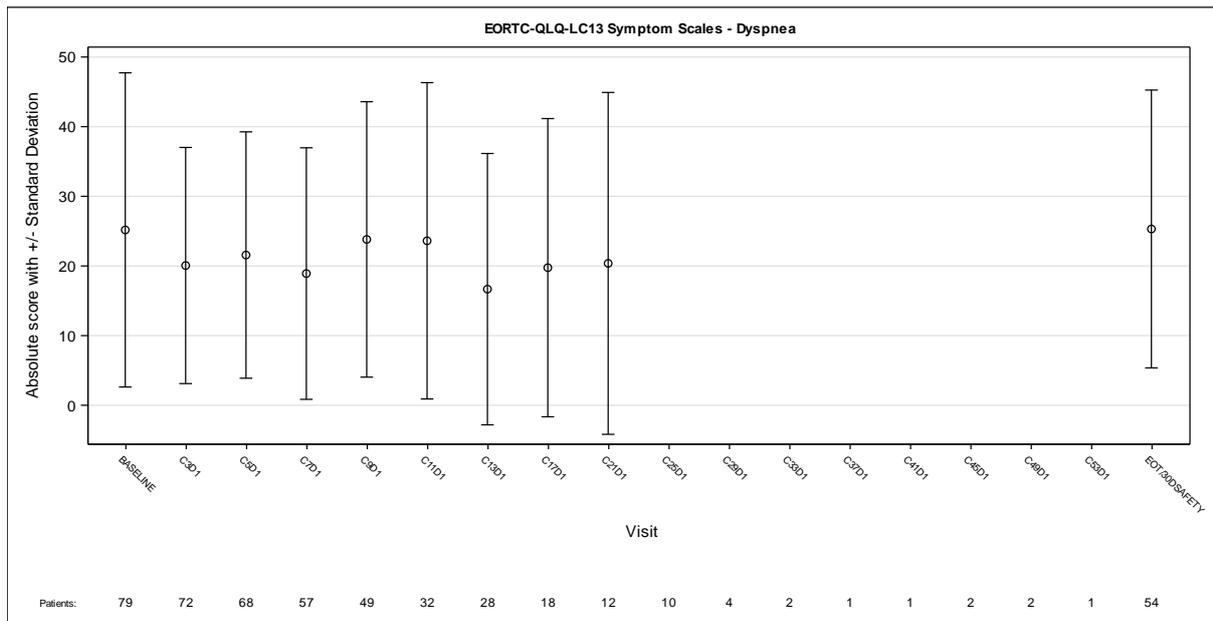


Abbildung 15: Mittlere Werte im Studienverlauf für Dyspnoe anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.

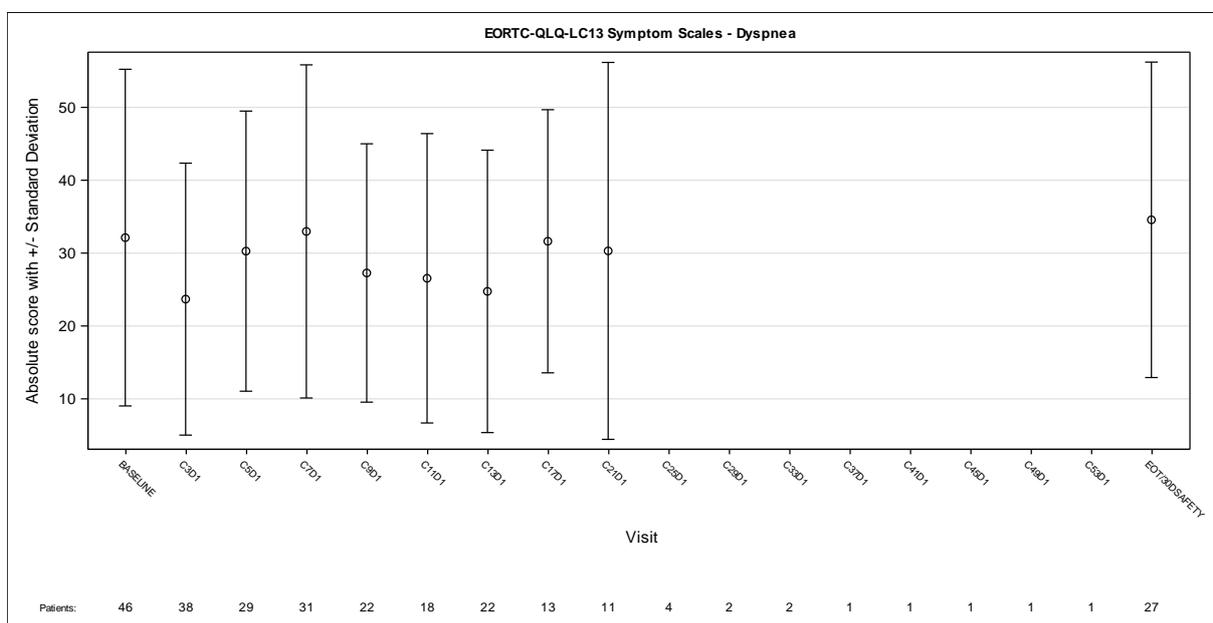


Abbildung 16: Mittlere Werte im Studienverlauf für Dyspnoe anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.

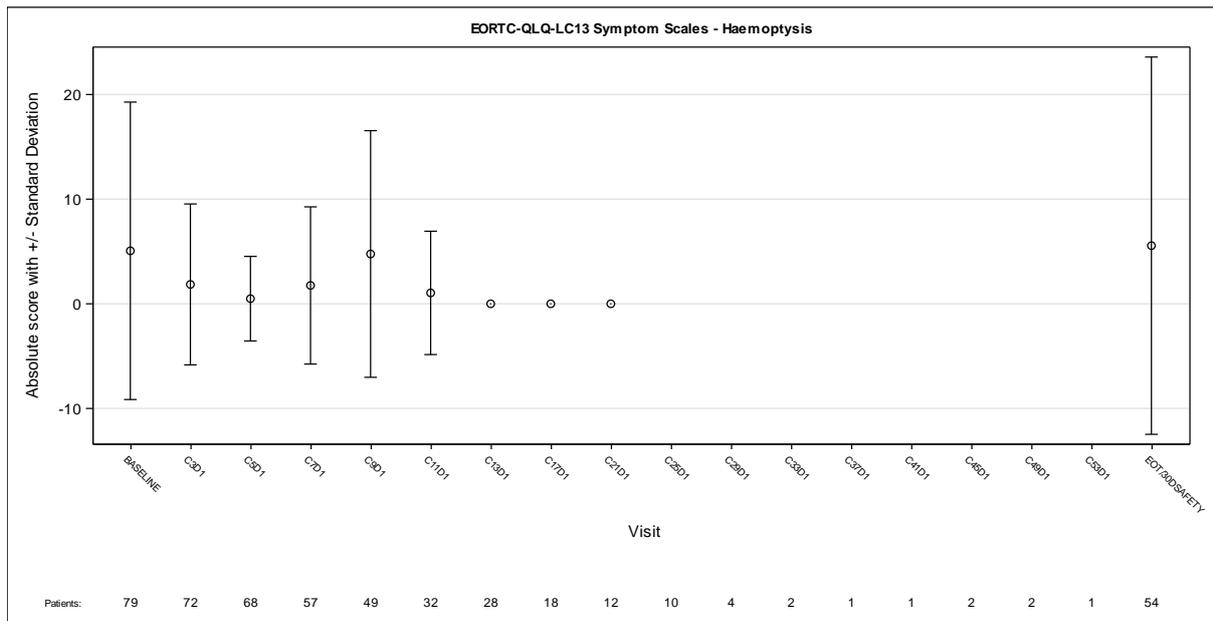


Abbildung 17: Mittlere Werte im Studienverlauf für Bluthusten anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.

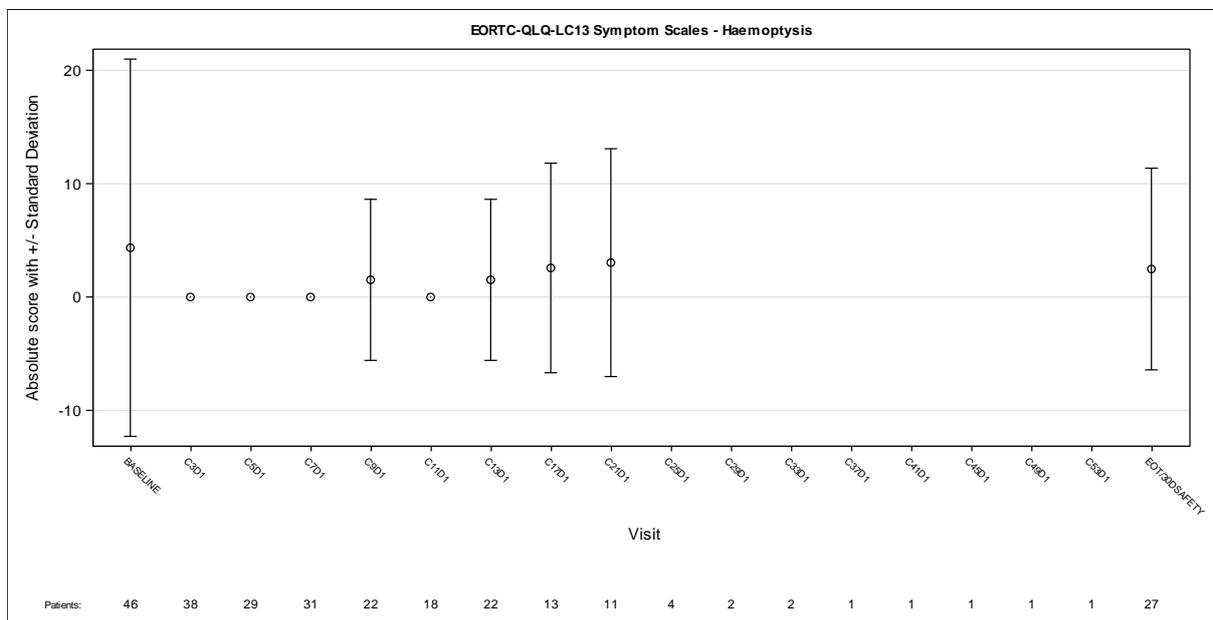


Abbildung 18: Mittlere Werte im Studienverlauf für Bluthusten anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen mindestens für 10 Patienten Werte vorliegen.

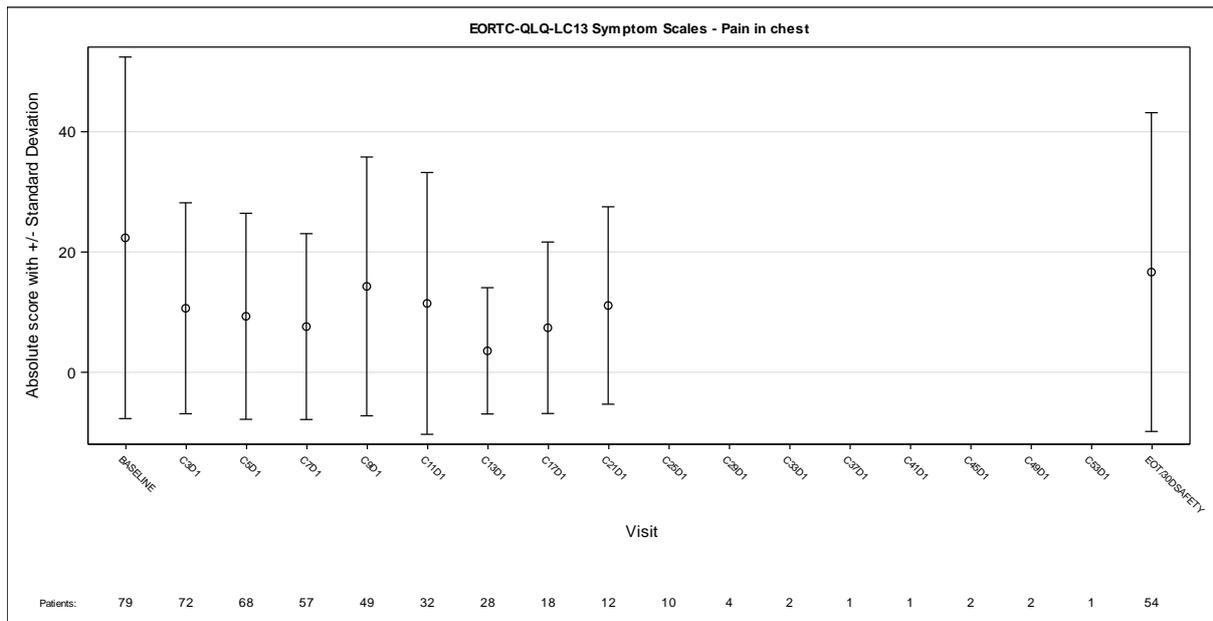


Abbildung 19: Mittlere Werte im Studienverlauf für Brustschmerz anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.

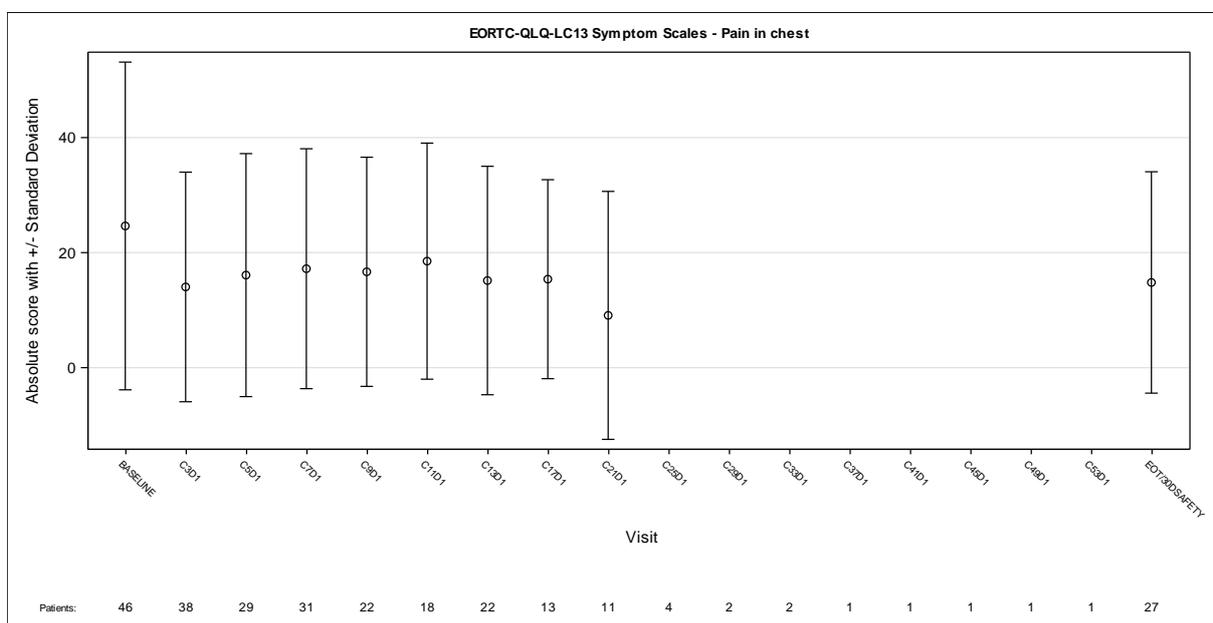


Abbildung 20: Mittlere Werte im Studienverlauf für Brustschmerz anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.

4.3.2.3.3.6 EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VISION	<p>Die EQ-5D VAS stellt eine Skala dar, auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand anhand einer visuellen Analogskala von 0 bis 100 bewerten. Ein höherer Wert entspricht dabei einem besseren Gesundheitszustand.</p> <p>Die EQ-5D VAS wird zu Studienbeginn (Baseline bzw. Screening) sowie alle 6 Wochen (ab Behandlungszyklus 3 jeweils am ersten Tag jedes zweiten 21-tägigen Behandlungszyklus), zu Behandlungsende (innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Studienmedikation), zum Safety Follow-up (an Tag 30 ± 3 Tage nach der letzten Studienmedikation) und zu den Follow-up-Visiten (bei Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben und bei denen der Abbruchgrund nicht die Progression der Erkrankung war, alle 6 Wochen, nach 9 Monaten alle 12 Wochen) jeweils am ersten Zyklustag vor dem Kontakt zum Prüfarzt und allen anderen Studienmaßnahmen erhoben.</p> <p><u>Statistische Analyse:</u></p> <p>Die Analyse zu den Symptomskalen erfolgt auf der ITT-Population. Zur Auswertung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde ein lineares gemischtes Modell (MMRM) herangezogen. Als Kovariate umfasst das Modell die jeweiligen Baseline-Werte sowie „Zeit“ (Anzahl der Tage von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt als stetige Variable) als auch die Interaktion dieser beiden Werte. Die Regressionskonstante (Intercept) sowie die „Zeit“ werden als zufällige Effekte betrachtet. Es wird der LS-Mean Schätzer der durchschnittlichen Veränderung über die Erhebungsdauer hinweg mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt. Anhand eines t-Tests wurde untersucht, ob sich die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant von Null unterscheidet; der p-Wert des Tests wird dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf zu jedem Erhebungszeitpunkt anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung, wenn zu dem Erhebungszeitpunkt Werte für mehr als 10 Patienten vorliegen.</p> <p>Weiterhin wird die Rücklaufquote des Fragebogens betrachtet. Die Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt ist definiert als der Anteil der Patienten, für den die EQ-5D VAS verfügbar ist, bezogen auf die Anzahl der Patienten, bei denen eine Visite zum jeweiligen Zeitpunkt erwartet ist.</p> <p>Ergänzend werden die Ausgangswerte und die jeweiligen Werte zu den Erhebungszeitpunkten deskriptiv betrachtet und die Mittelwerte sowie die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Erhebungszeitpunkt tabellarisch dargestellt (siehe Anhang 4-G).</p>
ITT: Intention to Treat; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; VAS: Visuelle Analogskala	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISION	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wird verzichtet.</p> <p>ITT: Intention to Treat</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie VISION um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-72: Beobachtungsdauer für EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Beobachtungsdauer (Monate)		
n (fehlende)	88 (0)	54 (0)
Mittelwert (SD)	8,2 (6,96)	7,7 (7,33)
Median	6,3	5,6
Min; Max	0,0; 36,0	0,0; 35,9
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung</p>		

Tabelle 4-73: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
	Rücklauf/Patienten pro Visite ^b (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite ^b (%)
Rücklaufquoten der EQ-5D VAS		
Ausgangswert	79/88 (89,8)	46/54 (85,2)
Zyklus 3	72/81 (88,9)	38/45 (84,4)
Zyklus 5	68/74 (91,9)	29/39 (74,4)
Zyklus 7	57/63 (90,5)	30/34 (88,2)
Zyklus 9	49/56 (87,5)	21/26 (80,8)
Zyklus 11	32/38 (84,2)	18/26 (69,2)
Zyklus 13	28/32 (87,5)	22/23 (95,7)
Zyklus 17	18/20 (90,0)	13/15 (86,7)
Zyklus 21	12/17 (70,6)	11/11 (100,0)
Zyklus 25	10/12 (83,3)	4/4 (100,0)
Zyklus 29	4/4 (100,0)	2/3 (66,7)
Zyklus 33	2/2 (100,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 37	1/2 (50,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 41	1/2 (50,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 45	2/2 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 49	2/2 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 53	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 57	0/1 (0,0)	-
Zyklus 61	0/1 (0,0)	-
Zyklus 65	0/1 (0,0)	-
Zyklus 69	0/1 (0,0)	-
Zyklus 73	0/1 (0,0)	-
EoT/30-Tage-Safety-Follow-up	53/65 (81,5)	27/37 (73,0)
Follow-up 1	2	1
Follow-up 2	2	1
Follow-up 3	1	1
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.		
b: Anzahl der Patienten bei denen eine Visite zum jeweiligen Zeitpunkt erwartet ist.		
EoT: Behandlungsende; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; N: Anzahl Patienten; VAS: Visuelle Analogskala		

Tabelle 4-74: Ergebnisse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c ; p-Wert
EQ-5D VAS				
Gesamt	75	62,7 (21,2) 2,0 [-1,8; 5,8]; p = 0,2962	39	62,7 (21,1) 1,8 [-3,0; 6,6]; p = 0,4535
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.</p> <p>b: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn über alle Erhebungszeitpunkte</p> <p>EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala</p>				

In der Studie VISION zeigen sich anhand der Auswertung der Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten keine relevanten Veränderungen des Gesundheitszustands der Patienten. Über alle Erhebungszeitpunkte hinweg zeigt die Analyse eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung von 2,0 Punkten (95 %-KI: [-1,8; 5,8]; p = 0,2962) bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung, bei Patienten in der Drittlinienbehandlung liegt diese Veränderung bei 1,8 Punkten (95 %-KI: [-3,0; 6,6], p = 0,4535).

In den folgenden Grafiken zu den mittleren Werten im Studienverlauf wird für jede Visite mit mehr als 10 Patienten der durchschnittliche Score und die Standardabweichung dargestellt.

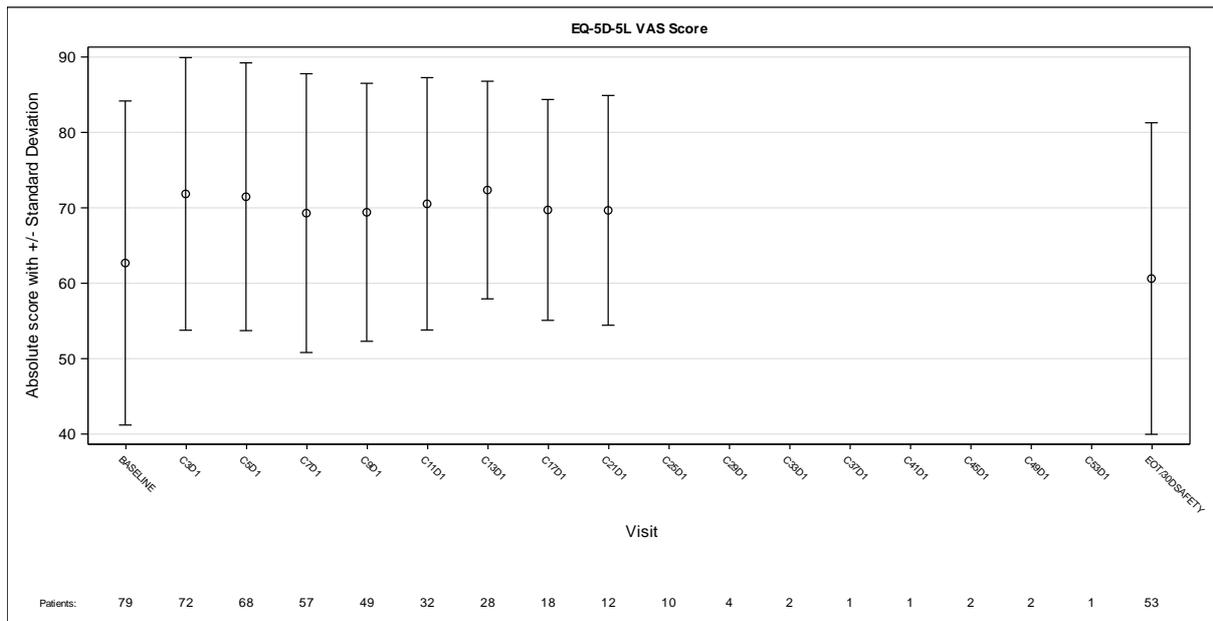


Abbildung 21: Mittlere Werte im Studienverlauf der EQ-5D VAS in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.

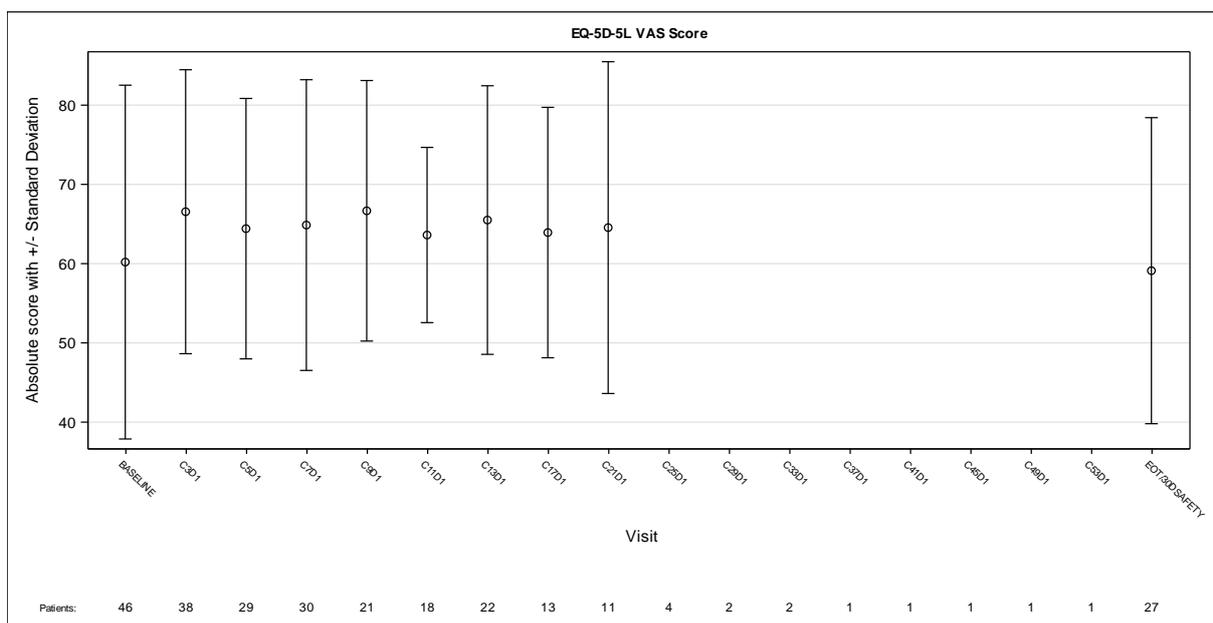


Abbildung 22: Mittlere Werte im Studienverlauf der EQ-5D VAS in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.

4.3.2.3.3.7 Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung von Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VISION	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes, validiertes Instrument zur Erfassung der krankheitsbezogenen Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen (Items) aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion sowie einen allgemeinen Gesundheitszustand / globale Lebensqualität. Außerdem werden Fatigue (Erschöpfung), Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen in drei Symptomskalen erhoben. Fünf Einzelitems erfassen zusätzliche Symptome (Dyspnoe (Atemnot), Schlafstörungen, Diarrhoe, Appetitverlust und Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung).</p> <p>Die Fragen zur Lebensqualität werden auf unterschiedlichen Skalen abgebildet. Der globalen Gesundheitsstatus wird über 2 Fragen mit einem Wertebereich jeweils von 1 bis 7 (1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet) erfasst. Die Funktionsskalen werden in verschiedenen Domänen aus mehreren Fragen erhoben: physische Funktion (5 Fragen), Rollenfunktion (2 Fragen), emotionale Funktion (4 Fragen), kognitive Funktion (2 Fragen) und soziale Funktion (2 Fragen). Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet (1 = überhaupt nicht bis 4 = sehr) von den Patienten selbst bewertet. Für die Auswertung der Symptomskalen werden die Werte auf eine lineare Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte zum globalen Gesundheitsstatus und auf den Funktionsskalen eine größere Lebensqualität bzw. eine bessere Funktion anzeigen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wird zu Studienbeginn (Baseline bzw. Screening) sowie alle 6 Wochen (ab Behandlungszyklus 3 jeweils am ersten Tag jedes zweiten 21-tägigen Behandlungszyklus), zu Behandlungsende (innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Studienmedikation), zum Safety Follow-up (an Tag 30 ± 3 Tage nach der letzten Studienmedikation) und zu den Follow-up-Visiten (bei Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben und bei denen der Abbruchgrund nicht die Progression der Erkrankung war, alle 6 Wochen, nach 9 Monaten alle 12 Wochen) jeweils am ersten Zyklustag vor dem Kontakt zum Prüfartz und allen anderen Studienmaßnahmen erhoben.</p> <p>Zur Darstellung der Fragen zur Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 werden für den globalen Gesundheitsstatus die beschriebenen statistischen Analysen durchgeführt und dargestellt.</p> <p><u>Statistische Analyse:</u></p> <p>Die Analyse zu den Symptomskalen erfolgt auf der ITT-Population. Zur Auswertung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde ein lineares gemischtes Modell (MMRM) herangezogen. Als Kovariate umfasst das Modell die jeweiligen Baseline-Werte sowie „Zeit“ (Anzahl der Tage von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt als stetige Variable) als auch die Interaktion dieser beiden Werte. Die Regressionskonstante (Intercept) sowie die „Zeit“ werden als zufällige Effekte betrachtet. Es wird der LS-Mean Schätzer der durchschnittlichen Veränderung über die Erhebungsdauer hinweg mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt. Anhand eines t-Tests wurde untersucht, ob sich die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant von Null unterscheidet; der p-Wert des Tests wird dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf zu jedem Erhebungszeitpunkt anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung, wenn zu dem Erhebungszeitpunkt Werte für mehr als 10 Patienten vorliegen.</p> <p>Weiterhin wird die Rücklaufquote des Fragebogens betrachtet. Die Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt ist definiert als der Anteil der Patienten, für den der EORTC QLQ-C30</p>

<p>verfügbar ist, bezogen auf die Anzahl der Patienten, bei denen eine Visite zum jeweiligen Zeitpunkt erwartet ist.</p> <p>Ergänzend werden zu den erhobenen Skalen (globaler Gesundheitsstatus, Funktionsskalen) zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Ausgangswerte und die jeweiligen Werte zu den Erhebungszeitpunkten deskriptiv betrachtet und die Mittelwerte sowie die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Erhebungszeitpunkt tabellarisch und die Mittelwerte und Standardabweichungen im Studienverlauf grafisch dargestellt (siehe Anhang 4-G).</p>
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISION	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wird verzichtet.</p> <p>ITT: Intention to Treat</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie VISION um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Beobachtungsdauer für den EORTC QLQ-C30 sowie die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59 (Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, Abschnitt 4.3.2.3.3.4) dargestellt.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitszustand (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95 %-KI] ^c ; p-Wert
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitszustand				
Gesamt	76	55,7 (23,6) 5,3 [1,6; 9,1]; p = 0,0060	39	55,6 (25,1) 6,6 [1,7; 11,5]; p = 0,0099
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.</p> <p>b: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn über alle Erhebungszeitpunkte</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; N: Anzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SD: Standardabweichung</p>				

In der Studie VISION zeigen sich anhand der Auswertung der Veränderung des globalen Gesundheitsstatus anhand des EORTC QLQ-C30 gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten signifikante und für Patienten relevante Verbesserungen der Lebensqualität der Patienten. Über alle Erhebungszeitpunkte hinweg zeigt die Analyse eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung von 5,3 Punkten (95 %-KI: [1,6; 9,1]; p = 0,0060) bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung, bei Patienten in der Drittlinienbehandlung liegt die geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung bei 6,6 Punkten (95 %-KI: [1,7; 11,5], p = 0,0099), womit sich in beiden Populationen eine statistisch signifikante und für Patienten relevante Verbesserung der Lebensqualität zeigt.

In den folgenden Grafiken zu den mittleren Werten im Studienverlauf wird für jede Visite mit mehr als 10 Patienten der durchschnittliche Score und die Standardabweichung dargestellt.

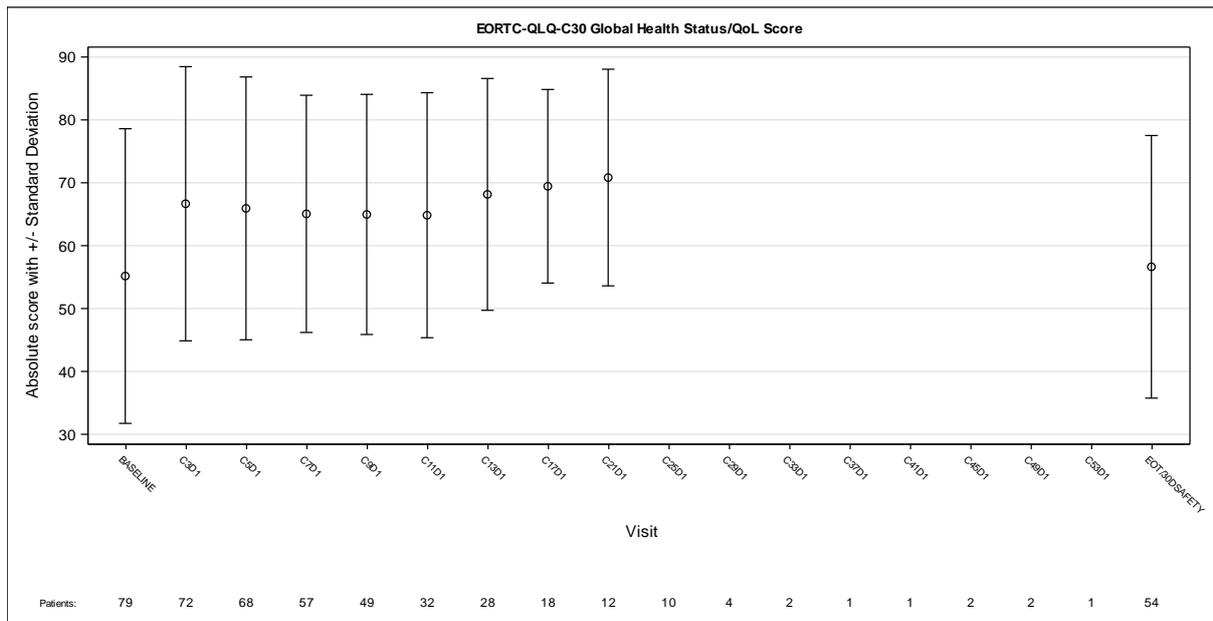


Abbildung 23: Mittlere Werte im Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus anhand des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der Patienten in der Zweitlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.

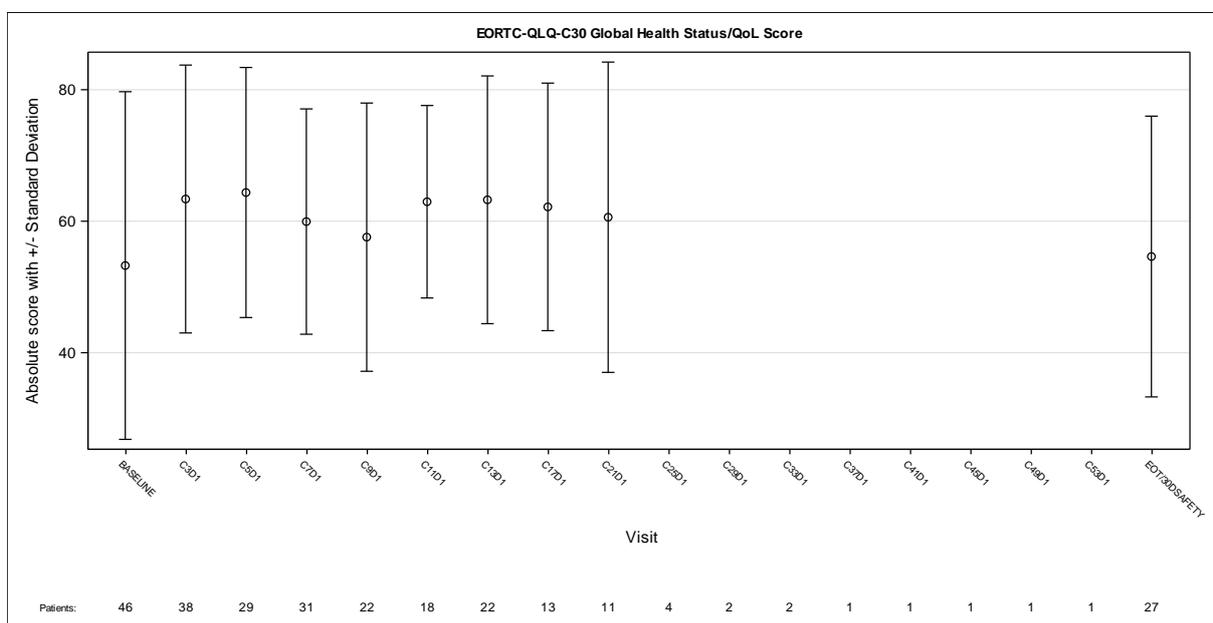


Abbildung 24: Mittlere Werte im Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus anhand des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der Patienten in der Drittlinienbehandlung (Studie VISION, ITT-Population). Es werden nur Zeitpunkte dargestellt, zu denen für mehr als 10 Patienten Werte vorliegen.

4.3.2.3.3.8 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VISION	<p>UE wurden gemäß MedDRA Version 23.0 kodiert und der Schweregrad gemäß CTCAE Version 4 bewertet.</p> <p>Als UE wurden jegliche Ereignisse betrachtet, die während der Behandlungsphase (definiert als Beginn der Studienbehandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis oder bis Start einer neuen Krebstherapie minus 1 Tag, je nachdem, was zuerst eintrat) auftraten oder sich verschlechterten. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden im Studienprotokoll nicht präspezifiziert.</p> <p>Folgende UE werden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten <ul style="list-style-type: none"> ○ UE insgesamt ○ Schwerwiegende UE ○ Zum Therapieabbruch führende UE ○ Schwere UE^a ○ Nicht schwere UE^b <p>Als supportive Analysen werden Häufigkeitstabellen zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten von <ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ Schwerwiegende UE ○ Zum Therapieabbruch führende UE ○ Schwere UE <p>jeweils unter Ausschluss der Ereignisse, die als erkrankungsbezogene UE den folgenden PT zugeordnet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Progression einer Erkrankung ○ Tumorschmerzen ○ Krebschmerzen ○ Bösartiger Pleuraerguss ○ Wirbelsäulenmetastasen ○ Progression einer Neubildung ○ Tumor-bedingtes Fieber <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse der Analysen der UE nach SOC/PT entsprechend folgenden Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ SOC/PT für häufige UE, die bei ≥ 10 % der Patienten oder ≥ 10 Patienten aufgetreten sind ○ SOC/PT für häufige schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten oder ≥ 10 Patienten aufgetreten sind ○ SOC/PT für häufige schwerwiegende UE, die bei ≥ 5 % der Patienten oder ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind ○ SOC/PT für UE, die zum Therapieabbruch führten <p>Die Ergebnisse der UE nach SOC und PT sind in Anhang 4-G zu finden.</p> <p><u>Statistische Analyse</u></p> <p>Es werden Häufigkeitstabellen der UE basierend auf dem Safety Analysis Set, d. h. für alle Patienten, die mindestens eine Dosis Tepotinib erhalten hatten, dargestellt. Patienten, bei denen</p>

ein UE während der Behandlungsphase mehr als einmal aufgetreten ist, werden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt.
a: CTCAE-Grad ≥ 3 b: CTCAE-Grad ≤ 2 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISION	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wird verzichtet. ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie VISION um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-80: Beobachtungsdauer für Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, Safety-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 89	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Beobachtungsdauer (Monate)		
n (fehlende)	89 (0)	54 (0)
Mittelwert (SD)	9,4 (7,60)	9,1 (7,27)
Median	7,3	6,5
Min; Max	1,0; 51,6	1,4; 38,3
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, Safety-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 89	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Gesamtraten		
UE insgesamt, n (%)	88 (98,9)	53 (98,1)
Schwerwiegende UE, n (%)	41 (46,1)	24 (44,4)
UE, die zum Tod führten, n (%)	8 (9,0)	6 (11,1)
Zum Therapieabbruch führende UE, n (%)	23 (25,8)	8 (14,8)
Schwere UE ^b , n (%)	47 (52,8)	33 (61,1)
Nicht schwere UE ^c , n (%)	88 (98,9)	52 (96,3)
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. b: CTCAE-Grad ≥ 3 c: CTCAE-Grad ≤ 2 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Bei einer Beobachtungsdauer von 9,4 Monaten im Mittel und 7,3 Monaten im Median in der Zweitlinienbehandlung trat bei 98,9 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis, welches der Kategorie schwerwiegend angehört, hatten 46,1 % der Patienten, mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 trat bei 52,8 % der Patienten auf. Bei 25,8 % der Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis auf, welches zum Abbruch der Therapie führte.

Die Patienten in der Drittlinienbehandlung wurden im Mittel über 9,1 Monate und über 6,5 Monate im Median beobachtet. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis trat bei 98,1 % der Patienten auf, 44,4 % der Patienten hatten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Ein schweres unerwünschtes Ereignis trat bei 61,1 % der Patienten auf. Bei 14,8 % der Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis auf, welches zum Therapieabbruch führte.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) ohne Berücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, Safety-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 89	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Gesamtraten		
UE insgesamt, n (%)	88 (98,9)	53 (98,1)
Schwerwiegende UE, n (%)	38 (42,7)	21 (38,9)
Zum Therapieabbruch führende UE, n (%)	21 (23,6)	8 (14,8)
Schwere UE ^b , n (%)	46 (51,7)	32 (59,3)
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. b: CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse ohne Berücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen sind weitgehend vergleichbar zu den Ergebnissen der Gesamtraten, bei denen die erkrankungsbezogenen Ereignisse mit einbezogen wurden.

4.3.2.3.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Eine Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren anhand von Interaktionstests ist bei nicht-kontrollierten Studien nicht möglich.

Die dargestellten Subgruppen, die im Folgenden für die relevanten Analysen der Endpunkte aus den Abschnitten 4.3.2.3.3.1 bis 4.3.2.3.3.8 dargestellt sind, werden im Zusammenhang mit der Indikation fortgeschrittenes NSCLC und dem Wirkstoff Tepotinib im Rahmen der Nutzenbewertung als bedeutsam erachtet. In seiner finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (2020-B-256) bestätigte der G-BA diese Subgruppen als sinnvoll [3]. Subgruppenanalysen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse werden, den Modulvorgaben entsprechend, für die Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender

unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse sowie zum Therapieabbruch führender unerwünschter Ereignisse durchgeführt. In Tabelle 4-83 ist die Übersicht der im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-83: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Geschlecht	Alter	Geografische Region	Abstammung	ECOG PS	Hirnmetastasen zur Baseline	Histologische Klassifikation	Raucherstatus
Gesamtüberleben							
●	●	●	●	●	●	●	●
Progressionsfreies Überleben							
●	●	●	●	●	●	●	●
Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Appetitverlust)							
○	○	○	○	○	○	○	○
Symptomatik anhand EORTC QLQ-LC13 (Husten, Dyspnoe, Bluthusten, Brustschmerz)							
○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS							
○	○	○	○	○	○	○	○
Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30							
○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten^a)							
○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Es werden Subgruppenanalysen zu den Gesamtraten der UE, der schwerwiegenden UE, der zum Therapieabbruch führenden UE und der schweren UE durchgeführt.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>							

In den Abschnitten 4.3.2.3.3.9.1 bis 4.3.2.3.3.9.7 werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen tabellarisch dargestellt, sofern die Ausprägung der jeweiligen Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst.

4.3.2.3.3.9.1 Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88		Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54	
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] ^b in Monaten	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] ^b in Monaten
Gesamtüberleben^c				
Geschlecht				
Männlich	18/45 (40,0)	22,3 [14,3; 34,3]	12/24 (50,0)	17,1 [6,4; 27,2]
Weiblich	16/43 (37,2)	19,7 [15,0; 24,9]	12/30 (40,0)	19,8 [12,1; NE]
Alter				
< 75 Jahre	20/57 (35,1)	22,3 [15,6; 26,8]	14/35 (40,0)	15,2 [12,0; NE]
≥ 75 Jahre	14/31 (45,2)	19,9 [9,7; 34,3]	10/19 (52,6)	19,8 [6,4; 27,2]
Region				
Nordamerika	7/18 (38,9)	34,3 [9,7; 34,3]	6/11 (54,5)	21,0 [12,8; NE]
Europa	20/38 (52,6)	19,7 [9,5; 24,9]	11/24 (45,8)	16,1 [5,9; NE]
Asien	7/32 (21,9)	20,4 [19,9; NE]	7/19 (36,8)	NE [7,6; NE]
Abstammung^d				
Weiß	24/49 (49,0)	19,7 [10,9; 22,3]	15/30 (50,0)	17,1 [12,0; 27,2]
Asiatisch	10/34 (29,4)	20,4 [14,3; 26,8]	7/19 (36,8)	NE [7,6; NE]
Andere	–	–	–	–
ECOG PS				
0	5/22 (22,7)	24,9 [20,4; 24,9]	4/13 (30,8)	27,2 [7,6; 27,2]
1	29/66 (43,9)	19,7 [15,0; 22,3]	20/41 (48,8)	15,2 [7,9; 21,0]

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88		Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54	
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] ^b in Monaten	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] ^b in Monaten
Hirnmetastasen zur Baseline				
Ja	3/14 (21,4)	NE [9,5; NE]	–	
Nein	31/74 (41,9)	20,0 [15,6; 24,9]	21/50 (42,0)	19,8 [12,8; NE]
Histologie^d				
Adenokarzinom	30/70 (42,9)	20,0 [15,6; 24,9]	20/46 (43,5)	19,8 [12,1; NE]
Plattenepithel- karzinom	–	–	–	
Andere	–	–	–	
Raucherstatus^d				
Raucher	12/33 (36,4)	20,4 [15,8; 34,3]	10/24 (41,7)	12,8 [5,9; NE]
Nichtraucher	18/49 (36,7)	17,0 [14,3; 24,9]	11/27 (40,7)	19,8 [12,3; NE]
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.</p> <p>b: Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>c: Es werden nur Ergebnisse für Subgruppen dargestellt, deren Ausprägung mindestens 10 Patienten umfasst.</p> <p>d: Für Patienten mit fehlenden Werten in den jeweiligen Subgruppen (siehe Tabelle 4-36) werden keine Subgruppeneanalysen dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten beträgt in diesen Subgruppen jeweils weniger als 10.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NE: Nicht erreicht/nicht errechenbar</p>				

4.3.2.3.3.9.2 Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Progressionsfreies Überleben (IRC-Bewertung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88		Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54	
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] ^b in Monaten	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] ^b in Monaten
Progressionsfreies Überleben (IRC-Bewertung)^c				
Geschlecht				
Männlich	22/45 (48,9)	11,0 [6,4; NE]	15/24 (62,5)	11,0 [2,8; 13,8]
Weiblich	23/43 (53,5)	8,9 [6,9; 16,8]	11/30 (36,7)	12,1 [6,9; 23,5]
Alter				
< 75 Jahre	31/57 (54,4)	8,2 [6,7; 11,1]	16/35 (45,7)	11,2 [5,6; 23,5]
≥ 75 Jahre	14/31 (45,2)	13,7 [6,9; 19,9]	10/19 (52,6)	11,0 [3,4; NE]
Region				
Nordamerika	9/18 (50,0)	10,9 [5,5; NE]	6/11 (54,5)	11,0 [1,4; NE]
Europa	22/38 (57,9)	8,9 [6,7; 13,7]	10/24 (41,7)	11,2 [5,7; 23,5]
Asien	14/32 (43,8)	11,0 [6,8; 19,9]	10/19 (52,6)	12,1 [2,8; NE]
Abstammung^d				
Weiß	26/49 (53,1)	8,9 [6,9; 13,7]	15/30 (50,0)	11,0 [5,7; 17,1]
Asiatisch	16/34 (47,1)	11,0 [5,5; 19,9]	10/19 (52,6)	12,1 [2,8; NE]
Andere	–		–	
ECOG PS				
0	8/22 (36,4)	NE [6,7; NE]	5/13 (38,5)	NE [2,9; NE]

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 88		Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54	
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] ^b in Monaten	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] ^b in Monaten
1	37/66 (56,1)	8,9 [6,9; 12,4]	21/41 (51,2)	11,0 [5,6; 13,8]
Hirnmetastasen zur Baseline				
Ja	6/14 (42,9)	9,5 [5,5; NE]	–	
Nein	39/74 (52,7)	8,9 [6,9; 13,7]	24/50 (48,0)	11,0 [5,7; 17,1]
Histologie^d				
Adenokarzinom	37/70 (52,9)	9,5 [6,9; 13,7]	23/46 (50,0)	11,2 [5,7; 17,1]
Plattenepithel- karzinom	–		–	
Andere	–		–	
Raucherstatus^d				
Raucher	17/33 (51,5)	8,9 [6,4; NE]	13/24 (54,2)	11,0 [3,0; 12,7]
Nichtraucher	24/49 (49,0)	8,9 [6,9; 13,7]	10/27 (37,0)	13,8 [6,9; NE]
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.</p> <p>b: Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>c: Es werden nur Ergebnisse für Subgruppen dargestellt, deren Ausprägung mindestens 10 Patienten umfasst.</p> <p>d: Für Patienten mit fehlenden Werten in den jeweiligen Subgruppen (siehe Tabelle 4-36) werden keine Subgruppeneanalysen dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten beträgt in diesen Subgruppen jeweils weniger als 10.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NE: Nicht erreicht/nicht erchenbar</p>				

4.3.2.3.3.9.3 Subgruppenergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Fatigue anhand des EORTC QLQ-C30 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
Fatigue anhand des EORTC QLQ-C30^d				
Geschlecht				
Männlich	39	35,0 (25,9) 4,0 [-2,5; 10,5]; p = 0,2232	15	30,4 (24,3) 2,0 [-10,3; 14,4]; p = 0,7173
Weiblich	37	42,0 (26,3) -1,8 [-8,7; 5,0]; p = 0,5932	24	45,8 (23,9) -7,6 [-15,3; 0,2]; p = 0,0544
Alter				
< 75 Jahre	50	37,6 (25,6) -0,5 [-5,6; 4,6]; p = 0,8376	28	39,7 (26,4) -3,8 [-11,7; 4,0]; p = 0,3173
≥ 75 Jahre	26	40,2 (27,8) 2,8 [-6,7; 12,4]; p = 0,5456	11	40,4 (21,8) -3,2 [-13,9; 7,5]; p = 0,5091
Region				
Nordamerika	14	27,8 (21,2) 1,6 [-11,4; 14,7]; p = 0,7723	5	–
Europa	32	45,5 (27,8) -3,8 [-11,0; 3,4]; p = 0,2907	18	40,1 (23,5) -4,3 [-13,3; 4,6]; p = 0,3136
Asien	30	35,9 (25,0) 4,9 [-3,0; 12,9]; p = 0,2164	16	41,0 (27,4) -2,5 [-17,7; 12,7]; p = 0,7161
Abstammung				
Weiß	41	40,7 (28,7) 0,1 [-5,4; 5,7]; p = 0,9647	21	39,7 (24,7) -5,8 [-14,1; 2,5]; p = 0,1583
Asiatisch	32	34,7 (22,0) 3,8 [-4,1; 11,7]; p = 0,3336	16	41,0 (27,4) -2,5 [-17,7; 12,7]; p = 0,7161
Andere	3	–	2	–
ECOG PS				
0	17	31,4 (19,3) -4,9 [-11,8; 2,0]; p = 0,1478	11	29,3 (22,9) 0,9 [-5,4; 7,1]; p = 0,7589
1	59	40,5 (27,7) 3,6 [-2,0; 9,1]; p = 0,2030	28	44,0 (24,8) -5,1 [-13,5; 3,3]; p = 0,2183
Hirnmetastasen zur Baseline				
Ja	13	40,2 (26,7) -1,7 [-14,4; 11,0]; p = 0,7558	3	–

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
Nein	63	38,1 (26,3) 2,2 [-3,0; 7,5]; p = 0,3970	36	39,2 (25,7) -2,9 [-9,2; 3,5]; p = 0,3652
Histologie^e				
Adenokarzinom	60	40,9 (26,3) 0,8 [-4,6; 6,3]; p = 0,7610	34	42,8 (24,9) -5,4 [-12,1; 1,3]; p = 0,1076
Plattenepithelkarzinom	8	–	3	–
Andere	7	–	2	–
Raucherstatus^e				
Raucher	28	31,0 (23,9) 5,8 [0,1; 11,5]; p = 0,0470	15	34,1 (23,6) -1,4 [-12,2; 9,4]; p = 0,7885
Nichtraucher	42	44,7 (27,2) -3,7 [-11,2; 3,7]; p = 0,3154	22	42,9 (26,6) -5,9 [-13,5; 1,7]; p = 0,1163
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.</p> <p>b: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn.</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn über alle Erhebungszeitpunkte. Wird aufgrund fehlender Konvergenz des statistischen Modells kein Ergebnis erhalten, so wird dieses als NE angegeben.</p> <p>d: Es werden nur Ergebnisse für Subgruppen dargestellt, deren Ausprägung mindestens 10 Patienten umfasst.</p> <p>e: Für Patienten mit fehlenden Werten in den jeweiligen Subgruppen (siehe Tabelle 4-36) werden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten beträgt in diesen Subgruppen jeweils weniger als 10.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; NE: Nicht erreicht/nicht errechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SD: Standardabweichung</p>				

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Appetitverlust anhand des EORTC QLQ-C30 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
Appetitverlust anhand des EORTC QLQ-C30^d				
Geschlecht				
Männlich	39	23,9 (30,5) -6,1 [-14,0; 1,8]; p = 0,1248	15	15,6 (30,5) 4,5 [-7,1; 16,2]; p = 0,3612
Weiblich	37	36,9 (39,9) -6,9 [-15,3; 1,6]; p = 0,1094	24	30,6 (35,3) NE

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
Alter				
< 75 Jahre	50	32,7 (36,6) -8,2 [-14,5; -2,0]; p = 0,0112	28	28,6 (34,8) -5,9 [-13,5; 1,6]; p = 0,1120
≥ 75 Jahre	26	25,6 (34,4) -0,7 [-12,9; 11,5]; p = 0,9092	11	15,2 (31,1) 5,0 [-4,5; 14,6]; p = 0,2606
Region				
Nordamerika	14	21,4 (31,0) -6,2 [-17,8; 5,5]; p = 0,2608	5	–
Europa	32	37,5 (39,5) -17,4 [-25,8; -9,0]; p = 0,0002	18	24,1 (35,8) -4,0 [-12,7; 4,7]; p = 0,3277
Asien	30	26,7 (33,2) 6,4 [-2,8; 15,7]; p = 0,1652	16	29,2 (34,2) -6,4 [-16,1; 3,2]; p = 0,1683
Abstammung				
Weiß	41	30,9 (38,3) -8,6 [-15,1; -2,0]; p = 0,0122	21	23,8 (35,2) -0,2 [-7,3; 7,0]; p = 0,9627
Asiatisch	32	29,2 (31,4) 2,4 [-6,6; 11,3]; p = 0,5941	16	29,2 (34,2) -6,4 [-16,1; 3,2]; p = 0,1683
Andere	3	–	2	–
ECOG PS				
0	17	31,4 (41,6) -12,7 [-21,5; -3,8]; p = 0,0088	11	15,2 (31,1) -0,8 [-9,8; 8,3]; p = 0,8423
1	59	29,9 (34,3) -3,8 [-10,3; 2,7]; p = 0,2496	28	28,6 (34,8) -2,0 [-8,8; 4,7]; p = 0,5386
Hirnmetastasen zur Baseline				
Ja	13	33,3 (36,0) -19,3 [-27,9; -10,7]; p = 0,0005	3	–
Nein	63	29,6 (36,0) -3,5 [-10,1; 3,1]; p = 0,2913	36	25,9 (34,8) -1,3 [-6,5; 3,8]; p = 0,5942
Histologie^e				
Adenokarzinom	60	30,6 (36,5) -6,6 [-12,9; -0,3]; p = 0,0403	34	25,5 (32,9) -3,1 [-8,4; 2,3]; p = 0,2478
Plattenepithelkarzinom	8	–	3	–
Andere	7	–	2	–
Raucherstatus^e				
Raucher	28	23,8 (33,8) 2,5 [-6,1; 11,2]; p = 0,5497	15	15,6 (24,8) -4,0 [-13,9; 6,0]; p = 0,3611
Nichtraucher	42	35,7 (37,8) -15,3 [-23,8; -6,9]; p = 0,0009	22	31,8 (39,1) -3,9 [-10,3; 2,4]; p = 0,2066

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.</p> <p>b: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn.</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn über alle Erhebungszeitpunkte. Wird aufgrund fehlender Konvergenz des statistischen Modells kein Ergebnis erhalten, so wird dieses als NE angegeben.</p> <p>d: Es werden nur Ergebnisse für Subgruppen dargestellt, deren Ausprägung mindestens 10 Patienten umfasst.</p> <p>e: Für Patienten mit fehlenden Werten in den jeweiligen Subgruppen (siehe Tabelle 4-36) werden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten beträgt in diesen Subgruppen jeweils weniger als 10.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; NE: Nicht erreicht/nicht errechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SD: Standardabweichung</p>				

4.3.2.3.3.9.4 Subgruppenergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Husten anhand des EORTC QLQ-LC13 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
Husten anhand des EORTC QLQ-LC13^d				
Geschlecht				
Männlich	39	29,1 (29,8) -1,2 [-6,7; 4,2]; p = 0,6474	15	15,6 (17,2) -5,0 [-15,0; 5,1]; p = 0,3033
Weiblich	37	43,2 (29,3) -19,7 [-25,1; -14,4]; p < 0,0001	24	27,8 (27,2) -15,0 [-22,4; -7,6]; p = 0,0005
Alter				
< 75 Jahre	50	38,7 (31,1) -12,8 [-17,4; -8,3]; p < 0,0001	28	23,8 (27,0) -16,3 [-24,0; -8,6]; p = 0,0002
≥ 75 Jahre	26	30,8 (28,2) -4,9 [-13,0; 3,2]; p = 0,2158	11	21,2 (16,8) -0,0 [-9,0; 8,9]; p = 0,9905
Region				
Nordamerika	14	31,0 (24,3) -3,3 [-13,2; 6,5]; p = 0,4693	5	–

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
Europa	32	41,7 (35,9) -14,4 [-22,9; -5,9]; p = 0,0018	18	22,2 (30,2) -13,9 [-22,8; -4,9]; p = 0,0051
Asien	30	32,2 (25,5) -6,9 [-11,9; -1,9]; p = 0,0089	16	25,0 (19,2) -11,6 [-21,6; -1,5]; p = 0,0276
Abstammung				
Weiß	41	40,7 (32,1) -13,7 [-20,8; -6,7]; p = 0,0004	21	20,6 (28,8) -10,6 [-18,1; -3,1]; p = 0,0088
Asiatisch	32	33,3 (26,8) -6,8 [-11,8; -1,8]; p = 0,0096	16	25,0 (19,2) -11,6 [-21,6; -1,5]; p = 0,0276
Andere	3	–	2	–
ECOG PS				
0	17	31,4 (22,0) -9,5 [-15,7; -3,2]; p = 0,0062	11	24,2 (15,6) -10,4 [-19,2; -1,5]; p = 0,0264
1	59	37,3 (32,2) -9,9 [-15,0; -4,8]; p = 0,0003	28	22,6 (27,3) -11,1 [-18,5; -3,6]; p = 0,0053
Hirnmetastasen zur Baseline				
Ja	13	38,5 (26,7) -12,1 [-21,3; -3,0]; p = 0,0147	3	–
Nein	63	35,4 (31,0) -9,1 [-13,7; -4,5]; p = 0,0002	36	22,2 (23,9) -8,1 [-13,7; -2,5]; p = 0,0063
Histologie^e				
Adenokarzinom	60	36,7 (32,3) -10,7 [-15,1; -6,2]; p < 0,0001	34	21,6 (24,5) -9,5 [-15,8; -3,2]; p = 0,0044
Plattenepithelkarzinom	8	–	3	–
Andere	7	–	2	–
Raucherstatus^e				
Raucher	28	34,5 (30,7) -6,9 [-15,5; 1,8]; p = 0,1136	15	24,4 (32,0) -20,2 [-29,4; -11,0]; p = 0,0004
Nichtraucher	42	37,3 (29,6) -12,0 [-16,3; -7,6]; p < 0,0001	22	22,7 (18,9) -7,9 [-14,9; -0,9]; p = 0,0293

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.</p> <p>b: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn.</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn über alle Erhebungszeitpunkte. Wird aufgrund fehlender Konvergenz des statistischen Modells kein Ergebnis erhalten, so wird dieses als NE angegeben.</p> <p>d: Es werden nur Ergebnisse für Subgruppen dargestellt, deren Ausprägung mindestens 10 Patienten umfasst.</p> <p>e: Für Patienten mit fehlenden Werten in den jeweiligen Subgruppen (siehe Tabelle 4-36) werden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten beträgt in diesen Subgruppen jeweils weniger als 10.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; NE: Nicht erreicht/nicht errechenbar; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; SD: Standardabweichung</p>				

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Dyspnoe anhand des EORTC QLQ-LC13 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
Dyspnoe anhand des EORTC QLQ-LC13^d				
Geschlecht				
Männlich	39	23,4 (22,0) 1,0 [-4,6; 6,6]; p = 0,7198	15	25,2 (17,0) -1,2 [-9,2; 6,9]; p = 0,7568
Weiblich	37	27,0 (21,7) -3,2 [-8,1; 1,6]; p = 0,1830	24	31,5 (20,6) -1,8 [-8,5; 5,0]; p = 0,5946
Alter				
< 75 Jahre	50	26,2 (23,2) -2,2 [-6,7; 2,2]; p = 0,3197	28	31,0 (21,0) -4,3 [-10,7; 2,1]; p = 0,1796
≥ 75 Jahre	26	23,1 (19,1) 2,7 [-3,1; 8,6]; p = 0,3460	11	24,2 (13,9) 2,7 [-3,7; 9,1]; p = 0,3600
Region				
Nordamerika	14	15,1 (14,8) 1,9 [-6,0; 9,8]; p = 0,5845	5	–
Europa	32	28,1 (24,4) -1,4 [-8,0; 5,1]; p = 0,6580	18	29,6 (20,2) -1,6 [-9,3; 6,2]; p = 0,6705
Asien	30	26,7 (20,8) -1,5 [-7,0; 3,9]; p = 0,5749	16	30,6 (21,7) -3,9 [-11,9; 4,1]; p = 0,3132
Abstammung				
Weiß	41	24,9 (23,0) 0,0 [-5,6; 5,7]; p = 0,9860	21	29,1 (18,4) -1,3 [-7,5; 4,8]; p = 0,6534

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
Asiatisch	32	26,4 (20,9) -1,8 [-6,9; 3,2]; p = 0,4604	16	30,6 (21,7) -3,9 [-11,9; 4,1]; p = 0,3132
Andere	3	–	2	–
ECOG PS				
0	17	19,0 (15,1) -4,2 [-11,1; 2,7]; p = 0,2131	11	18,2 (13,4) 4,0 [-4,8; 12,8]; p = 0,3313
1	59	26,9 (23,2) -0,1 [-4,2; 4,0]; p = 0,9702	28	33,3 (19,8) -3,6 [-9,8; 2,5]; p = 0,2377
Hirnmetastasen zur Baseline				
Ja	13	23,9 (19,7) -6,5 [-14,4; 1,3]; p = 0,0853	3	–
Nein	63	25,4 (22,3) 0,4 [-3,6; 4,4]; p = 0,8329	36	29,9 (19,5) -0,9 [-5,5; 3,7]; p = 0,6844
Histologie^e				
Adenokarzinom	60	25,4 (22,9) -1,1 [-5,3; 3,0]; p = 0,5891	34	30,1 (20,4) -1,3 [-6,4; 3,8]; p = 0,6136
Plattenepithelkarzinom	8	–	3	–
Andere	7	–	2	–
Raucherstatus^e				
Raucher	28	21,0 (19,7) 1,7 [-4,4; 7,7]; p = 0,5743	15	28,9 (22,1) -4,2 [-12,0; 3,5]; p = 0,2485
Nichtraucher	42	27,5 (23,2) -3,1 [-7,9; 1,8]; p = 0,2041	22	29,3 (18,6) -1,3 [-7,9; 5,2]; p = 0,6748
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.</p> <p>b: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn.</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn über alle Erhebungszeitpunkte. Wird aufgrund fehlender Konvergenz des statistischen Modells kein Ergebnis erhalten, so wird dieses als NE angegeben.</p> <p>d: Es werden nur Ergebnisse für Subgruppen dargestellt, deren Ausprägung mindestens 10 Patienten umfasst.</p> <p>e: Für Patienten mit fehlenden Werten in den jeweiligen Subgruppen (siehe Tabelle 4-36) werden keine Subgruppeneanalysen dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten beträgt in diesen Subgruppen jeweils weniger als 10.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; NE: Nicht erreicht/nicht errechenbar; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; SD: Standardabweichung</p>				

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Bluthusten anhand des EORTC QLQ-LC13 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
Bluthusten anhand des EORTC QLQ-LC13^d				
Geschlecht				
Männlich	39	5,1 (14,4) -0,5 [-7,0; 5,9]; p = 0,8405	15	0,0 (0,0) 2,5 [-1,8; 6,7]; p = 0,2308
Weiblich	37	5,4 (14,7) -3,7 [-5,5; -1,9]; p = 0,0006	24	6,9 (21,9) NE
Alter				
< 75 Jahre	50	5,3 (14,1) -2,8 [-4,8; -0,9]; p = 0,0059	28	4,8 (19,7) -9,0 [-9,5; -8,5]; p < 0,0001
≥ 75 Jahre	26	5,1 (15,5) NE	11	3,0 (10,1) -1,8 [-5,4; 1,8]; p = 0,2954
Region				
Nordamerika	14	0,0 (0,0) NE	5	–
Europa	32	7,3 (16,4) -3,2 [-21,1; 14,7]; p = 0,7049	18	5,6 (23,6) NE
Asien	30	5,6 (15,4) -2,1 [-5,3; 1,1]; p = 0,1969	16	4,2 (11,4) -5,1 [-5,9; -4,3]; p < 0,0001
Abstammung				
Weiß	41	4,9 (14,1) NE	21	4,8 (21,8) -9,3 [-11,9; -6,8]; p < 0,0001
Asiatisch	32	6,2 (15,7) -2,9 [-5,8; 0,1]; p = 0,0568	16	4,2 (11,4) -5,1 [-5,9; -4,3]; p < 0,0001
Andere	3	–	2	–
ECOG PS				
0	17	5,9 (13,1) NE	11	0,0 (0,0) 0,5 [-0,6; 1,6]; p = 0,3253
1	59	5,1 (14,9) -1,4 [-4,7; 1,9]; p = 0,3908	28	6,0 (20,4) -9,4 [-11,2; -7,6]; p < 0,0001
Hirnmetastasen zur Baseline				
Ja	13	0,0 (0,0) NE	3	–
Nein	63	6,3 (15,7) -2,2 [-5,7; 1,3]; p = 0,1990	36	4,6 (18,1) -6,7 [-8,2; -5,3]; p < 0,0001
Histologie^e				
Adenokarzinom	60	4,4 (13,0) -1,8 [-4,3; 0,7]; p = 0,1567	34	4,9 (18,6) -7,8 [-8,2; -7,5]; p < 0,0001

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
Plattenepithelkarzinom	8	–	3	–
Andere	7	–	2	–
Raucherstatus^e				
Raucher	28	7,1 (16,6) -3,8 [-8,6; 1,0]; p = 0,0724	15	6,7 (25,8) -14,5 [-18,7; -10,3]; p < 0,0001
Nichtraucher	42	4,0 (13,2) -1,6 [-4,3; 1,2]; p = 0,2543	22	3,0 (9,8) -3,4 [-3,9; -2,8]; p < 0,0001
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.</p> <p>b: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn.</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn über alle Erhebungszeitpunkte. Wird aufgrund fehlender Konvergenz des statistischen Modells kein Ergebnis erhalten, so wird dieses als NE angegeben.</p> <p>d: Es werden nur Ergebnisse für Subgruppen dargestellt, deren Ausprägung mindestens 10 Patienten umfasst.</p> <p>e: Für Patienten mit fehlenden Werten in den jeweiligen Subgruppen (siehe Tabelle 4-36) werden keine Subgruppeneanalysen dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten beträgt in diesen Subgruppen jeweils weniger als 10.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; NE: Nicht erreicht/nicht errechenbar; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; SD: Standardabweichung</p>				

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Brustschmerz anhand des EORTC QLQ-LC13 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
Brustschmerz anhand des EORTC QLQ-LC13^d				
Geschlecht				
Männlich	39	18,8 (29,4) -0,5 [-4,9; 3,9]; p = 0,8134	15	20,0 (21,1) NE
Weiblich	37	25,2 (30,8) -11,5 [-17,9; -5,0]; p = 0,0014	24	23,6 (28,6) -6,8 [-13,4; -0,2]; p = 0,0436
Alter				
< 75 Jahre	50	22,0 (29,1) -4,6 [-9,8; 0,5]; p = 0,0744	28	23,8 (28,5) -4,5 [-10,7; 1,8]; p = 0,1512
≥ 75 Jahre	26	21,8 (32,6) -6,1 [-14,2; 2,0]; p = 0,1316	11	18,2 (17,4) NE

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
Region				
Nordamerika	14	14,3 (25,2) 2,1 [-7,2; 11,3]; p = 0,6014	5	–
Europa	32	25,0 (31,7) -3,7 [-11,1; 3,7]; p = 0,3092	18	20,4 (25,9) -7,0 [-13,8; -0,3]; p = 0,0432
Asien	30	22,2 (30,7) -10,5 [-14,6; -6,4]; p < 0,0001	16	31,2 (25,7) -10,7 [-18,1; -3,3]; p = 0,0083
Abstammung				
Weiß	41	24,4 (32,5) -5,0 [-10,9; 0,8]; p = 0,0890	21	15,9 (25,0) -3,0 [-7,1; 1,1]; p = 0,1292
Asiatisch	32	20,8 (27,8) -8,7 [-12,8; -4,6]; p = 0,0002	16	31,2 (25,7) -10,7 [-18,1; -3,3]; p = 0,0083
Andere	3	–	2	–
ECOG PS				
0	17	13,7 (23,7) -5,3 [-9,2; -1,5]; p = 0,0125	11	24,2 (30,2) NE
1	59	24,3 (31,5) -5,6 [-10,8; -0,4]; p = 0,0362	28	21,4 (24,4) NE
Hirnmetastasen zur Baseline				
Ja	13	15,4 (22,0) -2,2 [-16,6; 12,3]; p = 0,7389	3	–
Nein	63	23,3 (31,5) -6,0 [-10,1; -1,9]; p = 0,0050	36	24,1 (26,0) -6,6 [-11,6; -1,6]; p = 0,0106
Histologie^e				
Adenokarzinom	60	21,7 (31,2) -4,1 [-8,6; 0,3]; p = 0,0673	34	24,5 (26,3) -8,2 [-13,7; -2,8]; p = 0,0044
Plattenepithelkarzinom	8	–	3	–
Andere	7	–	2	–
Raucherstatus^e				
Raucher	28	19,0 (30,7) -6,1 [-11,4; -0,8]; p = 0,0255	15	15,6 (24,8) 9,0 [-10,1; 28,1]; p = 0,2279
Nichtraucher	42	25,4 (31,1) -10,2 [-14,7; -5,7]; p < 0,0001	22	24,2 (25,6) NE

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.</p> <p>b: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn.</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn über alle Erhebungszeitpunkte. Wird aufgrund fehlender Konvergenz des statistischen Modells kein Ergebnis erhalten, so wird dieses als NE angegeben.</p> <p>d: Es werden nur Ergebnisse für Subgruppen dargestellt, deren Ausprägung mindestens 10 Patienten umfasst.</p> <p>e: Für Patienten mit fehlenden Werten in den jeweiligen Subgruppen (siehe Tabelle 4-36) werden keine Subgruppeneanalysen dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten beträgt in diesen Subgruppen jeweils weniger als 10.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; NE: Nicht erreicht/nicht errechenbar; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; SD: Standardabweichung</p>				

4.3.2.3.3.9.5 Subgruppenergebnisse für EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
EQ-5D VAS^d				
Geschlecht				
Männlich	39	64,2 (22,1) 1,1 [-4,5; 6,8]; p = 0,6845	15	71,5 (18,2) -7,6 [-18,7; 3,4]; p = 0,1461
Weiblich	36	61,1 (20,4) 2,7 [-3,1; 8,5]; p = 0,3444	24	57,2 (21,2) 7,2 [1,3; 13,2]; p = 0,0194
Alter				
< 75 Jahre	50	64,1 (21,0) 3,6 [-0,9; 8,0]; p = 0,1125	28	63,4 (22,3) 0,7 [-5,9; 7,3]; p = 0,8327
≥ 75 Jahre	25	59,8 (21,9) -2,0 [-10,6; 6,5]; p = 0,6253	11	61,0 (18,6) 4,5 [-3,0; 12,0]; p = 0,1886
Region				
Nordamerika	13	76,8 (21,1) 1,4 [-10,5; 13,3]; p = 0,7907	5	–

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
Europa	32	57,0 (19,7) 2,6 [-4,4; 9,6]; p = 0,4594	18	60,9 (19,8) 2,3 [-6,0; 10,7]; p = 0,5470
Asien	30	62,7 (20,7) 2,3 [-2,7; 7,3]; p = 0,3449	16	63,6 (22,2) 0,6 [-7,6; 8,8]; p = 0,8682
Abstammung				
Weiß	40	59,9 (22,2) 2,5 [-2,7; 7,6]; p = 0,3341	21	62,8 (21,5) 3,5 [-4,0; 11,0]; p = 0,3351
Asiatisch	32	64,9 (19,6) 3,2 [-2,1; 8,5]; p = 0,2227	16	63,6 (22,2) 0,6 [-7,6; 8,8]; p = 0,8682
Andere	3	–	2	–
ECOG PS				
0	17	65,8 (15,7) 6,0 [0,3; 11,6]; p = 0,0403	11	71,2 (17,3) -3,1 [-10,7; 4,5]; p = 0,3755
1	58	61,8 (22,6) 0,2 [-4,4; 4,9]; p = 0,9198	28	59,4 (21,8) 3,9 [-2,6; 10,3]; p = 0,2227
Hirnmetastasen zur Baseline				
Ja	13	68,4 (24,8) 0,1 [-7,8; 7,9]; p = 0,9859	3	–
Nein	62	61,5 (20,4) 2,3 [-2,1; 6,7]; p = 0,3043	36	62,4 (20,6) 0,8 [-4,5; 6,0]; p = 0,7585
Histologie^e				
Adenokarzinom	60	60,7 (20,5) 1,8 [-2,7; 6,3]; p = 0,4290	34	61,6 (21,4) 2,2 [-3,2; 7,6]; p = 0,4091
Plattenepithelkarzinom	7	–	3	–
Andere	7	–	2	–
Raucherstatus^e				
Raucher	27	67,4 (21,6) 1,7 [-3,7; 7,2]; p = 0,5061	15	68,1 (24,7) -0,9 [-11,1; 9,4]; p = 0,8479
Nichtraucher	42	59,5 (21,5) 3,5 [-2,6; 9,5]; p = 0,2533	22	59,3 (19,1) 4,9 [-1,2; 11,1]; p = 0,1094

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.				
b: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn.				
c: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn über alle Erhebungszeitpunkte. Wird aufgrund fehlender Konvergenz des statistischen Modells kein Ergebnis erhalten, so wird dieses als NE angegeben.				
d: Es werden nur Ergebnisse für Subgruppen dargestellt, deren Ausprägung mindestens 10 Patienten umfasst.				
e: Für Patienten mit fehlenden Werten in den jeweiligen Subgruppen (siehe Tabelle 4-36) werden keine Subgruppeneanalysen dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten beträgt in diesen Subgruppen jeweils weniger als 10.				
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; NE: Nicht erreicht/nicht errechenbar; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala				

4.3.2.3.3.9.6 Subgruppenergebnisse für Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Globaler Gesundheitszustand anhand des EORTC QLQ-C30 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, ITT-Population)

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
Globaler Gesundheitszustand anhand des EORTC QLQ-C30^d				
Geschlecht				
Männlich	39	56,0 (24,7) 3,9 [-1,7; 9,4]; p = 0,1658	15	66,1 (21,7) -5,8 [-15,9; 4,3]; p = 0,2411
Weiblich	37	55,4 (22,8) 6,5 [0,8; 12,3]; p = 0,0263	24	49,0 (25,2) 14,2 [8,8; 19,6]; p < 0,0001
Alter				
< 75 Jahre	50	55,7 (23,5) 6,1 [0,9; 11,3]; p = 0,0225	28	53,0 (24,0) 9,7 [3,1; 16,4]; p = 0,0065
≥ 75 Jahre	26	55,8 (24,4) -0,2 [-9,8; 9,5]; p = 0,9662	11	62,1 (27,7) 1,3 [-5,3; 7,9]; p = 0,6483
Region				
Nordamerika	14	73,2 (21,5) -2,4 [-10,8; 6,0]; p = 0,5257	5	–

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
Europa	32	51,8 (22,9) NE	18	55,1 (23,9) 7,0 [-0,2; 14,2]; p = 0,0552
Asien	30	51,7 (22,3) 6,9 [1,0; 12,9]; p = 0,0245	16	54,2 (25,5) 5,8 [-2,2; 13,9]; p = 0,1451
Abstammung				
Weiß	41	57,5 (24,9) 3,1 [-2,4; 8,5]; p = 0,2555	21	56,7 (26,3) 7,8 [0,7; 14,9]; p = 0,0341
Asiatisch	32	51,8 (21,6) 8,8 [2,9; 14,7]; p = 0,0048	16	54,2 (25,5) 5,8 [-2,2; 13,9]; p = 0,1451
Andere	3	–	2	–
ECOG PS				
0	17	59,8 (14,5) 10,4 [3,3; 17,5]; p = 0,0076	11	63,6 (19,8) 0,5 [-7,7; 8,8]; p = 0,8910
1	59	54,5 (25,6) NE	28	52,4 (26,5) 9,4 [2,5; 16,3]; p = 0,0106
Hirnmetastasen zur Baseline				
Ja	13	65,4 (22,8) 0,0 [-10,6; 10,6]; p = 0,9992	3	–
Nein	63	53,7 (23,5) 6,0 [1,7; 10,2]; p = 0,0071	36	56,5 (25,2) 5,0 [-0,2; 10,1]; p = 0,0575
Histologie^e				
Adenokarzinom	60	53,2 (22,8) 6,3 [1,9; 10,7]; p = 0,0063	34	53,9 (26,0) 7,8 [2,5; 13,2]; p = 0,0056
Plattenepithelkarzinom	8	–	3	–
Andere	7	–	2	–
Raucherstatus^e				
Raucher	28	59,8 (23,7) 1,7 [-4,9; 8,3]; p = 0,5881	15	60,0 (28,2) 5,1 [-6,5; 16,7]; p = 0,3162
Nichtraucher	42	52,4 (23,6) 9,1 [3,5; 14,6]; p = 0,0021	22	52,3 (24,0) 9,9 [4,6; 15,2]; p = 0,0009

Studie VISION	Patienten in Zweitlinienbehandlung		Patienten in Drittlinienbehandlung ^a	
	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert	N	Baseline Mittelwert (SD) ^b Δ LS-Mean [95%-KI] ^c ; p-Wert
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.</p> <p>b: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn.</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn über alle Erhebungszeitpunkte. Wird aufgrund fehlender Konvergenz des statistischen Modells kein Ergebnis erhalten, so wird dieses als NE angegeben.</p> <p>d: Es werden nur Ergebnisse für Subgruppen dargestellt, deren Ausprägung mindestens 10 Patienten umfasst.</p> <p>e: Für Patienten mit fehlenden Werten in den jeweiligen Subgruppen (siehe Tabelle 4-36) werden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten beträgt in diesen Subgruppen jeweils weniger als 10.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; NE: Nicht erreicht/nicht errechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SD: Standardabweichung</p>				

4.3.2.3.3.9.7 Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Jegliche UE – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, Safety-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 89	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Gesamtraten Jegliche UE^b		
Geschlecht		
Männlich	45/45 (100,0)	23/24 (95,8)
Weiblich	43/44 (97,7)	30/30 (100,0)
Alter		
< 75 Jahre	57/57 (100,0)	34/35 (97,1)
≥ 75 Jahre	31/32 (96,9)	19/19 (100,0)
Region		
Nordamerika	19/19 (100,0)	11/11 (100,0)
Europa	37/38 (97,4)	24/24 (100,0)
Asien	32/32 (100,0)	18/19 (94,7)
Abstammung^c		
Weiß	49/50 (98,0)	30/30 (100,0)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 89	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Asiatisch	34/34 (100,0)	18/19 (94,7)
Andere	–	–
ECOG PS		
0	23/23 (100,0)	13/13 (100,0)
1	65/66 (98,5)	40/41 (97,6)
Hirnmetastasen zur Baseline		
Ja	14/14 (100,0)	–
Nein	74/75 (98,7)	49/50 (98,0)
Histologie^c		
Adenokarzinom	70/70 (100,0)	45/46 (97,8)
Plattenepithelkarzinom	10/10 (100,0)	–
Andere	–	–
Raucherstatus^c		
Raucher	34/34 (100,0)	23/24 (95,8)
Nichtraucher	48/49 (98,0)	27/27 (100,0)
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt. b: Es werden nur Ergebnisse für Subgruppen dargestellt, deren Ausprägung mindestens 10 Patienten umfasst. c: Für Patienten mit fehlenden Werten in den jeweiligen Subgruppen (siehe Tabelle 4-36) werden keine Subgruppeanalysen dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten beträgt in diesen Subgruppen jeweils weniger als 10. ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SUE – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, Safety-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 89	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Gesamtraten SUE^b		
Geschlecht		
Männlich	23/45 (51,1)	12/24 (50,0)
Weiblich	18/44 (40,9)	12/30 (40,0)
Alter		
< 75 Jahre	24/57 (42,1)	15/35 (42,9)
≥ 75 Jahre	17/32 (53,1)	9/19 (47,4)
Region		
Nordamerika	8/19 (42,1)	5/11 (45,5)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 89	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Europa	18/38 (47,4)	11/24 (45,8)
Asien	15/32 (46,9)	8/19 (42,1)
Abstammung^c		
Weiß	22/50 (44,0)	13/30 (43,3)
Asiatisch	16/34 (47,1)	8/19 (42,1)
Andere	–	–
ECOG PS		
0	6/23 (26,1)	5/13 (38,5)
1	35/66 (53,0)	19/41 (46,3)
Hirnmetastasen zur Baseline		
Ja	5/14 (35,7)	–
Nein	36/75 (48,0)	22/50 (44,0)
Histologie^c		
Adenokarzinom	34/70 (48,6)	22/46 (47,8)
Plattenepithelkarzinom	4/10 (40,0)	–
Andere	–	–
Raucherstatus^c		
Raucher	17/34 (50,0)	11/24 (45,8)
Nichtraucher	20/49 (40,8)	10/27 (37,0)
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.</p> <p>b: Es werden nur Ergebnisse für Subgruppen dargestellt, deren Ausprägung mindestens 10 Patienten umfasst.</p> <p>c: Für Patienten mit fehlenden Werten in den jeweiligen Subgruppen (siehe Tabelle 4-36) werden keine Subgruppeneanalysen dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten beträgt in diesen Subgruppen jeweils weniger als 10.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl Patienten; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere UE – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, Safety-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 89	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Gesamtraten Schwere UE^{b,c}		
Geschlecht		
Männlich	23/45 (51,1)	13/24 (54,2)
Weiblich	24/44 (54,5)	20/30 (66,7)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 89	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Alter		
< 75 Jahre	24/57 (42,1)	17/35 (48,6)
≥ 75 Jahre	23/32 (71,9)	16/19 (84,2)
Region		
Nordamerika	9/19 (47,4)	8/11 (72,7)
Europa	22/38 (57,9)	16/24 (66,7)
Asien	16/32 (50,0)	9/19 (47,4)
Abstammung^d		
Weiß	27/50 (54,0)	21/30 (70,0)
Asiatisch	17/34 (50,0)	9/19 (47,4)
Andere	–	–
ECOG PS		
0	7/23 (30,4)	5/13 (38,5)
1	40/66 (60,6)	28/41 (68,3)
Hirnmetastasen zur Baseline		
Ja	6/14 (42,9)	–
Nein	41/75 (54,7)	30/50 (60,0)
Histologie^d		
Adenokarzinom	37/70 (52,9)	28/46 (60,9)
Plattenepithelkarzinom	5/10 (50,0)	–
Andere	–	–
Raucherstatus^d		
Raucher	12/34 (35,3)	16/24 (66,7)
Nichtraucher	29/49 (59,2)	14/27 (51,9)
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.</p> <p>b: CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>c: Es werden nur Ergebnisse für Subgruppen dargestellt, deren Ausprägung mindestens 10 Patienten umfasst.</p> <p>d: Für Patienten mit fehlenden Werten in den jeweiligen Subgruppen (siehe Tabelle 4-36) werden keine Subgruppeanalysen dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten beträgt in diesen Subgruppen jeweils weniger als 10.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VISION, Safety-Population)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 89	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
Gesamtraten UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten^b		
Geschlecht		
Männlich	15/45 (33,3)	3/24 (12,5)
Weiblich	8/44 (18,2)	5/30 (16,7)
Alter		
< 75 Jahre	13/57 (22,8)	5/35 (14,3)
≥ 75 Jahre	10/32 (31,2)	3/19 (15,8)
Region		
Nordamerika	6/19 (31,6)	1/11 (9,1)
Europa	9/38 (23,7)	4/24 (16,7)
Asien	8/32 (25,0)	3/19 (15,8)
Abstammung^c		
Weiß	12/50 (24,0)	5/30 (16,7)
Asiatisch	9/34 (26,5)	3/19 (15,8)
Andere	–	–
ECOG PS		
0	3/23 (13,0)	1/13 (7,7)
1	20/66 (30,3)	7/41 (17,1)
Hirnmetastasen zur Baseline		
Ja	4/14 (28,6)	–
Nein	19/75 (25,3)	7/50 (14,0)
Histologie^c		
Adenokarzinom	21/70 (30,0)	8/46 (17,4)
Plattenepithelkarzinom	0/10 (0,0)	–
Andere	–	–
Raucherstatus^c		
Raucher	6/34 (17,6)	3/24 (12,5)
Nichtraucher	15/49 (30,6)	3/27 (11,1)

Studie VISION	Patienten in der Zweitlinienbehandlung N = 89	Patienten in der Drittlinienbehandlung ^a N = 54
<p>a: Ein Patient in dieser Population wurde bereits in der Viertlinie behandelt.</p> <p>b: Es werden nur Ergebnisse für Subgruppen dargestellt, deren Ausprägung mindestens 10 Patienten umfasst.</p> <p>c: Für Patienten mit fehlenden Werten in den jeweiligen Subgruppen (siehe Tabelle 4-36) werden keine Subgruppeanalysen dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten beträgt in diesen Subgruppen jeweils weniger als 10.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-98: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Registereinträge [Quelle]	Studienberichte [Quelle]	Publikation [Quelle]
VISION	ClinicalTrials.gov [36] EU-CTR [37] ICTRP [38-40]	ja [2, 41]	ja [33-35]
EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform			

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ist die besondere Therapiesituation bei 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 EU und die sich daraus ergebenden Besonderheiten für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen. MET-Exon-14-Skipping-Veränderungen sind sehr selten und nur in etwa 2,7 % aller Patienten mit Lungenkrebs festzustellen [42]. Für Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen stand bis zur Zulassung von Tepotinib keine zielgerichtete Therapie in der EU zur Verfügung. Die Studie VISION stellt die beste verfügbare Evidenz zu Tepotinib im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderung dar.

Die Ergebnisse der Studie VISION sind zur Evaluierung der Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität als aussagekräftig anzusehen. Sie wurde gemäß den Vorgaben von ICH/GCP durchgeführt. Die EMA bestätigte Tepotinib auf Basis der Studie VISION ein positives Nutzen-Risiko-Profil, insbesondere vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs bei einer Erkrankung mit einer seltenen Mutation für die keine weitere zielgerichtete Therapie zugelassen ist.

Im vorliegenden Dossier werden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse dargestellt.

Das Gesamtüberleben ist unbestritten patientenrelevant und kann sowohl verlässlich als auch objektiv erhoben werden. Auch das Progressionsfreie Überleben, welches nach standardisierten Verfahren (RECIST-Kriterien Version 1.1) und durch ein unabhängiges Komitee (IRC) bewertet wurde, ist als objektiv erhoben und patientenrelevant einzustufen. Ergänzend werden das Tumoransprechen anhand der Objektiven Ansprechrate sowie die Dauer des objektiven Ansprechens dargestellt. Die weiteren Endpunkte der Studie wurden entsprechend den Guidelines zur Entwicklung onkologischer Wirkstoffe erhoben [7, 44].

Im Rahmen der Studie VISION wurden Daten zur für die Patienten im Anwendungsgebiet relevanten Symptomatik, dem Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS erhoben. Die Fragebögen waren von den Patienten selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, zu Beginn der Studienvisiten, vor der Durchführung jeglicher anderer Studienuntersuchungen, auszufüllen. Durch diese Vorgehensweise sollte ausgeschlossen werden, dass die Untersuchungsergebnisse oder der aktuelle Krankheitsstatus

einen direkten Einfluss auf die Beantwortung der Fragebögen durch die Patienten hatten. Die verwendete Methodik (MMRM-Analyse) zur Auswertung der erfassten Daten liefert für die Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS aussagekräftige und für die Beurteilung des Zusatznutzens von Tepotinib relevante Ergebnisse.

Unerwünschte Ereignisse stellen patientenrelevante Endpunkte dar und sind für die Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Erfassung der Unerwünschten Ereignisse erfolgte nach internationalem Standard sowie detailliert und kontinuierlich bis zu einer 30-Tage-Follow-up-Visite, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können.

Die Evidenz zu Tepotinib basiert mit der vorliegenden Studie VISION auf der bislang größten klinischen Studie im Anwendungsgebiet zum fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, mit Bedarf an einer systemischen Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie. Die dargestellten Endpunkte wurden valide erhoben, die Darstellung und Operationalisierung entsprechen den Vorgaben der Dossiervorlage des G-BA sowie dem Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG [6].

In der Gesamtbetrachtung ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation und einer Studie, welche die bisher beste klinische und patientenberichtete Evidenz liefert, sowie den erhobenen Daten zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz für den Nachweis eines Zusatznutzens geeignet und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ist das Therapieziel ausschließlich palliativ und beinhaltet die Linderung tumorbedingter Symptome wie Atemnot, Brustschmerzen, (Blut-)Husten und Gewichtsverlust, sowie den Erhalt der Lebensqualität und die Verlängerung der Zeit bis zum Progress sowie des Gesamtüberlebens [10, 11]. Durch die Identifikation aktivierender Treibermutationen und die daraus resultierende Entwicklung zielgerichteter Therapien in Form von selektiven Tyrosinkinase-Inhibitoren konnte in den letzten Jahren für einige dieser Patienten, etwa mit Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR; Epidermal Growth Factor Receptor)-, Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-, C-Ros Oncogene 1 (ROS1)- oder Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase (BRAF) V600-Alterationen, die Überlebenszeit deutlich verlängert werden [10]. Weitere in der Indikation NSCLC relevante Treibermutationen sind Aberrationen des MET-Protoonkogens, welche bisher noch nicht therapeutisch adressiert werden konnten, insbesondere METex14-Skipping-Veränderungen [10]. 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 haben ohne Behandlung mit einer zielgerichteten Therapie eine schlechte Prognose hinsichtlich ihrer Überlebenszeit [45, 46] und sprechen nur schlecht auf für Patienten ohne Treibermutationen etablierte Standardtherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren an [47, 48]. Den medizinischen Bedarf beschreiben die Ergebnisse von zwei nicht-interventionellen Beobachtungsstudien im Anwendungsgebiet (siehe Einordnung der Ergebnisse der Studie VISION anhand von Ergebnissen aus dem Versorgungsalltag im Anwendungsgebiet). Diese zeigen für die betroffenen Patienten ein medianes Progressionsfreies Überleben von nur 4-5 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von nur 8-12 Monaten, d. h. jeder zweite Patient stirbt innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn.

Tepotinib ist ein selektiver MET-Inhibitor und steht als erste in der EU zugelassene zielgerichtete Therapie für Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen zur Verfügung. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers ist zur Beschreibung des medizinischen Nutzens sowie des medizinischen Zusatznutzens vergleichende Evidenz gegenüber der zVT (siehe Abschnitt 4.2.1) zu erbringen. Es liegt jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet keine RCT für Tepotinib vor. Die Ableitung des Zusatznutzens kann somit nur vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs und dem Schweregrad der Erkrankung basierend auf der besten

verfügbaren Evidenz, der einarmigen Zulassungsstudie VISION, erfolgen (siehe Abschnitt 4.5.2). Im Folgenden werden zur Beurteilung des Zusatznutzens von Tepotinib die Ergebnisse der Studie VISION separat für Patienten in der Zweit- bzw. Drittlinienbehandlung dargestellt. In der Studie VISION wurden 59,1 % der Zweitlinien-Patienten mit einer Platinbasierten Chemotherapie ohne Gabe eines Programmed Cell Death 1/Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-1/PD-L1)-Antikörpers vorbehandelt (dieses entspricht der vom G-BA vorgegebenen Teilpopulation B, siehe Abschnitt 4.2.1). Achtzehn (20,5 %) respektive 16 (18,2 %) Patienten wurden mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Mono- bzw. Kombinationstherapie vorbehandelt (dieses entspricht den vom G-BA vorgegebenen Teilpopulationen A und C, siehe Abschnitt 4.2.1). Darüber hinaus erfolgte bei zwei Patienten die Vorbehandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor bzw. wurde die Art der vorherigen Antitumorthherapie nicht zugeordnet. Aufgrund der geringen Patientenzahlen in den Teilpopulationen A und C wird zur Darstellung der Ergebnisse der Studie VISION und zur Ableitung des Zusatznutzens von Tepotinib keine entsprechende Unterteilung der Patienten in der Zweitlinienbehandlung vorgenommen.

Ergebnisse der Studie VISION

In der Studie VISION liegt zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 01.02.2021 das mediane Gesamtüberleben bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung bei 20,0 Monaten (95 %-KI: [15,8; 24,9]) und bei Patienten in der Drittlinienbehandlung bei 17,1 Monaten (95 %-KI: [12,1; 27,2]). Gemäß Kaplan-Meier-Schätzern beträgt die Überlebensrate bei Patienten in der Zweitlinientherapie nach 12 Monaten 74,0 % und nach 18 Monaten noch 60,2 %, bei Patienten in der Drittlinientherapie nach 12 Monaten 68,4 % und nach 18 Monaten noch 48,8 %. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 34 (38,6 %) der Patienten in der Zweitlinienbehandlung verstorben, in der Drittlinie 24 Patienten (44,4 %).

Es zeigt sich, dass mehrfach vorbehandelte Patienten in der Drittlinienbehandlung in einem ähnlichen Maße von der Behandlung mit Tepotinib profitieren, wie Patienten in der Zweitlinienbehandlung, und der gezeigte medizinische Nutzen von Tepotinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht.

Das mediane Progressionsfreie Überleben beträgt zum Zeitpunkt des Datenschnitts in der Studie VISION bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung 8,9 Monate (95 %-KI: [6,9; 13,7]) und bei Patienten in der Drittlinienbehandlung 11,2 Monate (95 %-KI: [6,9; 17,1]). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 45 (51,1 %) der Patienten in der Zweitlinienbehandlung einen Progress, in der Drittlinie waren es 26 Patienten (48,1 %). Auch hier zeigt sich, dass die Patienten in Zweit- und Drittlinienbehandlung in einem ähnlichen Maße von der Behandlung mit Tepotinib profitieren.

Bestätigt wird dies weiterhin durch die in der Studie VISION beobachteten Objektiven Ansprechraten: Für Patienten in der Zweitlinienbehandlung beträgt diese 44,3 % (95 %-KI: [33,7; 55,3]) und für Patienten in der Drittlinienbehandlung 42,6 % (95 %-KI: [29,2; 56,7]). Die mediane Dauer des Ansprechens in der Zweitlinie betrug 12,4 Monate

(95 %-KI: [8,3; NE]). In der Drittlinie lag die mediane Dauer des Ansprechens bei 10,1 Monaten (95 %-KI: [6,9; 19,4]).

Die für die Patienten sehr belastenden Symptome (Blut-)Husten, Brustschmerz, Dyspnoe, Fatigue und Appetitverlust wurden in der Studie VISION anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens sowie der zugehörigen lungenkrebspezifischen Erweiterung EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die Behandlung mit Tepotinib zeigt die Analyse der mittleren Veränderung über die Zeit mittels MMRM eine statistisch signifikante und für Patienten relevante Verbesserung der patientenrelevanten Hustensymptomatik im Vergleich zu Baseline sowohl in der Zweitlinie von -9,7 Punkten (95 %-KI: [-13,7; -5,7]) als auch der Drittlinientherapie von -10,5 Punkten (95 %-KI: [-16,1; -4,9]). Zudem zeigt sich eine statistisch signifikante und für Patienten relevante Verbesserung beim Brustschmerz sowohl in der Zweitlinie von -5,8 Punkten [95 %-KI: [-9,4; -2,2]) als auch der Drittlinie von -6,5 Punkten (95 %-KI: [-11,1; -1,8]). Zusätzlich zeigt sich für Patienten in der Drittlinienbehandlung eine statistisch signifikante und relevante Verbesserung des Symptoms Bluthusten von -6,4 Punkten (95 %-KI: [-7,8; -5,1]) und für Patienten in der Zweitlinienbehandlung des Symptoms Appetitverlust von -6,4 Punkten (95 %-KI: [-12,0; -0,9]).

Die positive Wirkung von Tepotinib auf die Symptomlast der Patienten zeigt sich in der Studie VISION auch in einer Erhaltung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS. Die Analyse der mittleren Veränderung über die Zeit mittels MMRM ergibt für Patienten in der Zweitlinienbehandlung eine Veränderung von 2,0 Punkten (95 %-KI: [-1,8; 5,8]), für Patienten in der Drittlinienbehandlung beträgt die mittlere Veränderung 1,8 Punkte (95 %-KI: [-3,0; 6,6]).

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zeigt sich unter Behandlung mit Tepotinib insgesamt eine statistisch signifikante und für Patienten relevante Verbesserung sowohl bei den Patienten in der Zweitlinienbehandlung als auch bei Patienten in der Drittlinienbehandlung: Die Analyse der mittleren Veränderung über die Zeit mittels MMRM ergibt für Patienten in der Zweitlinienbehandlung eine Veränderung von 5,3 Punkten (95 %-KI: [1,6; 9,1]), für Patienten in der Drittlinienbehandlung beträgt die mittlere Veränderung 6,6 Punkte (95 %-KI: [1,7; 11,5]). Bei Patienten, die eine palliative Behandlung erhalten, ist üblicherweise mit einer Verschlechterung der Lebensqualität sowie einer Verstärkung der Symptomatik über die Zeit zu rechnen. Unter Berücksichtigung dieses Aspektes ist der gezeigte statistisch signifikante Vorteil für die Therapie mit Tepotinib von relevanter Bedeutung für die Patienten.

Zusammenfassend zeigt sich in der Kategorie Morbidität der medizinische Nutzen von Tepotinib anhand des erreichten Progressionsfreien Überlebens, der Verbesserung der Symptomatik sowie der Erhaltung des allgemeinen Gesundheitszustands. Zudem konnte in dieser schwerkranken und zum Teil mehrfach vorbehandelten Patientenpopulation durch die Behandlung mit Tepotinib eine für die Patienten relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden.

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

Einordnung der Ergebnisse der Studie VISION anhand von Ergebnissen aus dem Versorgungsalltag im Anwendungsgebiet

Zur Einordnung der Ergebnisse im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, mit Bedarf an einer systemischen Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie wurden zwei retrospektive, nicht-interventionelle Studien durchgeführt. Aufgrund von breiten Einschlusskriterien und des Verzichts auf Ausschlusskriterien bilden die Ergebnisse dieser Studien den Versorgungsalltag der Patienten im Anwendungsgebiet ab [49, 50].

In der Studie MS200095-0015 (im Folgenden als Studie 0015 bezeichnet) wurde die Wirksamkeit von Therapien bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen oder MET-Amplifikation auf Basis elektronischer Gesundheitsakten verschiedenster onkologischer Praxen in den USA untersucht. Ein Ziel der Studie war die Beschreibung der Wirksamkeit systemischer Therapien durch Analyse des Gesamtüberlebens sowie des Tumoransprechens in Anlehnung an RECIST-Kriterien Version 1.1. Da das Tumoransprechen im Versorgungsalltag in der Regel nicht nach RECIST-Kriterien erhoben wird, wurden die Kriterien zur Beurteilung des Tumoransprechens soweit möglich anhand der medizinischen Dokumentation in der Bildgebung und durch die Behandler umgesetzt. Im Studienzeitraum vom 01. Januar 2004 bis 31. März 2020 wurden Patienten mit Indexdiagnose fortgeschrittenes NSCLC bis einschließlich 30. September 2019 eingeschlossen und bis zum Tod, Loss-to-Follow-up oder dem Ende der Studie am 31. März 2020 nachverfolgt. Unter 5.339 Patienten mit Lungenkarzinom und mindestens einer Testung auf Variationen des MET-Gens wurden 54 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen (1,0 %) identifiziert. Die Baseline-Charakteristika dieser Patienten sind insgesamt mit denen der Patienten in der Studie VISION vergleichbar (siehe auch Baseline-Charakteristika der Studie VISION in Abschnitt 4.3.2.3.2.1), wenngleich die Patienten in der METex14-Kohorte der Studie 0015 im Gegensatz zur Studie VISION vornehmlich weißer Abstammung waren (87,0 % weiß, 1,9 % asiatisch, 11,2 % andere und fehlende) und einen etwas größeren Anteil an Frauen (61,1 % Frauen, 38,9 % Männer) sowie an Patienten in einem Alter von ≥ 75 Jahren (46,3 % < 75 Jahre, 53,7 % ≥ 75 Jahre) aufwiesen [49, 51].

Bei der Studie MS200095-0035 (im Folgenden als Studie 0035 bezeichnet) handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patientenakten onkologischer Zentren in Israel, den Niederlanden, Taiwan und den USA zur Untersuchung von Patientencharakteristika und der Wirksamkeit von Therapien bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen oder MET-Amplifikation. Ein Ziel der Studie war die Beschreibung der Wirksamkeit systemischer Therapien durch Analyse des Gesamtüberlebens sowie des

Tumoransprechens in Anlehnung an RECIST-Kriterien Version 1.1, wobei die Erfassung im Versorgungsalltag in der Regel nicht nach RECIST-Kriterien erfolgt. Daher wurden die RECIST-Kriterien zur Beurteilung des Tumoransprechens soweit möglich anhand der medizinischen Dokumentation in der Bildgebung und durch die Behandler umgesetzt. Während der Studienlaufzeit wurden Patienten mit Indexdiagnose fortgeschrittenes NSCLC zwischen dem 01. Januar 2010 und 30. September 2018 eingeschlossen und bis zum Tod, Loss-to-Follow-up oder dem Ende der Studie am 31. März 2019 nachverfolgt. Von 117 in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen 70 Patienten METex14-Skipping-Veränderungen auf (METex14-Kohorte), bei den übrigen 47 Patienten lag ausschließlich eine MET-Amplifikation vor. Darüber hinaus wurde innerhalb der METex14-Kohorte eine Subgruppe von Patienten generiert, die Ein- und Ausschlusskriterien in Anlehnung an die Studie VISION erfüllten. Zusätzlich wurden diese Einschlusskriterien dahingehend erweitert, dass nicht nur Patienten mit einem Performance Status nach ECOG oder Karnofsky, sondern auch mit einem durch den behandelnden Arzt als „nicht beeinträchtigt“ („non-impaired“) bewerteten Performance Status eingeschlossen wurden (im Folgenden als VISION-Kriterien bezeichnet). Insgesamt zeigen die Baseline-Charakteristika der Patienten in der METex14-Kohorte eine sehr gute Übereinstimmung mit den Patienten in der Studie VISION (siehe auch Baseline-Charakteristika der Studie VISION in Abschnitt 4.3.2.3.2.1) [50, 52]. Dies zeigt sich u. a. hinsichtlich des Alters (51,5 % < 75 Jahre, 48,5 % ≥ 75 Jahre), der Geschlechtsverteilung (48,6 % Frauen, 51,4 % Männer) und der Verteilung der Raucher (47,1 % Nichtraucher, 48,6 % Raucher, 4,3 % fehlende Angabe). Zudem waren die eingeschlossenen Patienten von vergleichbarer Abstammung (58,6 % weiß, 34,3 % asiatisch, 7,1 % andere und fehlende) und wiesen eine ähnliche Verteilung des Krankheitsstadiums bei Diagnose (9 % Stadium I/II, 18 % Stadium III, 73,1 % Stadium IV) sowie bei Studienbeginn (12,9 % Stadium IIIB, 87,1 % Stadium IV) auf.

Tabelle 4-99 und Tabelle 4-100 zeigen die Daten aus dem Versorgungsalltag der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die in den nicht-interventionellen Studien 0015 und 0035 erhoben wurden.

Tabelle 4-99: Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag im Anwendungsgebiet aus den nicht-interventionellen Studien 0015 und 0035 – Patienten in der Zweitlinienbehandlung

	Studie 0015 METex14- Kohorte	Studie 0035 METex14- Kohorte	Studie 0035 VISION-Kriterien^a
Gesamtüberleben			
Verstorbene Patienten, n/N (%)	19/27 (70,4)	15/21 (71,4)	14/19 (73,7)
Medianes Gesamtüberleben [95 %-KI] ^b in Monaten	11,2 [4,0; 19,3]	11,7 [6,0; 32,9]	11,7 [6,0; 26,2]
Progressionsfreies Überleben			
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	26/27 (96,3)	NE ^c	
Medianes Progressionsfreies Überleben [95 %-KI] ^b in Monaten	4,6 [1,6; 5,7]		

	Studie 0015 METex14- Kohorte	Studie 0035 METex14- Kohorte	Studie 0035 VISION-Kriterien^a
Tumoransprechen			
Objektive Ansprechrate			
n/N (%) [95 %-KI]	5/27 (18,5) [6,3; 38,1]	3/10 (30,0) [6,7; 65,2]	3/8 (37,5) [8,5; 75,5]
Dauer des objektiven Ansprechens			
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	4/5 (80,0)	NE ^d	
Mediane Dauer des Ansprechens [95 %-KI] ^b in Monaten	5,6 [4,1; 13,1]		
Quelle: [49, 50]			
a: Patienten in der Studie 0035, die Ein- und Ausschlusskriterien in Anlehnung an die Studie VISION erfüllten, inklusive Patienten mit „non-impaired“ als Performance Status			
b: Kaplan-Meier-Schätzer			
c: Nicht errechenbar aufgrund fehlender Werte für das Datum der PD [50]			
d: Nicht errechenbar aufgrund fehlender Werte für das Datum des Tumoransprechens [50]			
KI: Konfidenzintervall; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: MET-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NE: Nicht erreicht/nicht errechenbar; PD: Progression			

Tabelle 4-100: Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag im Anwendungsgebiet aus den nicht-interventionellen Studien 0015 und 0035 – Patienten in der Drittlinienbehandlung

	Studie 0015 METex14- Kohorte	Studie 0035 METex14- Kohorte	Studie 0035 VISION-Kriterien^a
Gesamtüberleben			
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	8/14 (57,1)	7/11 (63,6)	7/10 (70,0)
Medianes Gesamtüberleben [95 %-KI] ^c in Monaten	10,4 [1,3; 73,0]	9,2 [1,8; NE]	8,2 [0,8; 21,4]
Progressionsfreies Überleben			
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	10/14 (71,4)	NE ^c	
Medianes Progressionsfreies Überleben [95 %-KI] ^b in Monaten	4,1 [0,6; 35,9]		
Tumoransprechen			
Objektive Ansprechrate			
n/N (%) [95 %-KI]	1/14 (7,1) [0,2; 33,9]	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]
Dauer des objektiven Ansprechens			
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	1/1 (100)	NE ^d	
Mediane Dauer des Ansprechens [95 %-KI] ^b in Monaten	28,6 [NE; NE]		

	Studie 0015 METex14- Kohorte	Studie 0035 METex14- Kohorte	Studie 0035 VISION-Kriterien^a
<p>Quelle: [49, 50]</p> <p>a: Patienten in der Studie 0035, die Ein- und Ausschlusskriterien in Anlehnung an die Studie VISION erfüllten, inklusive Patienten mit „non-impaired“ als Performance Status</p> <p>b: Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>c: Nicht errechenbar aufgrund fehlender Werte für das Datum der PD [50]</p> <p>d: Nicht errechenbar aufgrund fehlender Werte für das Datum des Tumoransprechens [50]</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: MET-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NE: Nicht erreicht/nicht errechenbar; PD: Progression</p>			

In den beiden retrospektiven Versorgungsstudien 0015 und 0035 konnte sowohl in der Zweitlinienbehandlung als auch der Drittlinientherapie nur ein kurzes medianes Gesamtüberleben erreicht werden. In der Zweitlinie liegt es in der Studie 0015 bei 11,2 Monaten (95 %-KI: [4,0; 19,3]) und in der Studie 0035 bei 11,7 Monaten (95 %-KI: [6,0; 32,9] in der METex14-Kohorte bzw. 95 %-KI: [6,0; 26,2] für die VISION-Kriterien). Für Patienten in der Drittlinienbehandlung ist das mediane Gesamtüberleben in den Studien 0015 und 0035 bei 10,4 Monaten (95 %-KI: [1,3; 73,0]) bzw. 9,2 Monaten (95 %-KI: [1,8; NE]) und 8,2 Monaten (95 %-KI: [0,8; 21,4]) für die VISION-Kriterien.

In der Studie 0015 lagen zusätzliche Daten zum medianen Progressionsfreien Überleben vor. Dieses beträgt nur 4,6 Monate (95 %-KI: [1,6; 5,7]) in der Zweitlinienbehandlung und 4,1 Monate (95 %-KI: [0,6; 35,9]) bei einer Drittlinienbehandlung. Auch die Objektiven Ansprechraten in den beiden Studien 0015 und 0035 waren für die Zweitlinienbehandlung mit 18,5 % (95 %-KI: [6,3; 38,1]) in der Studie 0015 sowie 30,0 % (95 %-KI: [6,7; 65,2]) bzw. 37,5 % (95 %-KI: [8,5; 75,5]) für die VISION-Kriterien der Studie 0035 niedrig. Bei Patienten in der Drittlinienbehandlung zeigten die Patienten in der Studie 0015 eine Objektive Ansprechrate von nur 7,1 % (95 %-KI: [0,2; 33,9]), in der Studie 0035 betrug die Rate, insgesamt sowie für die VISION-Kriterien, 25,0 % (95 %-KI: [3,2; 65,1]).

Diese beiden Studien spiegeln den Versorgungsalltag der Patienten im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, mit Bedarf an einer systemischen Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie, wider. Es wird deutlich, dass diese Patienten noch immer eine äußerst ungünstige Prognose mit einem medianen Gesamtüberleben von nur 8-12 Monaten haben. Da in Deutschland mit Ausnahme von Tepotinib keine zielgerichteten Therapien zur Behandlung von 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 zugelassen sind, besteht ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für diese Patienten.

Im Idealfall erfüllt eine neue Therapie die folgenden Erwartungen: Eine möglichst lange Überlebenszeit, Verbesserung der Krankheitssymptomatik (Morbidity) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie ein akzeptables Nebenwirkungsprofil.

In der Studie VISION betrug das mediane Gesamtüberleben bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung 20,0 Monate (95 %-KI: [15,8; 24,9]) und bei Patienten in der Drittlinienbehandlung 17,1 Monate (95 %-KI: [12,1; 27,2]). Das mediane Progressionsfreie Überleben lag bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung bei 8,9 Monaten (95 %-KI: [6,9; 13,7]) bzw. bei 11,2 Monaten (95 %-KI: [6,9; 17,1]) bei Patienten in der Drittlinienbehandlung. Zudem erzielten die Patienten in der Studie VISION unter Zweitlinienbehandlung mit Tepotinib eine Objektive Ansprechrate von 44,3 % (95 %-KI: [33,7; 55,3]) und unter Drittlinienbehandlung von 42,6 % (95 %-KI: [29,2; 56,7]).

Anhand der zuvor diskutierten Ergebnisse der Studie VISION wird deutlich, dass Tepotinib ein medianes Gesamtüberleben von 17,1-20,0 Monaten zeigt sowie eine Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitig gut beherrschbarem Nebenwirkungsprofil sowohl als Zweit- als auch als Drittlinientherapie. Tepotinib erfüllt daher die Erwartungen an eine neue Therapie vollumfänglich und deckt den hohen therapeutischen Bedarf der Patienten im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, mit Bedarf an einer systemischen Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie.

Zusammenfassung

Mit Tepotinib ist erstmals eine effektive und gut verträgliche Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen in Deutschland zugelassen. In Anbetracht des hohen therapeutischen Bedarfs an zielgerichteten Therapieoptionen zur Behandlung einer ansonsten schnell tödlich verlaufenden Erkrankung ergibt sich somit ein für die Patienten relevanter Zusatznutzen.

Bei der Bewertung des Zusatznutzens ist zu berücksichtigen, dass in Deutschland mit Ausnahme von Tepotinib keine weiteren zielgerichteten Therapien zur Behandlung von Patienten mit 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 zugelassen sind. In Deutschland besteht somit ein hoher therapeutischer Bedarf bei einer nach wie vor tödlich verlaufenden Erkrankung mit seltener Treibermutation.

Mit den Daten aus der Zulassungsstudie VISION wurde die derzeit beste verfügbare Evidenz mit überzeugenden Ergebnissen zu Mortalität, Morbidity, Lebensqualität und Sicherheit zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen vorgelegt.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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 <ul style="list-style-type: none"> 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 	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
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 quantifizierbarer Zusatznutzen
MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: MET-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen stellen eine kleine Subpopulation unter Patienten mit Lungenkrebs dar. Die Abschätzung der aktuellen Patientenzahlen in Modul 3 des vorliegenden Dossiers ergab unter anderem eine Anzahl von 1.542-2.844 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen in Deutschland. Dies entspricht einer Prävalenz von maximal ca. 0,34 pro 10.000 Personen. Laut Definition der EMA stellt eine Erkrankung ein seltenes Leiden dar, wenn weniger als 5 pro 10.000 Personen davon betroffen sind [53]. In Japan und den USA, wo Tepotinib ebenfalls im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen ist, erhielt Tepotinib den Status eines Orphan Drug [54, 55]. Ein solcher steht nicht nur mit der Seltenheit der betreffenden Erkrankung in Verbindung, sondern auch mit einem ungedeckten therapeutischen Bedarf bzw. einem Mangel an alternativen Therapieoptionen [56, 57].

In Anwendungsgebieten mit nur einer kleinen Anzahl an für klinische Studien geeigneten Patienten sind kontrollierte Studien oft nicht durchführbar, da die Homogenität der Studienpopulation nur schwer gewährleistet werden kann [58]. Für NSCLC-Patienten mit aktivierenden Treibermutationen stellen heute zielgerichtete Therapien – sofern verfügbar – aufgrund eines deutlich verbesserten Ansprechens im Vergleich zu Immun- und/oder Chemotherapie die empfohlene Standardtherapie dar [10]. Für Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen stand bis zur Zulassung des selektiven MET-Inhibitors Tepotinib in Europa keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Daher stellte für einen Großteil dieser Patienten analog zu Patienten ohne aktivierende Treibermutationen weiterhin eine Mono- oder Kombinationschemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren die empfohlene Standardtherapie dar [10]. Jedoch zeigt diese Patientengruppe, für die ohnehin eine schlechte Prognose besteht, ein schlechteres Ansprechen auf eine Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren im Vergleich zu Patienten ohne aktivierende Treibermutationen [47, 48].

Vor diesem Hintergrund fehlender zielgerichteter Therapieoptionen für 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 als Vergleichstherapie geeignet gewesen wären, wurde die einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Zulassungsstudie VISION zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tepotinib bei 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 durchgeführt. Diese bildete die Basis für die positive Zulassungsentscheidung der EMA und stellt die bestverfügbare Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tepotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Weitere relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht identifiziert (siehe Abschnitte 4.3.1.1 und 4.3.2.3.1).

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

(Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Merck KGaA. MS200095-0022: Tepotinib Phase II in NSCLC harboring MET alterations - Clinical Study Report. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-256. 2021.
4. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer J.* 2009;15(5):401-5.
5. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist.* 2008;13 Suppl 2:19-21.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0. 2020. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf>. [Zugriff am: 10.06.2021]
7. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. 2018.[1-19 pp.]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 27.10.2021]
8. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
10. 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]
11. 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]
12. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care: Report of a WHO Expert Committee. 1990. Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39524/1/WHO_TRS_804.pdf. [Zugriff am: 27.10.2021]
13. Gartner V, Hassler M. Focus Palliativmedizin: Wo ist der Unterschied? - Palliative Care vs. Best Supportive Care. *Spectrum Onkologie.* 2009(02/09).
14. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. *Recent Results in Cancer Research.* 2014;197:11-29.

15. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2009;18(12):1273-80.
16. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. BGBl I S 2324 [Internet]. 2017.[5 p.]. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/>. [Zugriff am: 27.10.2021]
17. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:106.
18. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2011;11:353.
19. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
20. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(4):441-50.
21. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*. 1995;13(5):1249-54.
22. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer*. 1994;30A(5):635-42.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dacomitinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3070/2019-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dacomitinib-D-442.pdf. [Zugriff am: 27.10.2021]
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Brigatinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3700/2020-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Brigatinib_D-542.pdf. [Zugriff am: 27.10.2021]
25. 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 - Dacomitinib. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6061/2019-10-17_AM-RL-XII_Dacomitinib_D-442_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.10.2021]
26. 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 – Brigatinib (Neues Anwendungsgebiet: NSCLC, ALK+, ALK-

- Inhibitor-naive Patienten). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6935/2020-10-15_AM-RL_XII_Brigatinib_D-542_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.10.2021]
27. EuroQoL Group. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. . 2019. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>. [Zugriff am: 27.10.2021]
28. Cabasés J, Rabin R. Introduction. In: Szende A, Janssen B, Cabasés J, (Hrsg.). Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Dordrecht, Heidelberg, New York, London: Springer Open; 2014.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ramucirumab (NSCLC, Kombination mit Erlotinib) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3516/2020-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ramucirumab_D-515.pdf. [Zugriff am: 27.10.2021]
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4276/2020-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-628.pdf. [Zugriff am: 27.10.2021]
31. 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]
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.10.2021]
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. Sakai H, Morise M, Kato T, Matsumoto S, Sakamoto T, Kumagai T, et al. Tepotinib in patients with NSCLC harbouring MET exon 14 skipping: Japanese subset analysis from the Phase II VISION study. *Jpn J Clin Oncol.* 2021;51(8):1261-8.
35. Le X, Sakai H, Felip E, Veillon R, Garassino MC, Raskin J, et al. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice. *Clin Cancer Res.* 2021.
36. ClinicalTrials.gov. NCT02864992 - Titel: Tepotinib Phase II in NSCLC Harboring MET Alterations (VISION). 2021. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864992>. [Zugriff am: 18.11.2021]
37. EU-CTR. 2015-005696-24 - Titel: A Phase II, single-arm trial to investigate tepotinib in advanced (locally advanced or metastatic) non-small cell lung cancer with MET exon 14 (METex14) skipping alterations or MET amplification (VISION). 0000. Verfügbar

- unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005696-24. [Zugriff am: 18.11.2021]
38. ICTRP. JPRN-JapicCTI-163370 - Titel: Tepotinib Phase II Study in NSCLC Harboring MET Exon 14 (METex14) Skipping Alterations or MET amplification. 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163370>. [Zugriff am: 18.11.2021]
 39. ICTRP. EUCTR2015-005696-24-BE - Titel: Tepotinib Phase II study in advanced lung cancer harboring MET exon 14 (METex14) skipping alterations and MET amplification. 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005696-24-BE>. [Zugriff am: 18.11.2021]
 40. ICTRP. NCT02864992 - Titel: Tepotinib Phase II in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring MET Alterations. 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02864992>. [Zugriff am: 18.11.2021]
 41. Merck Healthcare Germany GmbH. MS200095-0022: Tepotinib Phase II in NSCLC harboring MET alterations - Zusatzanalysen. 2021.
 42. 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.
 43. Kron A, Scheffler M, Heydt C, Ruge L, Schaeppers 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.
 44. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2019.
 45. 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.
 46. Wolf J, Baik C, Heist RS, Neal JW, Mansfield AS, Buettner R, et al. Natural History, Treatment (Tx) Patterns, and Outcomes in MET Dysregulated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients (Pts). Poster 403. Presented at the 30th EORTC-NCI-AACR Symposium, Dublin, Ireland. 2018.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Merck Healthcare KGaA. MS200095-0035: Patient characteristics, treatment patterns and outcomes in patients with advanced or metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with MET alterations - a multi-country chart review. Non-Interventional Study Report, Version 2.0. 2020.

51. Merck 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 Protocol, Version 2.0. 2019.
52. Merck Healthcare KGaA. MS200095-0035: Patient characteristics, treatment patterns and outcomes in patients with advanced or metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with MET alterations - a multi-country chart review. Non-Interventional Study Protocol, Version 1.0. 2019.
53. European Medicines Agency (EMA). Orphan medicinal product designation. 2015. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/orphan-medicinal-product-designation_en.pdf. [Zugriff am: 27.10.2021]
54. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Search Orphan Drug Designations and Approvals - tepotinib. 2021. Verfügbar unter: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=679719>. [Zugriff am: 27.10.2021]
55. Markham A. Tepotinib: First Approval. *Drugs*. 2020;80(8):829-33.
56. Ministry of Health, Labour and Welfare. Overview of Orphan Drug/Medical Device Designation System. 2021. Verfügbar unter: https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/orphan_drug.html. [Zugriff am: 27.10.2021]
57. Electronic Code of Federal Regulations. Title 21: Food and Drugs, Chapter I, Subchapter D, Part 316—ORPHAN DRUGS, Subpart C—Designation of an Orphan Drug. 2021. Verfügbar unter: https://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=&SID=718f6fcbc20f2755bd1f5a980eb5eecd&mc=true&n=sp21.5.316.c&r=SUBPART&ty=HTML#se21.5.316_120. [Zugriff am: 27.10.2021]
58. Gaasterland CMW, van der Weide MCJ, du Prie-Olthof MJ, Donk M, Kaatee MM, Kaczmarek R, et al. The patient's view on rare disease trial design - a qualitative study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):31.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-102 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tepotinib

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE 1947 to 2021 December 30	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03. Januar 2022	
Zeitsegment	1947 bis 30. Dezember 2021	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp tepotinib/	316
2	(tepotinib or Tepmetko or emd 1214063 or emd1214063 or MSC 2156119* or MSC2156119*).mp.	389
3	1100598-32-0.rn.	285
4	1 or 2 or 3	389
5	exp non small cell lung cancer/ or (NSCLC or mNSCLC or aNSCLC).mp.	159.453
6	exp lung cancer/ or exp bronchus cancer/ or exp lung carcinoma/ or exp lung tumor/ or exp bronchus tumor/ or exp lung adenocarcinoma/ or exp lung sarcoma/	455.449
7	(lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*).mp.	2.417.041
8	(cancer* or carcino* or tumo?* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*).mp.	6.441.433
9	7 and 8	819.051
10	5 or 6 or 9	826.331
11	4 and 10	275

Tabelle 4-103 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tepotinib

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to December 30, 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03. Januar 2022	
Zeitsegment	1947 bis 30. Dezember 2021	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(tepotinib or Tepmetko or emd 1214063 or emd1214063 or MSC 2156119* or MSC2156119*).mp.	78
2	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or (NSCLC or mNSCLC or aNSCLC).mp.	76.939
3	exp Lung Neoplasms/ or exp Bronchial Neoplasms/ or exp "Adenocarcinoma of Lung"/	253.208
4	(lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*).mp.	1.499.902

5	(cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*).mp.	4.591.195
6	4 and 5	465.833
7	2 or 3 or 6	467.542
8	1 and 7	45

Tabelle 4-104 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche im Cochrane Central Register of Controlled Trials nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tepotinib

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2021; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to December 28, 2021; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03. Januar 2022	
Zeitsegment	November 2021; 2005 bis 28. Dezember 2021; 1. Quartal 2016; 4. Quartal 2016; 1. Quartal 2016	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(tepotinib or Tepmetko or emd 1214063 or emd1214063 or MSC 2156119* or MSC2156119*).mp.	41
2	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or (NSCLC or mNSCLC or aNSCLC).mp.	12.634
3	exp Lung Neoplasms/ or exp Bronchial Neoplasms/	8.775
4	(lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*).mp.	137.756
5	(cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*).mp.	272.265
6	4 and 5	38.419
7	2 or 3 or 6	38.787
8	1 and 7	22

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde dieselbe Suchstrategie wie in Anhang 4-A1 genutzt. Die Treffer wurden jedoch nicht auf RCT eingegrenzt, sondern nach den Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen (Tabelle 4-2) selektiert.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search
Datum der Suche	03.01.2022
Suchstrategie	tepotinib OR Tepmetko OR emd 1214063 OR emd-1214063 OR emd1214063 OR MSC 2156119 OR MSC-2156119 OR MSC 2156119J OR MSC-2156119J OR MSC2156119J [intervention]
Treffer	18

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.01.2022
Suchstrategie	tepotinib OR Tepmetko OR "emd 1214063" OR emd-1214063 OR emd1214063 OR "MSC 2156119" OR MSC-2156119 OR "MSC 2156119J" OR MSC-2156119J OR MSC2156119J
Treffer	5

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	03.01.2022
Suchstrategie	tepotinib OR Tepmetko OR emd 1214063 OR emd-1214063 OR emd1214063 OR MSC 2156119 OR MSC-2156119 OR MSC 2156119J OR MSC-2156119J OR MSC2156119J
Treffer	25

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde dieselbe Suchstrategie wie in Anhang 4-B1 genutzt. Die Treffer wurden jedoch nicht auf RCT eingegrenzt, sondern nach den Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen (Tabelle 4-2) selektiert.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-105 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Volltexte mit Ausschlussgrund (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Falchook G.S.; Kurzrock R.; Amin H.M.; Xiong W.; Fu S.; Piha-Paul S.A.; Janku F.; Eskandari G.; Catenacci D.V.; Klevesath M.; Bruns R.; Stammberger U.; Johne A.; Bladt F.; Friese-Hamim M.; Girard P.; Bawab S.E.; Hong D.S. First-in-man phase I trial of the selective MET inhibitor tepotinib in patients with advanced solid tumors. <i>Clinical Cancer Research</i> . 2020;26(6):1237-1246	A2 Andere Intervention
2	Le X, Sakai H, Felip E, Veillon R, Garassino MC, Raskin J, et al. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice. <i>Clin Cancer Res</i> . 2021.	A5 Anderer Studientyp
3	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. <i>N Engl J Med</i> . 2020;383(10):931-43.	A5 Anderer Studientyp
4	Pudelko L; Jaehrling F; Reusch C; Vitri S; Stroh C; Linde N; Sanderson MP; Musch D; Lebrun CJ; Keil M; Esdar C; Blaukat A; Rosell R; Schumacher KM; Karachaliou N. SHP2 Inhibition Influences Therapeutic Response to Tepotinib in Tumors with MET Alterations. <i>iScience</i> . 2020;23(12):101832	A1 Andere Population
5	Sakai H, Morise M, Kato T, Matsumoto S, Sakamoto T, Kumagai T, et al. Tepotinib in patients with NSCLC harbouring MET exon 14 skipping: Japanese subset analysis from the Phase II VISION study. <i>Jpn J Clin Oncol</i> . 2021;51(8):1261-8.	A5 Anderer Studientyp
6	Shitara K.; Yamazaki K.; Tsushima T.; Naito T.; Matsubara N.; Watanabe M.; Sarholz B.; Johne A.; Doi T.	A2 Andere Intervention

Phase I trial of the MET inhibitor tepotinib in Japanese patients with solid tumors. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2020;50(8):859-866
--

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-106 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Volltexte mit Ausschlussgrund (weitere Untersuchungen)

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Falchook G.S.; Kurzrock R.; Amin H.M.; Xiong W.; Fu S.; Piha-Paul S.A.; Janku F.; Eskandari G.; Catenacci D.V.; Klevesath M.; Bruns R.; Stammberger U.; Johne A.; Blatt F.; Friese-Hamim M.; Girard P.; Bawab S.E.; Hong D.S. First-in-man phase I trial of the selective MET inhibitor tepotinib in patients with advanced solid tumors. Clinical Cancer Research. 2020;26(6):1237-1246	A2 Andere Intervention
2	Pudelko L; Jaehrling F; Reusch C; Vitri S; Stroh C; Linde N; Sanderson MP; Musch D; Lebrun CJ; Keil M; Esdar C; Blaukat A; Rosell R; Schumacher KM; Karachaliou N. SHP2 Inhibition Influences Therapeutic Response to Tepotinib in Tumors with MET Alterations. iScience. 2020;23(12):101832	A1 Andere Population
3	Shitara K.; Yamazaki K.; Tsushima T.; Naito T.; Matsubara N.; Watanabe M.; Sarholz B.; Johne A.; Doi T. Phase I trial of the MET inhibitor tepotinib in Japanese patients with solid tumors. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2020;50(8):859-866	A2 Andere Intervention

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-107 (Anhang): Übersicht über die Ergebnisse der Studienregistersuchen (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-6
Clinicaltrials.gov	18	(Laufende Nr. 1-18)	0
EU-CTR	5	(Laufende Nr. 19-23)	0
ICTRP	25	(Laufende Nr. 24-48)	0
Summe	$\Sigma = 48$	$\Sigma = 48$	$\Sigma = 0$

Tabelle 4-108 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01014936	First-in-Man, Dose-escalation Trial of C-met Kinase Inhibitor MSC2156119J in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014936	A1 Falsche Population
(2)	NCT01832506	A Japanese Phase 1 Trial of c-Met Inhibitor MSC2156119J in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01832506	A1 Falsche Population
(3)	NCT01982955	Tepotinib With Gefitinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic NSCLC (INSIGHT). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982955	A1 Falsche Population
(4)	NCT01988493	Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic of MSC2156119J in Asian Participants With Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021].	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988493	
(5)	NCT02115373	c-Met Second-Line Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115373	A1 Falsche Population
(6)	NCT02864992	Tepotinib Phase II in NSCLC Harboring MET Alterations (VISION). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864992	A5 Keine RCT
(7)	NCT03021642	Relative Bioavailability of Two Tepotinib Film-Coated Tablet Formulations in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021642	A1 Falsche Population
(8)	NCT03492437	Effect of Tepotinib on the Pharmacokinetics (PK) of the P-glycoprotein (P-gp) Substrate Dabigatran Etexilate. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492437	A1 Falsche Population
(9)	NCT03531762	Effect of a Proton Pump Inhibitor on the Pharmacokinetics (PK) of Tepotinib. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03531762	A1 Falsche Population
(10)	NCT03546608	Tepotinib Hepatic Impairment Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546608	A1 Falsche Population
(11)	NCT03628339	Effect of Tepotinib on Pharmacokinetics (PK) of Cytochrome P450 (CYP) 3A Substrate Midazolam. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628339	A1 Falsche Population
(12)	NCT03629223	Bioequivalence of Tablet Formulation 3 (TF3) and Tablet Formulation 2 (TF2) and Effect of Food on the Pharmacokinetics (PK) of Tepotinib. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03629223	A1 Falsche Population
(13)	NCT03940703	A Study of Tepotinib Plus Osimertinib in Osimertinib Relapsed MET Amplified NSCLC (INSIGHT 2). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03940703	A1 Falsche Population
(14)	NCT04204902	Bioequivalence of 5 Tablets of 100 Milligrams (mg) Versus 2 Tablets of 250 mg Tablet Formulation 3 (TF3) of Tepotinib. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04204902	A1 Falsche Population
(15)	NCT04515394	Study of Tepotinib Combined With Cetuximab in Participants With Left-Sided RAS/BRAF Wild Type Metastatic Colorectal Cancer (PERSPECTIVE). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515394	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(16)	NCT04647838	Tepotinib in Solid Tumors Harboring MET Alterations. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647838	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(17)	NCT04739358	CNS Dose Escalation/Expansion of Tepotinib in MET-driven NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04739358	A2 Falsche Intervention
(18)	NCT05120960	A Phase 1a/1b Study to Determine the Recommended Phase 2 Dose, of Tepotinib in Participants With MET Alterations and Brain Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05120960	A1 Falsche Population
EU-CTR			
(19)	2013-002053-30	A Multicenter, Single Arm, Phase Ib/II Study to Evaluate Efficacy, Safety, and PK of MSC2156119J as Monotherapy in Subjects with MET+ Advanced Hepatocellular Carcinoma with Child Pugh Class A Liv [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002053-30	A1 Falsche Population
(20)	2015-005696-24	A Phase II, single-arm trial to investigate tepotinib in advanced (locally advanced or metastatic) non-small cell lung cancer with MET exon 14 (METex14) skipping alterations or MET amplification (V [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005696-24	A5 Keine RCT
(21)	2016-001604-28	A Phase Ib/II Multicenter, Randomized, Open Label Trial to Compare Tepotinib(MSC2156119J) Combined with Gefitinib Versus Chemotherapy as Second-line Treatment in Subjects with MET Positive, Locally [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001604-28	A2 Falsche Intervention
(22)	2019-001538-33	A Phase II, two arm study to investigate tepotinib combined with osimertinib in MET amplified, advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutations and havi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001538-33	A2 Falsche Intervention
(23)	2020-001776-15	A Phase II single-arm study to investigate tepotinib combined with cetuximab in RAS/BRAF wild-type left-sided metastatic colorectal cancer (mCRC) patients having acquired resistance to anti-EGFR [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001776-15	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ICTRP			
(24)	ACTRN12621000811808	Cancer Molecular Screening and Therapeutics (MoST) Program Addendum 17 - substudies 38-39: Tepotinib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621000811808	A4 Kein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet
(25)	DRKS00007331	A Multicenter, Single Arm, Phase Ib/II Study to Evaluate Efficacy, Safety, and PK of MSC2156119J as Monotherapy in Subjects With MET+ Advanced Hepatocellular Carcinoma With Child Pugh Class A Liver Function Who Have Failed Sorafenib Treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007331	A1 Falsche Population
(26)	EUCTR2013-002053-30-DE	A Multicenter, Single Arm, Phase Ib/II Study to Evaluate Efficacy, Safety, and PK of MSC2156119J as Monotherapy in Subjects with MET+ Advanced Hepatocellular Carcinoma with Child Pugh Class A Liver Function Who Have Failed Sorafenib Treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002053-30-DE	A1 Falsche Population
(27)	EUCTR2015-005696-24-BE	Tepotinib Phase II study in advanced lung cancer harboring MET exon 14 (METex14) skipping alterations and MET amplification. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005696-24-BE	A5 Keine RCT
(28)	EUCTR2020-001776-15-GB	Phase II single-arm study of tepotinib combined with cetuximab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001776-15-GB	A1 Falsche Population
(29)	JPRN-JapicCTI-163370	Tepotinib Phase II Study in NSCLC Harboring MET Exon 14 (METex14) Skipping Alterations or MET amplification. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163370	A5 Keine RCT
(30)	JPRN-JapicCTI-173546	Tepotinib with Gefitinib in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173546	A2 Falsche Intervention
(31)	KCT0004498	Phase 2 trial of Tepotinib in patients with metastatic solid cancer with c-MET amplification or MET gene mutation of exon 14. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004498	A7 Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(32)	KCT0006691	A phase 1b/2 study of tepotinib in combination with paclitaxel in patients with MET amplified or MET exon 14 altered advanced gastric and gastroesophageal junction carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006691	A1 Falsche Population
(33)	NCT01014936	First-in-Man, Dose-escalation Trial of C-met Kinase Inhibitor MSC2156119J in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01014936	A1 Falsche Population
(34)	NCT01832506	A Japanese Phase 1 Trial of c-Met Inhibitor MSC2156119J in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01832506	A1 Falsche Population
(35)	NCT01982955	Tepotinib With Gefitinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01982955	A1 Falsche Population
(36)	NCT01988493	Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic of MSC2156119J in Asian Participants With Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01988493	A1 Falsche Population
(37)	NCT02115373	c-Met Second-Line Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115373	A1 Falsche Population
(38)	NCT02864992	Tepotinib Phase II in NSCLC Harboring MET Alterations (VISION). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02864992	A5 Keine RCT
(39)	NCT03021642	Relative Bioavailability of Two Tepotinib Film-Coated Tablet Formulations in Healthy Volunteers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021642	A1 Falsche Population
(40)	NCT03492437	Effect of Tepotinib on the Pharmacokinetics (PK) of the P-glycoprotein (P-gp) Substrate Dabigatran Etexilate. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492437	A1 Falsche Population
(41)	NCT03531762	Effect of a Proton Pump Inhibitor on the Pharmacokinetics (PK) of Tepotinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531762	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(42)	NCT03546608	Tepotinib Hepatic Impairment Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03546608	A1 Falsche Population
(43)	NCT03628339	Effect of Tepotinib on Pharmacokinetics (PK) of Cytochrome P450 (CYP) 3A Substrate Midazolam. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628339	A1 Falsche Population
(44)	NCT03629223	Bioequivalence of Tablet Formulation 3 (TF3) and Tablet Formulation 2 (TF2) and Effect of Food on the Pharmacokinetics (PK) of Tepotinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629223	A1 Falsche Population
(45)	NCT03940703	A Study of Tepotinib Plus Osimertinib in Osimertinib Relapsed MET Amplified NSCLC (INSIGHT 2). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940703	A1 Falsche Population
(46)	NCT04204902	Bioequivalence of 5 Tablets of 100 Milligrams (mg) Versus 2 Tablets of 250 mg Tablet Formulation 3 (TF3) of Tepotinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04204902	A1 Falsche Population
(47)	NCT04647838	Tepotinib in Solid Tumors Harboring MET Alterations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04647838	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(48)	NCT04739358	CNS Dose Escalation/Expansion of Tepotinib in MET-driven NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739358	A2 Falsche Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-109 (Anhang): Übersicht über die Ergebnisse der Studienregistersuchen (weitere Untersuchungen)

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registerinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registerinträge Tabelle 4-31
Clinicaltrials.gov	18	(Laufende Nr. 1-17)	1
EU-CTR	5	(Laufende Nr. 18-21)	1
ICTRP	25	(Laufende Nr. 22-43)	3
Summe	$\Sigma = 48$	$\Sigma = 43$	$\Sigma = 5$

Tabelle 4-110 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (weitere Untersuchungen)

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01014936	First-in-Man, Dose-escalation Trial of C-met Kinase Inhibitor MSC2156119J in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014936	A1 Falsche Population
(2)	NCT01832506	A Japanese Phase 1 Trial of c-Met Inhibitor MSC2156119J in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01832506	A1 Falsche Population
(3)	NCT01982955	Tepotinib With Gefitinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic NSCLC (INSIGHT). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982955	A1 Falsche Population
(4)	NCT01988493	Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic of MSC2156119J in Asian Participants With Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988493	A1 Falsche Population
(5)	NCT02115373	c-Met Second-Line Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115373	A1 Falsche Population
(6)	NCT03021642	Relative Bioavailability of Two Tepotinib Film-Coated Tablet Formulations in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021642	A1 Falsche Population
(7)	NCT03492437	Effect of Tepotinib on the Pharmacokinetics (PK) of the P-glycoprotein (P-gp) Substrate Dabigatran Etexilate. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.11.2021].	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492437	
(8)	NCT03531762	Effect of a Proton Pump Inhibitor on the Pharmacokinetics (PK) of Tepotinib. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03531762	A1 Falsche Population
(9)	NCT03546608	Tepotinib Hepatic Impairment Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546608	A1 Falsche Population
(10)	NCT03628339	Effect of Tepotinib on Pharmacokinetics (PK) of Cytochrome P450 (CYP) 3A Substrate Midazolam. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628339	A1 Falsche Population
(11)	NCT03629223	Bioequivalence of Tablet Formulation 3 (TF3) and Tablet Formulation 2 (TF2) and Effect of Food on the Pharmacokinetics (PK) of Tepotinib. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03629223	A1 Falsche Population
(12)	NCT03940703	A Study of Tepotinib Plus Osimertinib in Osimertinib Relapsed MET Amplified NSCLC (INSIGHT 2). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03940703	A1 Falsche Population
(13)	NCT04204902	Bioequivalence of 5 Tablets of 100 Milligrams (mg) Versus 2 Tablets of 250 mg Tablet Formulation 3 (TF3) of Tepotinib. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04204902	A1 Falsche Population
(14)	NCT04515394	Study of Tepotinib Combined With Cetuximab in Participants With Left-Sided RAS/BRAF Wild Type Metastatic Colorectal Cancer (PERSPECTIVE). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515394	A1 Falsche Population
(15)	NCT04647838	Tepotinib in Solid Tumors Harboring MET Alterations. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647838	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(16)	NCT04739358	CNS Dose Escalation/Expansion of Tepotinib in MET-driven NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04739358	A2 Falsche Intervention
(17)	NCT05120960	A Phase 1a/1b Study to Determine the Recommended Phase 2 Dose, of Tepotinib in Participants With MET Alterations and Brain Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05120960	A1 Falsche Population
EU-CTR			
(18)	2013-002053-30	A Multicenter, Single Arm, Phase Ib/II Study to Evaluate Efficacy, Safety, and PK of MSC2156119J as Monotherapy in	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Subjects with MET+ Advanced Hepatocellular Carcinoma with Child Pugh Class A Liv [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002053-30	
(19)	2016-001604-28	A Phase Ib/II Multicenter, Randomized, Open Label Trial to Compare Tepotinib(MSC2156119J) Combined with Gefitinib Versus Chemotherapy as Second-line Treatment in Subjects with MET Positive, Locally [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001604-28	A2 Falsche Intervention
(20)	2019-001538-33	A Phase II, two arm study to investigate tepotinib combined with osimertinib in MET amplified, advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutations and havi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001538-33	A2 Falsche Intervention
(21)	2020-001776-15	A Phase II single-arm study to investigate tepotinib combined with cetuximab in RAS/BRAF wild-type left-sided metastatic colorectal cancer (mCRC) patients having acquired resistance to anti-EGFR [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001776-15	A1 Falsche Population
ICTRP			
(22)	ACTRN12621000811808	Cancer Molecular Screening and Therapeutics (MoST) Program Addendum 17 - substudies 38-39: Tepotinib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621000811808	A4 Kein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet
(23)	DRKS00007331	A Multicenter, Single Arm, Phase Ib/II Study to Evaluate Efficacy, Safety, and PK of MSC2156119J as Monotherapy in Subjects With MET+ Advanced Hepatocellular Carcinoma With Child Pugh Class A Liver Function Who Have Failed Sorafenib Treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007331	A1 Falsche Population
(24)	EUCTR2013-002053-30-DE	A Multicenter, Single Arm, Phase Ib/II Study to Evaluate Efficacy, Safety, and PK of MSC2156119J as Monotherapy in Subjects with MET+ Advanced Hepatocellular Carcinoma with Child Pugh Class A Liver Function Who Have Failed Sorafenib Treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002053-30-DE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(25)	EUCTR2020-001776-15-GB	Phase II single-arm study of tepotinib combined with cetuximab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001776-15-GB	A1 Falsche Population
(26)	JPRN-JapicCTI-173546	Tepotinib with Gefitinib in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173546	A2 Falsche Intervention
(27)	KCT0004498	Phase 2 trial of Tepotinib in patients with metastatic solid cancer with c-MET amplification or MET gene mutation of exon 14. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004498	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(28)	KCT0006691	A phase 1b/2 study of tepotinib in combination with paclitaxel in patients with MET amplified or MET exon 14 altered advanced gastric and gastroesophageal junction carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.01.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006691	A1 Falsche Population
(29)	NCT01014936	First-in-Man, Dose-escalation Trial of C-met Kinase Inhibitor MSC2156119J in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01014936	A1 Falsche Population
(30)	NCT01832506	A Japanese Phase 1 Trial of c-Met Inhibitor MSC2156119J in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01832506	A1 Falsche Population
(31)	NCT01982955	Tepotinib With Gefitinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01982955	A1 Falsche Population
(32)	NCT01988493	Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic of MSC2156119J in Asian Participants With Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01988493	A1 Falsche Population
(33)	NCT02115373	c-Met Second-Line Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115373	A1 Falsche Population
(34)	NCT03021642	Relative Bioavailability of Two Tepotinib Film-Coated Tablet Formulations in Healthy Volunteers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021642	
(35)	NCT03492437	Effect of Tepotinib on the Pharmacokinetics (PK) of the P-glycoprotein (P-gp) Substrate Dabigatran Etexilate. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492437	A1 Falsche Population
(36)	NCT03531762	Effect of a Proton Pump Inhibitor on the Pharmacokinetics (PK) of Tepotinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531762	A1 Falsche Population
(37)	NCT03546608	Tepotinib Hepatic Impairment Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03546608	A1 Falsche Population
(38)	NCT03628339	Effect of Tepotinib on Pharmacokinetics (PK) of Cytochrome P450 (CYP) 3A Substrate Midazolam. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628339	A1 Falsche Population
(39)	NCT03629223	Bioequivalence of Tablet Formulation 3 (TF3) and Tablet Formulation 2 (TF2) and Effect of Food on the Pharmacokinetics (PK) of Tepotinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629223	A1 Falsche Population
(40)	NCT03940703	A Study of Tepotinib Plus Osimertinib in Osimertinib Relapsed MET Amplified NSCLC (INSIGHT 2). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940703	A1 Falsche Population
(41)	NCT04204902	Bioequivalence of 5 Tablets of 100 Milligrams (mg) Versus 2 Tablets of 250 mg Tablet Formulation 3 (TF3) of Tepotinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04204902	A1 Falsche Population
(42)	NCT04647838	Tepotinib in Solid Tumors Harboring MET Alterations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04647838	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(43)	NCT04739358	CNS Dose Escalation/Expansion of Tepotinib in MET-driven NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739358	A2 Falsche Intervention

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-111 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-111 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VISION

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel	A phase II single-arm trial to investigate tepotinib in advanced (locally advanced or metastatic) non-small cell lung cancer with MET exon 14 (METex14) skipping alterations or MET amplification (VISION).
	Zusammenfassung	Einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tepotinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem) nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit MET Tyrosinkinase Rezeptor Exon 14 (METex14) Skipping Veränderung Der Studiensponsor für alle Länder außer den USA und Japan ist Merck KGaA. Der Studiensponsor in den USA ist EMD Serono Research & Development Institute, Inc. und in Japan Merck Serono Co., Ltd.
Einleitung		
2	Hintergrund	Lungenkarzinome sind in der Lunge entstandene epitheliale Malignome, welche durch ihre unterschiedlichen histologischen, genetischen und immunochemischen Parameter in bestimmte Subtypen unterteilt werden. Die meisten Lungenkarzinome gehören zur Gruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC), während das davon abzugrenzende kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) nur bei ca. 15 % der Patienten vorkommt. NSCLC werden weiterhin nach histologischen Merkmalen in Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und großzellige sowie sarkomatoide Karzinome unterteilt. Adenokarzinome bilden hierbei den häufigsten Subtyp. Die Studie VISION ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Zulassungsstudie. Die einarmige Phase II-Studie VISION besteht aus drei Kohorten aufgeteilt in zwei Studienteile. Der erste Studienteil umfasst die Kohorten A und B. In Kohorte A wird die Effektivität von Tepotinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderung unabhängig vom MET-Amplifikationsstatus und unabhängig von der Behandlungslinie untersucht. In Kohorte B wird die Effektivität von Tepotinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit MET-Amplifikation ohne METex14-Skipping-Veränderungen untersucht. Der zweite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienteil umfasst Kohorte C und wurde mit dem 6. Amendment des Studienprotokolls der Studie hinzugefügt. Die Kohorte C ist die konfirmatorische Kohorte zu Kohorte A mit den gleichen Einschluss- und Ausschlusskriterien und Studienuntersuchungen wie in Kohorte A.
Methoden		
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch oder zytologisch gesicherte Diagnose eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC (alle Subtypen inklusive Plattenepithelkarzinom und sarkomatoide Karzinome); 2. Vorliegen einer messbaren Läsion beurteilt durch IRC gemäß RECIST Version 1.1; 3. Vorliegen einer persönlich unterschriebenen und datierten Einwilligungserklärung; 4. Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre; 5. ECOG Performance Status von 0 oder 1; 6. Behandlungs-naive Patienten ohne vorhergehende Therapie des NSCLC oder vorbehandelte Patienten mit nicht mehr als zwei vorherigen Therapielinien; 7. Patienten mit folgenden MET-Veränderungen: <ul style="list-style-type: none"> - METex14-Skipping-Veränderung in Plasma- und/oder Gewebeproben - MET-Amplifikation in Plasmaproben - MET-Amplifikation in Gewebeproben bestätigt durch mindestens 4 Kopien des MET-Gens 8. Gebärfähige Frauen müssen zum Screening einen negativen Serum-Schwangerschaftstest aufweisen; 9. Weibliche, gebärfähige Patienten müssen sich bereit erklären, für die Dauer der Studie und für mindestens 4 Wochen nach EOT eine effektive Verhütungsmethode zu verwenden; 10. Bereitschaft von zeugungsfähigen männlichen Patienten und deren gebärfähigen Partnerinnen bzw. gebärfähigen Frauen und ihren Partnern, während der Studie sowie für mindestens 3 Monate nach der letzten Einnahme der Studienmedikation zwei effektive Verhütungsmethode zu verwenden. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen, die neurologisch instabil sind und/oder einer Erhöhung der Steroiddosis innerhalb von 2 Wochen erfordern und/oder die innerhalb von 2 Wochen einer Strahlentherapie bedürfen, sowie Patienten mit leptomeningialer Erkrankung; 2. durch eine Vortherapie bedingte persistierende Toxizität $>$ NCI-CTCAE-Grad 2; 3. Patienten, die innerhalb 14 Tagen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation eine Transfusion benötigen; 4. Patienten, die Hirnmetastasen als einzige messbaren Läsionen haben;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Patienten mit bekannten aktivierenden EGFR-Mutationen, die mutmaßlich zu einer Sensitivität gegenüber einer Anti-EGFR-Therapie führen;</p> <p>6. Patienten mit bekannten ALK-Translokationen, die mutmaßlich zu einer Sensitivität gegenüber einer Anti-ALK-Therapie führen;</p> <p>7. Vorherige Chemotherapie, Therapie mit Biologikum, Strahlentherapie, Anti-Tumor-Hormontherapie, zielgerichtete Krebstherapie oder Anti-Tumor-Therapien mit Prüfpräparaten innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>8. Nicht ausreichende hämatologische Funktion definiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin < 8,5 g/dl - absolute Neutrophilenzahl < 1,5 x 10⁹/l - Blutplättchenzahl < 100 x 10⁹/l <p>9. Nicht ausreichende hepatische Funktion definiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamt Bilirubin > 1,5 x OGN; - Aspartat-Aminotransferase > 3 x OGN; - Alanin-Aminotransferase > 3 x OGN; <p>Bei Patienten mit Lebermetastasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamt Bilirubin > 1,5 x OGN; - Aspartat-Aminotransferase > 5 x OGN; - Alanin-Aminotransferase > 5 x OGN; <p>10. Nicht ausreichende Nierenfunktion definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kreatinin in Serum ≥ 1,5 x OGN - geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 ml/min (gemäß Cockcroft-Gault-Formel oder 24-Stunden-Sammelurin oder gemäß lokaler institutioneller Standardmethode <p>11. Vorangegangene Therapie mit jeglichem Arzneimittel ausgerichtet auf den Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF; Hepatocyte Growth Factor)/c-Met Signalweg</p> <p>12. Nicht ausreichende kardiologische Funktion definiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linkventrikuläre Auswurffraktion <45% im Elektrokardiogramm (EKG) (EKG zum Screening nicht vorgesehen für Patienten ohne Vorgeschichte einer kongestiven Herzerkrankung bzw. ohne klinische Indikation) - schwerwiegende kardiale Arrhythmie; - instabile Angina Pectoris; - Herzinsuffizienz NYHA Grad III oder IV; - Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten vor Studieneintritt - Symptomatischer Perikarderguss <p>13. Unkontrollierte Hypertonie, die unter Standardtherapie nicht stabil <150/90 mmHg ist</p> <p>14. Diagnose einer anderen malignen Erkrankung außer NSCLC, ausgenommen behandelter Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, Carcinoma in situ der Zervix</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder anderer kurativ behandelter maligner Erkrankung der letzten fünf Jahre vor Studieneinschluss</p> <p>15. Anamnestisch bekannte Schluckbeschwerden, Malabsorption oder andere chronische gastrointestinale Erkrankungen oder Zustände, die die Einhaltung von Vorschriften erschweren und/oder die Absorption des Testprodukts beeinträchtigen können</p> <p>16. Größere Operation innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 der Studienbehandlung</p> <p>17. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus oder eine aktive Infektion mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus</p> <p>18. Drogenmissbrauch, aktive Infektionen oder andere akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Zustände oder Laboranomalien, die das mit der Studienteilnahme verbundene Risiko nach dem Ermessen der Prüferärzte erhöhen könnten</p> <p>19. Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der Studienbehandlung</p> <p>20. Geschäftsunfähigkeit oder eingeschränkte Geschäftsfähigkeit</p> <p>21. Jeder andere Grund, der den Prüfungsteilnehmer nach Ansicht des Hauptprüferarztes von der Teilnahme an der klinischen Prüfung ausschließt</p> <p>22. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage</p> <p><u>Gründe für die Beendigung der Therapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zurücknahme der Einwilligungserklärung; • Auftreten eines klinisch relevanten Ausschlusskriteriums, das die Sicherheit des Patienten beeinflusst (falls die Beendigung aus Sicht des Prüferarztes und/oder Sponsors als nötig erachtet wurde); • Therapeutisches Versagen (Auftreten eines onkologischen Notfalls aufgrund schwerwiegender Tumorprogression oder schwerwiegender Nebenwirkungen), das die Initiierung einer zusätzlichen Therapie dringend erforderlich macht; • Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führt; • Auftreten einer Schwangerschaft; • Verabreichung einer nicht erlaubten Begleittherapie, bei der im Studienprotokoll ein Behandlungsende vorgesehen ist; • Mangelnde Compliance; • Progression der Grunderkrankung; • Beginn jeglicher weiterer Anti-Tumor Therapie (inklusive Strahlentherapie, Operation, Hormontherapie); • Lost-to-Follow-up durch den Patienten • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie • Jegliches Ereignis, das ein nicht akzeptables Sicherheitsrisiko für den Patienten darstellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn:</u></p> <p>Amendment 1, 21.09.2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernung der modifizierten ITT-Population als Analysis Set aus dem Protokoll <p>Amendment 2, 22.09.2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Messbarer Tumorbefall muss zum Einschluss in die Studie nach RECIST-Kriterien, Version 1.1 beim Screening/zu Baseline von einem weiteren, unabhängigen Prüfarzt bestätigt werden • Änderung der geplanten Studiendauer (Studienbeginn in Q3/2016 statt Q2/2016, Verkürzung der Rekrutierungsphase von 20 Monaten auf 14 Monate) • Hinzufügen explorativer Endpunkte und zugehöriger Analysemethoden • Änderung der Zeitpunkte der Tumorbewertungen zu alle sechs Wochen (bzw. alle 12 Wochen ab dem neunten Monat) ab Zyklus 1, Tag 1 statt ab Screening/Baseline, um diese an die Zeitpunkte der PRO-Beurteilungen anzupassen • Hinzufügen zusätzlicher Follow-up-Visiten und Tumorbewertungen für Patienten, die die Therapie aufgrund anderer Gründe als Progression vorzeitig abgebrochen haben • Geändertes Ausschlusskriterium: Änderung der Schwelle der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit nicht ausreichender Nierenfunktion (<30 ml/min statt vorher <60 ml/min), so dass

		<p>Patienten mit einer moderaten Nierenfunktionsstörung eingeschlossen werden können</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliches Ausschlusskriterium: Patienten, die Hirnmetastasen als einzige messbaren Läsionen haben • Der Einschluss von Patienten, deren METex14-Skipping-Veränderung durch andere Tests als der im Zentrallabor verwendete festgestellt wurde, ist nun möglich • Die Blutprobenabnahme in Zyklus 2, Tag 1 ist nicht mehr optional <p>Amendment 3 (Frankreich), 22.09.2016 (siehe Amendment 2)</p> <p>Amendment 4, 15.03.2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung einer zusätzlichen Methodik zur Bestimmung der METex14-Skipping-Veränderung durch Flüssigbiopsie (LBx), untersucht wird ctDNA im Plasma • Hinzufügen des LBx Analysis Set für Patienten mit METex14-Skipping-Veränderung im Plasma • Änderung der Indikation der Studie zu NSCLC • Änderung der Einschlusskriterien, so dass auch Patienten in Erstlinienbehandlung eingeschlossen werden • Erhöhung der geplanten Fallzahl • Hinzufügen von Echokardiografie zu den Untersuchungen <p>Amendment 5, 10.05.2018</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen der zusätzlichen Kohorte B (MET-Amplifikation) • Neue Zentren in Südkorea und Taiwan <p>Amendment 6, 26.03.2019</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen der zusätzlichen Kohorte C, eine konfirmatorische Kohorte zu Kohorte A mit den gleichen Einschluss- und Ausschlusskriterien und Studienuntersuchungen wie in Kohorte A • Einführung einer neuen Formulierung von Tepotinib (Tablettenformulierung 3 [TF3]), welche eine andere qualitative und quantitative Zusammensetzung sowie sowie eine geringere Wirkstoffbelastung im Vergleich zu Tabletteformulierung 2 (TF2) aufweist • Neben Einschluss von Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC werden auch Patienten mit zytologisch gesicherter Diagnose eingeschlossen • Neue Zentren in China, Israel, den Niederlanden, Österreich und der Schweiz <p>Amendment 7, 25.06.2019</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) wurde als ein potenzielles Risiko bei Patienten, die Tepotinib einnehmen, identifiziert. Es wurden zum Protokoll hinzugefügt: Informationen über das neu identifizierte Risiko bei Patienten mit ILD oder einer Vorgeschichte von einer ILD und Hinweise zur Behandlung einer während des Einnehmens von Tepotinib auftretenden ILD und dem möglichen Therapieabbruch in diesem Fall
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 8, 17.01.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme weiterer Patienten in Kohorte B wird mit sofortiger Wirkung gestoppt • Zusätzliche Magnetresonanztomografie des Schädels beim Screening/zu Baseline und Magnetresonanztomografie des Schädels bei den nachfolgenden Visiten bei Patienten mit nachgewiesenen Hirnmetastasen beim Screening/zu Baseline. • Im Fall von UE, die im Zusammenhang mit Tepotinib auftreten, ist eine Dosisreduktion auf 250 mg Tepotinib möglich • Hinzufügen neuer Informationen zum Protokoll für Prüfarzte bezüglich Risiken bei Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung • Hinzufügen zusätzlicher Analysen im ersten Studienteil, Kohorte A (15-Monate-Follow-up) und im zweiten Studienteil, Kohorte C (21-Monate-Follow-up)
4	Intervention	500 mg Tepotinib Hydrochlorid Hydrat (450 mg Tepotinib als freie Base) einmal täglich oral verabreicht, Einnahme am Morgen zur gleichen Zeit (\pm 2 Stunden), sofort nach dem Frühstück mit einem Glas Wasser (ca. 200 ml) über einen Zyklus von 21 Tagen.
5	Ziele	In der Studie VISION wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tepotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem (lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem) NSCLC, die eine METex14-Skipping-Veränderung oder eine MET-Amplifikation aufweisen, untersucht.
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p>Studienteil 1 - Kohorte A (METex14-Skipping-Veränderung) und Kohorte B (MET-Amplifikation)</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u> ORR (Beurteilung durch IRC)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (Beurteilung durch den Prüfarzt) • Dauer des Ansprechens (Beurteilung durch IRC und Prüfarzt) • Bestes Ansprechen und Kontrolle der Erkrankung • Progressionsfreies Überleben • Gesamtüberleben <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenberichtete Endpunkte inklusive gesundheitsbezogener Lebensqualität • ECOG Performance Status • Pharmakokinetische Analysen • Analysen zum primären und zu den sekundären Endpunkten unter Berücksichtigung der molekularen Marker <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung unerwünschter Ereignisse • Erfassung abnormer klinischer Laborwerte • Erfassung abnormer Vitalzeichen, EKG, physischer Überprüfungen <p>Weitere explorative Ziele: Untersuchung möglicher Verbindungen zwischen Biomarkern des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>c-MET Signalwegs, weiteren relevanten onkogenen Signalwegen im Plasma, Serum und Tumorgewebe und der Aktivität von Tepotinib; Untersuchung der Konzentration des QT/QTc Intervalls in Zyklus 1 und 2; Untersuchung der Zusammenhangs von Behandlung und Ansprechen</p> <p>Weitere explorative Ziele für Kohorte B: Untersuchung der Wirksamkeit von Tepotinib bei unterschiedlicher Anzahl der Genkopien (GCN)</p> <p>Studienteil 2 - Kohorte C (konfirmatorischer Teil der Kohorte A bei METex14-Skipping-Veränderung)</p> <p>Primärer Endpunkt, sekundäre und explorative Endpunkte: siehe Studienteil 1</p>
7	Fallzahlbestimmung	<p>Studienteil 1 - Kohorte A (METex14-Skipping-Veränderung)</p> <p>Die primäre Analyse erfolgte auf Basis von drei unterschiedlichen Analysis Sets, die über die Testmethode bestimmt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle Patienten mit METex14-Skipping-Veränderung unabhängig von der Testmethode (Bestimmung im Tumorgewebe oder im Plasma) <p>sowie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit METex14-Skipping-Veränderung in einer Flüssigbiopsie (LBx) • Patienten mit METex14-Skipping-Veränderung im Tumorgewebe (TBx) <p>Die geplante Fallzahl lag bei 60 Patienten pro primärem Analysis Set (LBx oder TBx). Diese Berechnung beruhte auf den folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unteres Limit im ORR von 20%; • bei 60 Patienten ergibt sich bei einem Bereich von 40% bis 60% im ORR eine maximale Breite des 95%-KI (nach Pearson-Clopper, 2-seitig, exakt) von 26,4% <p>Es wird keine formale Nullhypothese getestet. Da eine Zuordnung sowohl in das LBx als auch in das TBx Analysis Set möglich ist, liegt die geschätzte Fallzahl für das kombinierte Analysis Set bei ungefähr 100 Patienten. Mindestens 25 Patienten, die eine Therapie in der Zweit- oder Drittlinie erhalten werden eingeschlossen.</p> <p>Studienteil 1 - Kohorte B (MET-Amplifikation)</p> <p>Fallzahlberechnung analog zu Kohorte A, basierend auf dem Analysis Set</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit MET-Amplifikation in einer Flüssigbiopsie (LBx) <p>Zusätzlich werden 2 TBx Analysis Sets definiert, die sich aus Anzahl der Genkopien ≥ 4 und < 6 bzw. ≥ 6 ergeben, in die jeweils mindestens 12 Patienten eingeschlossen werden. Aufgrund von Zuordnungen sowohl zu LBx und TBx Analysis Sets liegt die geschätzte Fallzahl für die Kohorte B bei insgesamt 80 Patienten.</p> <p>Studienteil 2 - Kohorte C (METex14-Skipping-Veränderung)</p> <p>Fallzahlberechnung analog zu Kohorte A, basierend auf den gleichen Analysis Set. Es werden mindestens 50 Patienten in der Erstlinie, mindestens 30 Patienten in der Zweitlinie und mindestens</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		20 Patienten in der Drittlinie eingeschlossen. Insgesamt wird die Gesamtzahl in Kohorte C auf 100 Patienten geschätzt.
8	Zuordnungsmethode	Es fand keine Zuordnung zu bestimmten Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Alle Patienten erhielten Tepotinib. Die Zuordnung zu den unterschiedlichen Analysis Sets erfolgt anhand der Methode der genetischen Veränderung von c-MET (METex14-Skipping-Veränderung, c-MET Anzahl von Genkopien/Amplifikation).
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (offen)
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	<p>Der primäre Endpunkt für alle Studienteile und Kohorten der Studie war definiert als das objektive Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt von einem IRC. Die primäre Analyse erfolgte auf Basis der ITT Analysis Sets. Es wurde keine formelle statistische Hypothese getestet. Die Anzahl der Patienten, die ein objektives Ansprechen erreichen und die ORR wurden mit einem 2-seitigen, exakten Clopper-Pearson 95 %-KI dargestellt. Dieselben Analysen werden für das objektive Ansprechen (Beurteilung des Prüfarztes) und das beste Gesamtansprechen (BOR) durchgeführt. ORR und BOR mit den zugehörigen 95 %-KI wurden in den im SAP definierten Subgruppen dargestellt. Time-to-Event Endpunkte (wie z. B. OS, PFS, Dauer des Ansprechens) wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methodik ausgewertet.</p> <p>Beim EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe, Husten und Brustschmerz) wurde die Veränderung der jeweiligen Skala gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM dargestellt. Für jedes ITT Analysis Set (LBx, TBx und LBx+TBx) jeder Kohorte wurde ein eigenes MMRM-Modell aufgestellt. Es wurden Least Square Mittelwerte und zugehörige 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Für die EORTC QLQ-LC13 Scores Dyspnoe, Husten und Brustschmerz, die EQ-5D VAS und die Dimension globaler Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 wurde die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um eine klinisch relevante Veränderung von 10 Punkten mittels Kaplan-Meier-Methoden ausgewertet.</p> <p>Alle weiteren Endpunkte wurden nur deskriptiv dargestellt.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Prescreened Analysis Set: Diese Population umfasst alle Patienten, die eine Einwilligungserklärung zum Prescreening oder zum Screening gegeben haben. Dies beinhaltet auch Patienten in Japan, die ohne Prescreening in die Studie eingeschlossen werden konnten.</p> <p>Screened Analysis Set: Diese Population umfasst alle Patienten, die eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einwilligungserklärung zum Screening gegeben haben, unabhängig von Patientendisposition.</p> <p>ITT Analysis Set: Diese Population umfasst alle Patienten, bei denen eine bestätigte METex14-Skipping-Veränderung bzw. MET-Amplifikation vorliegt und die mindestens eine Dosis Tepotinib erhalten haben. Alle Analysen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis dieser Population. Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgten auf Basis der ITT-Population, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. In Kohorten A, C und der gemeinsamen Kohorte A+C wird das ITT Analysis Set zusätzlich weiter in ITT TBx Analysis Set und ITT LBx Analysis Set unterteilt. In Kohorte B erfolgt die Analyse der Wirksamkeit nur auf Basis des ITT LBx Analysis Sets.</p> <p>Safety Analysis Set: Diese Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Tepotinib erhalten haben. Alle Analysen zur Sicherheit erfolgten auf Basis dieser Population.</p> <p>PK Analysis Set Diese Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Tepotinib erhalten haben und denen mindestens eine Blutprobe nach Behandlungsbeginn zur Bestimmung der Arzneimittelkonzentration entnommen wurde. Alle Analysen zur Pharmakokinetik erfolgten auf Basis dieser Population.</p> <p>Biomarker-Blood Analysis Set Diese Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Tepotinib erhalten haben und denen mindestens eine Blutprobe vor Behandlungsbeginn entnommen wurde. Analysen bestimmter Biomarker erfolgten auf Basis dieser Population.</p> <p>Biomarker-Tumor Analysis Set Diese Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Tepotinib erhalten haben und bei denen eine Tumorbiopsie vor Therapiebeginn durchgeführt wurde.</p> <p>Pharmakogenetisches Analysis Set Diese Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Tepotinib erhalten haben, eine separate Einwilligungserklärung bezüglich pharmakogenetischen Untersuchungen abgegeben haben und dazu eine Blutprobe abgegeben haben.</p> <p><u>Fehlende Werte:</u> Grundsätzlich werden fehlende Werte nicht ersetzt. Fehlen Angaben des Tages und/oder des Monats eines Datums benötigt für Baseline-Charakteristika (wie z. B. Geburtsdatum zur Berechnung des Alters), können diese jeweils auf den Wert 1 bzw. Januar gesetzt werden. Fehlt der Tag bei einer Tumorbeurteilung, wird dieser auf den früheren Zeitpunkt zwischen Start der Behandlung und dem 15. des Monats gesetzt. Fehlt der Todestag, wird dieser auf den späteren Zeitpunkt zwischen dem 15. des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Monats und dem Tag nach letztem Kontakt gesetzt. Fehlen mehr als die Hälfte der Items einer Multi-Item-Skala des EORTC QLQ-C30, wird der Score auf missing gesetzt. Fehlen beim EORTC QLQ-LC13 Items bezüglich der Subdimensionen Dyspnoe, Husten oder Brustschmerz, wird der zugehörige Score auf missing gesetzt, sonst wird wie beim EORTC QLQ-C30 vorgegangen.
Resultate		
12	Patientenfluss	siehe Flow-Chart (Abbildung 25)
<p>a: nach TREND 2004 (http://www.cdc.gov/trendstatement/).</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ctDNA: Circulating Tumor Deoxyribonucleic Acid; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; HGF: Hepatozyten-Wachstumsfaktor; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; ITT: Intention to Treat; LBx: Flüssigbiopsie ; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: MET-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; NCI: National Cancer Institute; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; NYHA: New York Heart Association; OGN: Oberer Grenzwert des Normalbereichs; ORR: Objektive Ansprechrates; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; TBx: Gewebebiopsie</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

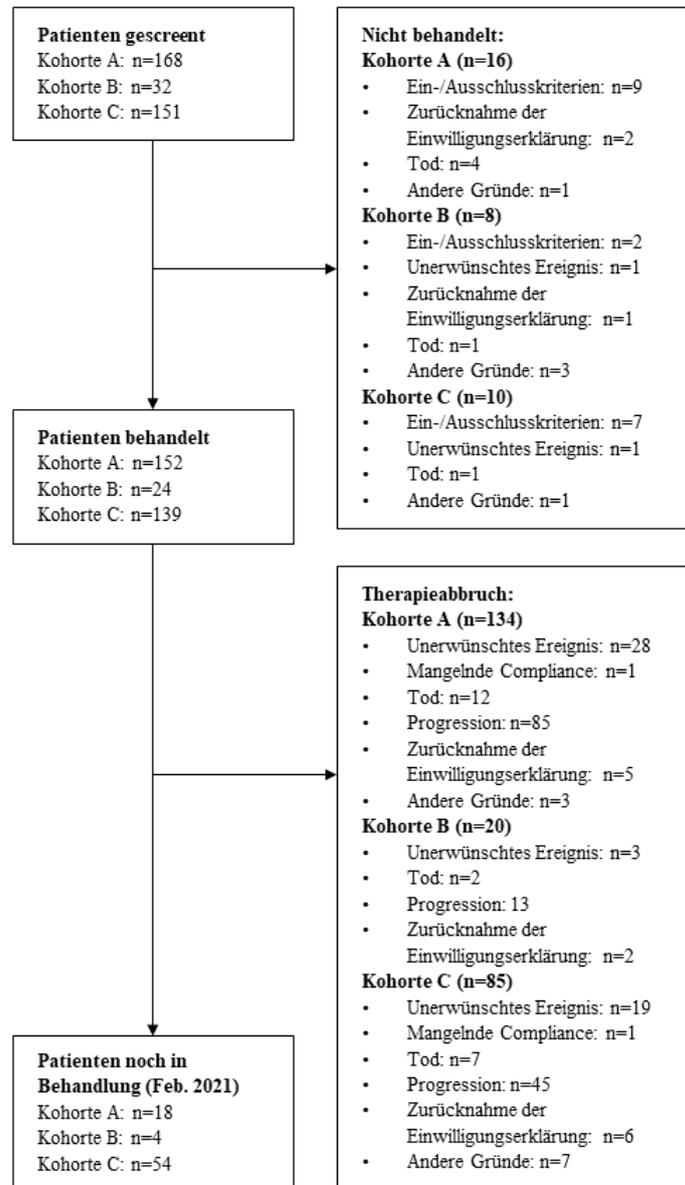


Abbildung 25: Flussdiagramm der Studie VISION (Datenschnitt: Februar 2021)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VISION

Studie: VISION

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VISION	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Die Studie ist einarmig und daher nicht randomisiert.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Studie ist einarmig.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben gilt allerdings als harter und unverzerrt erhebbarer und auswertbarer Endpunkt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts vorgenommen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts vorgenommen.

Endpunkt: Tumoransprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts vorgenommen.

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts vorgenommen.

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts vorgenommen.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts vorgenommen.

Endpunkt: Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts vorgenommen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts vorgenommen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Daten zur Studie VISION**Inhaltsverzeichnis**

	Seite
Anhang 4-G1: PFS (Investigator)	236
Anhang 4-G1.1: Zweitlinie	236
Anhang 4-G1.2: Drittlinie	240
Anhang 4-G2: PFS (Folgetherapie als Progression)	244
Anhang 4-G2.1: Zweitlinie	244
Anhang 4-G2.2: Drittlinie	248
Anhang 4-G3: Alle Skalen des EORTC QLQ-C30.....	252
Anhang 4-G3.1: Zweitlinie	252
Anhang 4-G3.2: Drittlinie	278
Anhang 4-G4: Alle Skalen des EORTC QLQ-LC13	304
Anhang 4-G4.1: Zweitlinie	304
Anhang 4-G4.2: Drittlinie	321
Anhang 4-G5: EQ-5D VAS	338
Anhang 4-G5.1: Zweitlinie	338
Anhang 4-G5.2: Drittlinie	340
Anhang 4-G6: UE nach SOC und PT	342
Anhang 4-G6.1: Zweitlinie	342
Anhang 4-G6.2: Drittlinie	347

Anhang 4-G1: PFS (Investigator)

Anhang 4-G1.1: Zweitlinie

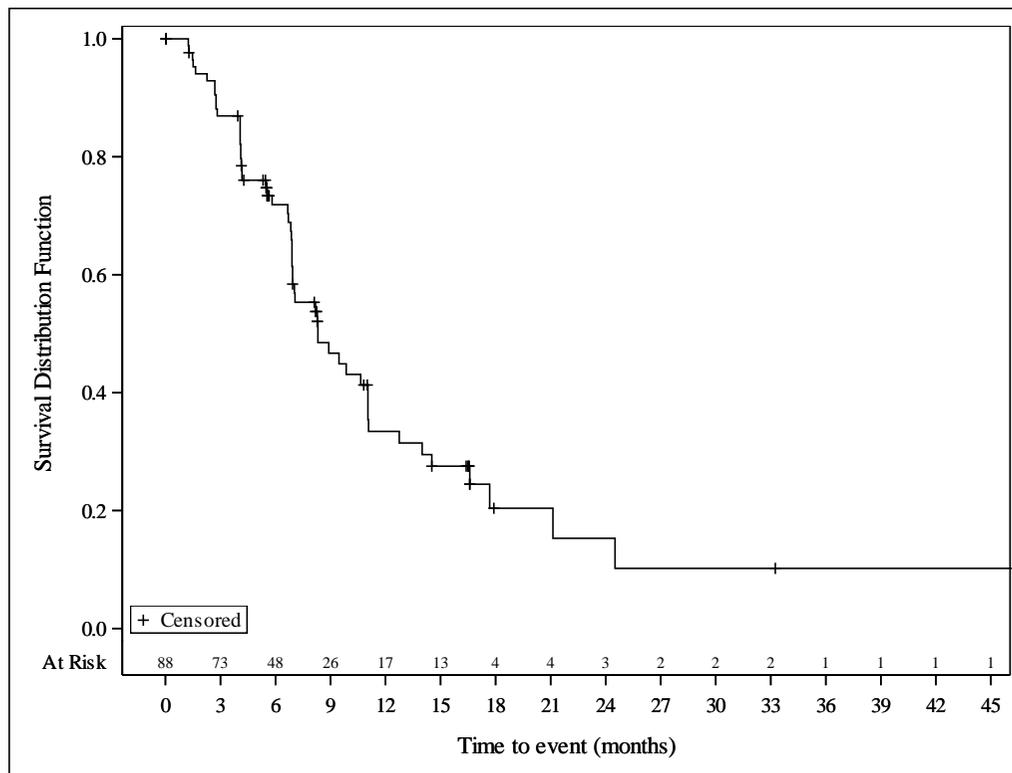
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 2L Treatment
 Summary of PFS based on Investigator assessment (months)
 ITT Analysis Set

Subgroup Level	Tepotinib (N=88)		Median (95% CI) [1]
	n/	N (%)	
Overall	53/	88 (60.2)	8.3 (6.9, 11.0)

NE: Not Estimable.
 [1] 95% confidence interval for the median using the Brookmeyer and Crowley method.

Protocol MS 200095-0022
Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
2L treatment
Kaplan Meier Plot of PFS based on Investigator assessment (months)
ITT Analysis Set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 2L Treatment
 Survival rates of PFS based on Investigator assessment (months)
 ITT Analysis Set

Subgroup Level Timepoint	Subjects at risk	Subjects failed	Tepotinib (N=88)	
			Probability of being event-free[1] (%)	(95% CI) [2]
Overall				
6 months	48	23	71.9	(60.7, 80.4)
12 months	17	46	33.4	(21.9, 45.3)
18 months	4	51	20.4	(9.9, 33.6)
24 months	3	52	15.3	(5.4, 29.8)

NE: Not Estimable.
 [1] Based on Kaplan-Meier estimates.
 [2] 95% confidence interval using the log-log transformation according to Kalbfleisch and Prentice.

Anhang 4-G1.2: Drittlinie

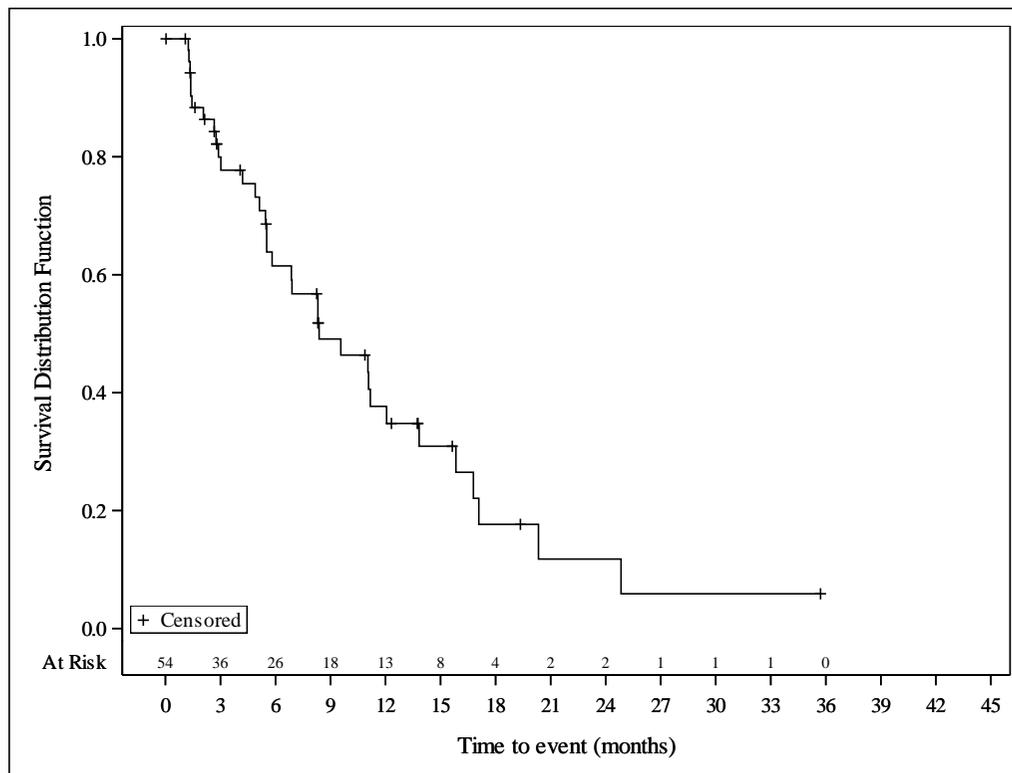
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of PFS based on Investigator assessment (months)
 ITT Analysis Set

Subgroup Level	Tepotinib (N=54)		Median (95% CI) [1]
	n/	N (%)	
Overall	34/	54 (63.0)	8.4 (5.5, 12.1)

NE: Not Estimable.
 [1] 95% confidence interval for the median using the Brookmeyer and Crowley method.

Protocol MS 200095-0022
Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
3L treatment
Kaplan Meier Plot of PFS based on Investigator assessment (months)
ITT Analysis Set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Survival rates of PFS based on Investigator assessment (months)
 ITT Analysis Set

Subgroup Level Timepoint	Subjects		Tepotinib (N=54)	
	Subjects at risk	Subjects failed	Probability of being event-free[1] (%) (95% CI) [2]	
Overall				
6 months	26	18	61.5 (45.8, 73.9)	
12 months	13	27	37.7 (23.0, 52.3)	
18 months	4	32	17.7 (6.3, 33.7)	
24 months	2	33	11.8 (2.6, 28.4)	

NE: Not Estimable.
 [1] Based on Kaplan-Meier estimates.
 [2] 95% confidence interval using the log-log transformation according to Kalbfleisch and Prentice.

Anhang 4-G2: PFS (Folgetherapie als Progression)

Anhang 4-G2.1: Zweitlinie

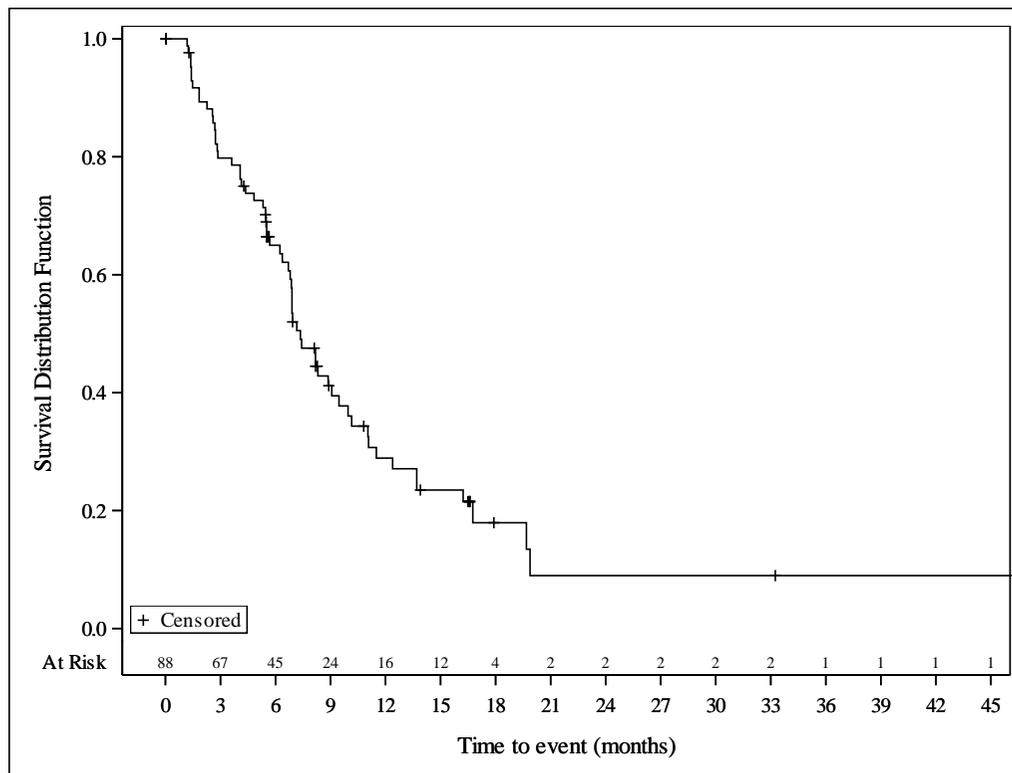
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 2L Treatment
 Summary of PFS considering any anti-cancer treatment as progressive disease (months)
 ITT Analysis Set

Subgroup Level	Tepotinib (N=88)	
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]
Overall	59/ 88 (67.0)	7.4 (6.7, 9.5)

NE: Not Estimable.
 [1] 95% confidence interval for the median using the Brookmeyer and Crowley method.

Protocol MS 200095-0022
Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
2L treatment
Kaplan Meier Plot of PFS considering any anti-cancer treatment as progressive disease (months)
ITT Analysis Set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 2L treatment
 Survival rates of PFS considering any anti-cancer treatment as progressive disease (months)
 ITT Analysis Set

Subgroup Level Timepoint	Subjects at risk	Subjects failed	Tepotinib (N=88)	
			Probability of being event-free[1] (%)	(95% CI) [2]
Overall				
6 months	45	29	65.0	(53.7, 74.2)
12 months	16	52	28.9	(18.5, 40.2)
18 months	4	57	17.9	(8.8, 29.7)
24 months	2	59	9.0	(2.1, 22.4)

NE: Not Estimable.
 [1] Based on Kaplan-Meier estimates.
 [2] 95% confidence interval using the log-log transformation according to Kalbfleisch and Prentice.

Anhang 4-G2.2: Drittlinie

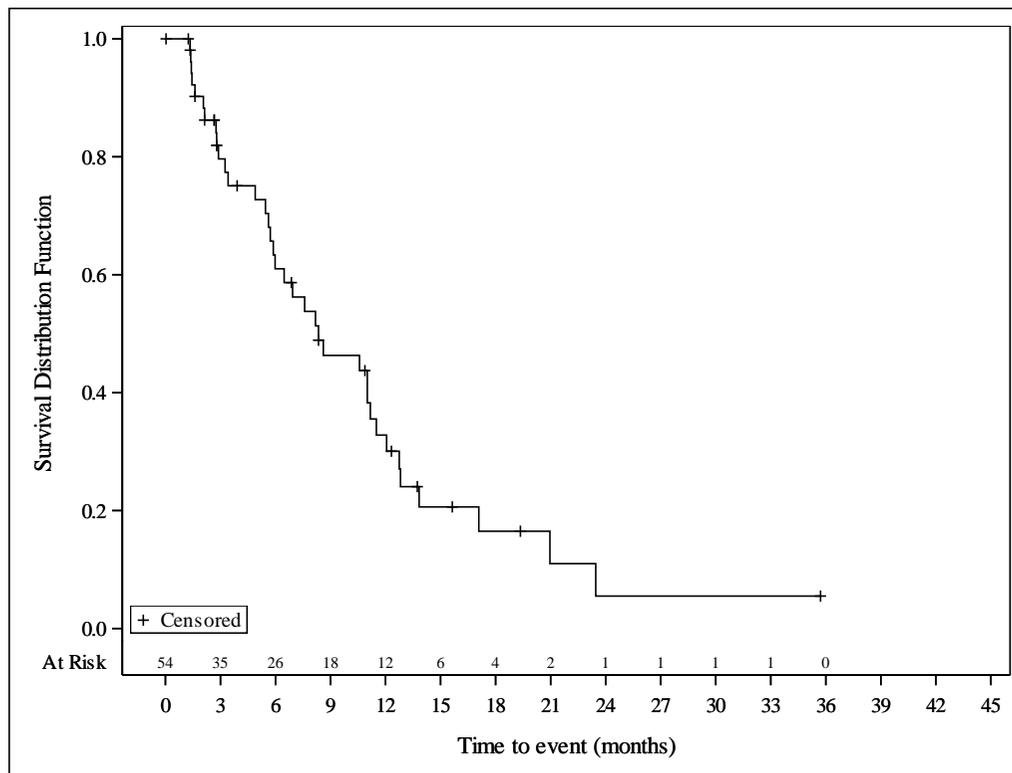
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Summary of PFS considering any anti-cancer treatment as progressive disease (months)
 ITT Analysis Set

Subgroup Level	Tepotinib (N=54)	
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]
Overall	36/ 54 (66.7)	8.3 (5.9, 11.2)

NE: Not Estimable.
 [1] 95% confidence interval for the median using the Brookmeyer and Crowley method.

Protocol MS 200095-0022
Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
3L treatment
Kaplan Meier Plot of PFS considering any anti-cancer treatment as progressive disease (months)
ITT Analysis Set



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Survival rates of PFS considering any anti-cancer treatment as progressive disease (months)
 ITT Analysis Set

Subgroup Level Timepoint	Subjects		Tepotinib (N=54)	
	Subjects at risk	Subjects failed	Probability of being event-free[1] (%) (95% CI) [2]	
Overall				
6 months	26	18	61.0 (45.3, 73.5)	
12 months	12	29	32.8 (19.0, 47.3)	
18 months	4	34	16.5 (6.2, 31.0)	
24 months	1	36	5.5 (0.5, 20.8)	

NE: Not Estimable.
 [1] Based on Kaplan-Meier estimates.
 [2] 95% confidence interval using the log-log transformation according to Kalbfleisch and Prentice.

Anhang 4-G3: Alle Skalen des EORTC QLQ-C30

Anhang 4-G3.1: Zweitlinie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Global Health Status/QoL Score	Baseline	79	55.2 (23.43)		
	Cycle 3 Day 1	72	66.7 (21.80)	67	10.2 (23.78)
	Cycle 5 Day 1	68	65.9 (20.90)	62	9.3 (26.49)
	Cycle 7 Day 1	57	65.1 (18.86)	52	9.8 (26.13)
	Cycle 9 Day 1	49	65.0 (19.09)	44	11.7 (21.81)
	Cycle 11 Day 1	32	64.8 (19.48)	30	6.9 (19.21)
	Cycle 13 Day 1	28	68.2 (18.43)	26	10.6 (21.29)
	Cycle 17 Day 1	18	69.4 (15.39)	17	9.3 (13.14)
	Cycle 21 Day 1	12	70.8 (17.23)	10	10.8 (16.22)
	Cycle 25 Day 1	10	66.7 (17.12)	10	10.8 (13.06)
	Cycle 29 Day 1	4	75.0 (9.62)	4	6.3 (12.50)
	Cycle 33 Day 1	2	83.3 (0.00)	2	12.5 (17.68)
	Cycle 37 Day 1	1	83.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	83.3 (NE)	1	25.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	83.3 (23.57)	2	12.5 (5.89)
	Cycle 49 Day 1	2	75.0 (11.79)	2	4.2 (29.46)
	Cycle 53 Day 1	1	91.7 (NE)	1	8.3 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	56.6 (20.88)	48	-5.7 (27.57)
	Additional Follow-up 1	2	70.8 (29.46)	2	20.8 (17.68)
	Additional Follow-up 2	2	41.7 (35.36)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	66.7 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Functional Scales - Physical Functioning	Baseline	79	70.5 (25.81)		
	Cycle 3 Day 1	72	76.6 (23.31)	67	7.1 (16.89)
	Cycle 5 Day 1	68	73.9 (25.41)	62	4.1 (22.47)
	Cycle 7 Day 1	57	75.4 (23.17)	52	4.2 (19.58)
	Cycle 9 Day 1	49	76.9 (22.12)	44	6.5 (21.15)
	Cycle 11 Day 1	32	75.4 (20.49)	30	3.8 (23.73)
	Cycle 13 Day 1	28	77.6 (23.04)	26	6.9 (21.37)
	Cycle 17 Day 1	18	78.9 (21.11)	17	3.1 (12.50)
	Cycle 21 Day 1	12	80.6 (27.63)	10	10.0 (13.79)
	Cycle 25 Day 1	10	84.7 (16.64)	10	8.7 (18.07)
	Cycle 29 Day 1	4	86.7 (5.44)	4	6.7 (22.44)
	Cycle 33 Day 1	2	93.3 (0.00)	2	23.3 (33.00)
	Cycle 37 Day 1	1	100.0 (NE)	1	6.7 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	86.7 (NE)	1	40.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	93.3 (9.43)	2	23.3 (23.57)
	Cycle 49 Day 1	2	93.3 (9.43)	2	23.3 (23.57)
	Cycle 53 Day 1	1	100.0 (NE)	1	6.7 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	69.3 (25.03)	48	-5.1 (23.59)
	Additional Follow-up 1	2	56.7 (33.00)	2	-3.3 (14.14)
	Additional Follow-up 2	2	13.3 (18.86)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 2L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Functional Scales - Role Functioning	Baseline	79	66.9 (32.52)		
	Cycle 3 Day 1	72	71.5 (29.40)	67	3.7 (28.99)
	Cycle 5 Day 1	68	71.6 (30.89)	62	3.0 (30.26)
	Cycle 7 Day 1	57	70.8 (29.76)	52	-0.3 (29.24)
	Cycle 9 Day 1	49	73.5 (24.28)	44	5.3 (27.79)
	Cycle 11 Day 1	32	75.0 (27.11)	30	4.4 (29.01)
	Cycle 13 Day 1	28	78.6 (24.37)	26	5.1 (24.84)
	Cycle 17 Day 1	18	75.0 (29.29)	17	5.9 (31.70)
	Cycle 21 Day 1	12	79.2 (29.41)	10	15.0 (41.16)
	Cycle 25 Day 1	10	80.0 (21.94)	10	13.3 (30.23)
	Cycle 29 Day 1	4	87.5 (15.96)	4	8.3 (28.87)
	Cycle 33 Day 1	2	100.0 (0.00)	2	33.3 (47.14)
	Cycle 37 Day 1	1	83.3 (NE)	1	-16.7 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	83.3 (NE)	1	50.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	100.0 (0.00)	2	33.3 (47.14)
	Cycle 49 Day 1	2	83.3 (0.00)	2	16.7 (47.14)
	Cycle 53 Day 1	1	100.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	63.9 (32.34)	48	-9.7 (35.37)
	Additional Follow-up 1	2	66.7 (47.14)	2	-16.7 (23.57)
	Additional Follow-up 2	2	8.3 (11.79)	1	-50.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Functional Scales - Emotional Functioning	Baseline	79	77.8 (21.47)		
	Cycle 3 Day 1	72	83.9 (17.71)	67	4.6 (19.21)
	Cycle 5 Day 1	68	84.2 (17.93)	62	5.5 (21.34)
	Cycle 7 Day 1	57	81.4 (18.43)	52	2.6 (19.00)
	Cycle 9 Day 1	49	80.1 (21.37)	44	-2.3 (16.11)
	Cycle 11 Day 1	32	80.7 (19.56)	30	-1.1 (17.05)
	Cycle 13 Day 1	28	87.5 (16.59)	26	6.1 (18.64)
	Cycle 17 Day 1	18	82.9 (17.96)	17	1.0 (16.11)
	Cycle 21 Day 1	12	78.5 (14.85)	10	-5.8 (18.86)
	Cycle 25 Day 1	10	80.0 (20.49)	10	-1.7 (14.59)
	Cycle 29 Day 1	4	89.6 (15.77)	4	8.3 (24.53)
	Cycle 33 Day 1	2	100.0 (0.00)	2	16.7 (23.57)
	Cycle 37 Day 1	1	100.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	91.7 (NE)	1	25.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	95.8 (5.89)	2	12.5 (17.68)
	Cycle 49 Day 1	2	87.5 (5.89)	2	4.2 (29.46)
	Cycle 53 Day 1	1	100.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	79.8 (19.33)	48	-1.6 (21.79)
	Additional Follow-up 1	2	87.5 (17.68)	2	0.0 (0.00)
	Additional Follow-up 2	2	45.8 (17.68)	1	-16.7 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	33.3 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Functional Scales - Cognitive Functioning	Baseline	79	85.0 (19.17)		
	Cycle 3 Day 1	72	84.0 (20.06)	67	0.0 (17.41)
	Cycle 5 Day 1	68	80.1 (22.54)	62	-3.8 (22.06)
	Cycle 7 Day 1	57	85.1 (18.01)	52	-0.6 (17.14)
	Cycle 9 Day 1	49	81.0 (18.00)	44	-4.2 (18.37)
	Cycle 11 Day 1	32	83.9 (19.16)	30	-5.0 (11.70)
	Cycle 13 Day 1	28	86.9 (15.95)	26	-2.6 (13.90)
	Cycle 17 Day 1	18	90.7 (14.26)	17	-2.9 (15.85)
	Cycle 21 Day 1	12	88.9 (10.86)	10	0.0 (13.61)
	Cycle 25 Day 1	10	86.7 (13.15)	10	-1.7 (16.57)
	Cycle 29 Day 1	4	87.5 (15.96)	4	0.0 (13.61)
	Cycle 33 Day 1	2	100.0 (0.00)	2	16.7 (23.57)
	Cycle 37 Day 1	1	100.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	83.3 (NE)	1	16.7 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	91.7 (11.79)	2	8.3 (11.79)
	Cycle 49 Day 1	2	83.3 (23.57)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 53 Day 1	1	100.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	83.3 (17.13)	48	-4.9 (16.11)
	Additional Follow-up 1	2	83.3 (23.57)	2	0.0 (0.00)
	Additional Follow-up 2	2	75.0 (35.36)	1	-16.7 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	50.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 2L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Functional Scales - Social Functioning	Baseline	79	72.4 (28.85)		
	Cycle 3 Day 1	72	80.6 (24.55)	67	6.5 (23.74)
	Cycle 5 Day 1	68	75.2 (27.99)	62	1.3 (27.71)
	Cycle 7 Day 1	57	77.5 (25.68)	52	1.6 (20.94)
	Cycle 9 Day 1	49	79.3 (25.35)	44	6.1 (22.76)
	Cycle 11 Day 1	32	82.3 (21.56)	30	2.8 (19.12)
	Cycle 13 Day 1	28	83.3 (24.00)	26	4.5 (17.99)
	Cycle 17 Day 1	18	84.3 (21.75)	17	4.9 (11.43)
	Cycle 21 Day 1	12	86.1 (18.58)	10	13.3 (17.21)
	Cycle 25 Day 1	10	85.0 (21.44)	10	10.0 (16.10)
	Cycle 29 Day 1	4	83.3 (19.25)	4	8.3 (21.52)
	Cycle 33 Day 1	2	100.0 (0.00)	2	25.0 (11.79)
	Cycle 37 Day 1	1	100.0 (NE)	1	33.3 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	100.0 (NE)	1	16.7 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	91.7 (11.79)	2	16.7 (0.00)
	Cycle 49 Day 1	2	91.7 (11.79)	2	16.7 (23.57)
	Cycle 53 Day 1	1	100.0 (NE)	1	33.3 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	75.9 (26.24)	48	-3.1 (30.30)
	Additional Follow-up 1	2	83.3 (23.57)	2	-8.3 (11.79)
	Additional Follow-up 2	2	66.7 (47.14)	1	-50.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Symptom Scales - Fatigue	Baseline	79	39.7 (26.79)		
	Cycle 3 Day 1	72	34.4 (23.23)	67	-4.1 (23.44)
	Cycle 5 Day 1	68	33.7 (27.15)	62	-4.5 (24.92)
	Cycle 7 Day 1	57	31.2 (21.87)	52	-3.8 (24.69)
	Cycle 9 Day 1	49	36.3 (24.82)	44	0.3 (25.07)
	Cycle 11 Day 1	32	34.7 (21.26)	30	0.7 (29.17)
	Cycle 13 Day 1	28	29.0 (22.29)	26	-5.6 (25.39)
	Cycle 17 Day 1	18	28.4 (13.86)	17	-3.3 (20.32)
	Cycle 21 Day 1	12	24.1 (12.38)	10	-5.6 (30.65)
	Cycle 25 Day 1	10	27.8 (21.11)	10	-4.4 (29.26)
	Cycle 29 Day 1	4	19.4 (13.98)	4	-13.9 (37.82)
	Cycle 33 Day 1	2	22.2 (0.00)	2	-22.2 (62.85)
	Cycle 37 Day 1	1	11.1 (NE)	1	11.1 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	33.3 (NE)	1	-55.6 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	22.2 (15.71)	2	-22.2 (47.14)
	Cycle 49 Day 1	2	5.6 (7.86)	2	-38.9 (55.00)
	Cycle 53 Day 1	1	11.1 (NE)	1	11.1 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	39.5 (24.67)	48	6.3 (27.69)
	Additional Follow-up 1	2	44.4 (31.43)	2	22.2 (0.00)
	Additional Follow-up 2	2	61.1 (23.57)	1	33.3 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	77.8 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Symptom Scales - Nausea and Vomiting	Baseline	79	9.5 (17.23)		
	Cycle 3 Day 1	72	9.7 (15.76)	67	1.0 (19.00)
	Cycle 5 Day 1	68	10.0 (21.38)	62	1.9 (22.60)
	Cycle 7 Day 1	57	7.6 (13.75)	52	0.3 (18.22)
	Cycle 9 Day 1	49	6.8 (13.14)	44	-3.0 (20.73)
	Cycle 11 Day 1	32	5.7 (15.62)	30	-3.9 (21.75)
	Cycle 13 Day 1	28	4.2 (13.32)	26	-3.8 (16.54)
	Cycle 17 Day 1	18	4.6 (11.15)	17	-2.9 (17.91)
	Cycle 21 Day 1	12	2.8 (9.62)	10	-10.0 (17.92)
	Cycle 25 Day 1	10	6.7 (14.05)	10	-6.7 (22.50)
	Cycle 29 Day 1	4	0.0 (0.00)	4	-8.3 (16.67)
	Cycle 33 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-33.3 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 49 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	6.8 (14.67)	48	1.4 (19.40)
	Additional Follow-up 1	2	0.0 (0.00)	2	-8.3 (11.79)
	Additional Follow-up 2	2	0.0 (0.00)	1	-16.7 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Symptom Scales - Pain	Baseline	79	33.3 (30.08)		
	Cycle 3 Day 1	72	20.8 (25.14)	67	-13.7 (30.56)
	Cycle 5 Day 1	68	23.8 (27.67)	62	-9.4 (32.31)
	Cycle 7 Day 1	57	21.9 (24.23)	52	-10.6 (31.14)
	Cycle 9 Day 1	49	28.2 (26.18)	44	-7.2 (28.84)
	Cycle 11 Day 1	32	22.4 (24.17)	30	-9.4 (30.85)
	Cycle 13 Day 1	28	14.9 (21.44)	26	-14.7 (24.19)
	Cycle 17 Day 1	18	23.1 (18.20)	17	-2.0 (25.61)
	Cycle 21 Day 1	12	11.1 (12.97)	10	-20.0 (20.49)
	Cycle 25 Day 1	10	10.0 (14.05)	10	-25.0 (26.35)
	Cycle 29 Day 1	4	4.2 (8.33)	4	-29.2 (36.96)
	Cycle 33 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	-33.3 (23.57)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-16.7 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	16.7 (NE)	1	-66.7 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	-33.3 (23.57)
	Cycle 49 Day 1	2	8.3 (11.79)	2	-41.7 (35.36)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-16.7 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	30.6 (27.99)	48	-2.4 (33.51)
	Additional Follow-up 1	2	25.0 (35.36)	2	0.0 (0.00)
	Additional Follow-up 2	2	66.7 (47.14)	1	50.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 2L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Symptom Scales - Dyspnea	Baseline	79	30.0 (27.53)		
	Cycle 3 Day 1	72	23.6 (20.51)	67	-6.0 (28.97)
	Cycle 5 Day 1	68	18.6 (24.69)	62	-11.3 (31.33)
	Cycle 7 Day 1	57	17.5 (20.03)	52	-8.3 (28.68)
	Cycle 9 Day 1	49	21.8 (21.03)	44	-7.6 (31.22)
	Cycle 11 Day 1	32	29.2 (25.04)	30	-6.7 (29.56)
	Cycle 13 Day 1	28	21.4 (24.37)	26	-12.8 (25.08)
	Cycle 17 Day 1	18	24.1 (25.06)	17	-9.8 (28.30)
	Cycle 21 Day 1	12	25.0 (28.87)	10	-20.0 (23.31)
	Cycle 25 Day 1	10	23.3 (22.50)	10	-16.7 (32.39)
	Cycle 29 Day 1	4	25.0 (16.67)	4	-16.7 (57.74)
	Cycle 33 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	-33.3 (47.14)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	33.3 (NE)	1	-66.7 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	33.3 (0.00)	2	-16.7 (70.71)
	Cycle 49 Day 1	2	33.3 (0.00)	2	-16.7 (70.71)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	29.6 (24.80)	48	1.4 (26.59)
	Additional Follow-up 1	2	33.3 (47.14)	2	33.3 (47.14)
	Additional Follow-up 2	2	50.0 (23.57)	1	33.3 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 2L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Symptom Scales - Insomnia	Baseline	79	29.5 (30.66)		
	Cycle 3 Day 1	72	24.1 (26.37)	67	-3.5 (35.36)
	Cycle 5 Day 1	68	20.1 (22.41)	62	-8.1 (34.51)
	Cycle 7 Day 1	57	20.5 (22.50)	52	-6.4 (30.99)
	Cycle 9 Day 1	49	26.5 (28.04)	44	-1.5 (35.18)
	Cycle 11 Day 1	32	26.0 (23.55)	30	2.2 (33.83)
	Cycle 13 Day 1	28	17.9 (23.10)	26	-7.7 (38.07)
	Cycle 17 Day 1	18	13.0 (23.26)	17	-7.8 (40.02)
	Cycle 21 Day 1	12	19.4 (30.01)	10	-3.3 (33.15)
	Cycle 25 Day 1	10	16.7 (23.57)	10	-6.7 (40.98)
	Cycle 29 Day 1	4	8.3 (16.67)	4	-8.3 (41.94)
	Cycle 33 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-33.3 (47.14)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	33.3 (NE)	1	-33.3 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-33.3 (47.14)
	Cycle 49 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-33.3 (47.14)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	25.3 (28.18)	48	-2.1 (34.66)
	Additional Follow-up 1	2	16.7 (23.57)	2	0.0 (0.00)
	Additional Follow-up 2	2	50.0 (23.57)	1	33.3 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	66.7 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 2L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Symptom Scales - Appetite Loss	Baseline	79	30.8 (35.31)		
	Cycle 3 Day 1	72	23.6 (31.37)	67	-4.5 (33.28)
	Cycle 5 Day 1	68	23.0 (32.71)	62	-5.4 (37.79)
	Cycle 7 Day 1	57	17.5 (23.66)	52	-9.6 (31.89)
	Cycle 9 Day 1	49	23.1 (27.39)	44	-6.8 (40.40)
	Cycle 11 Day 1	32	17.7 (23.92)	30	-8.9 (41.00)
	Cycle 13 Day 1	28	19.0 (27.86)	26	-6.4 (42.18)
	Cycle 17 Day 1	18	7.4 (18.28)	17	-13.7 (29.01)
	Cycle 21 Day 1	12	16.7 (30.15)	10	-3.3 (42.89)
	Cycle 25 Day 1	10	6.7 (14.05)	10	-16.7 (32.39)
	Cycle 29 Day 1	4	16.7 (33.33)	4	-16.7 (57.74)
	Cycle 33 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-50.0 (70.71)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-100.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-50.0 (70.71)
	Cycle 49 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-50.0 (70.71)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	24.1 (32.00)	48	-3.5 (37.81)
	Additional Follow-up 1	2	0.0 (0.00)	2	-16.7 (23.57)
	Additional Follow-up 2	2	16.7 (23.57)	1	-33.3 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 2L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Symptom Scales - Constipation	Baseline	79	20.7 (27.38)		
	Cycle 3 Day 1	72	18.5 (26.17)	67	-3.0 (25.11)
	Cycle 5 Day 1	68	20.1 (25.85)	62	-2.2 (31.29)
	Cycle 7 Day 1	57	17.5 (23.66)	52	0.0 (27.22)
	Cycle 9 Day 1	49	20.4 (24.36)	44	2.3 (29.99)
	Cycle 11 Day 1	32	18.8 (22.30)	30	0.0 (31.56)
	Cycle 13 Day 1	28	14.3 (23.00)	26	-2.6 (22.95)
	Cycle 17 Day 1	18	16.7 (23.57)	17	-2.0 (27.56)
	Cycle 21 Day 1	12	13.9 (17.16)	10	6.7 (21.08)
	Cycle 25 Day 1	10	26.7 (26.29)	10	13.3 (23.31)
	Cycle 29 Day 1	4	16.7 (19.25)	4	8.3 (16.67)
	Cycle 33 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-33.3 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 49 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	18.5 (25.63)	48	0.7 (31.13)
	Additional Follow-up 1	2	16.7 (23.57)	2	0.0 (0.00)
	Additional Follow-up 2	2	33.3 (47.14)	1	33.3 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

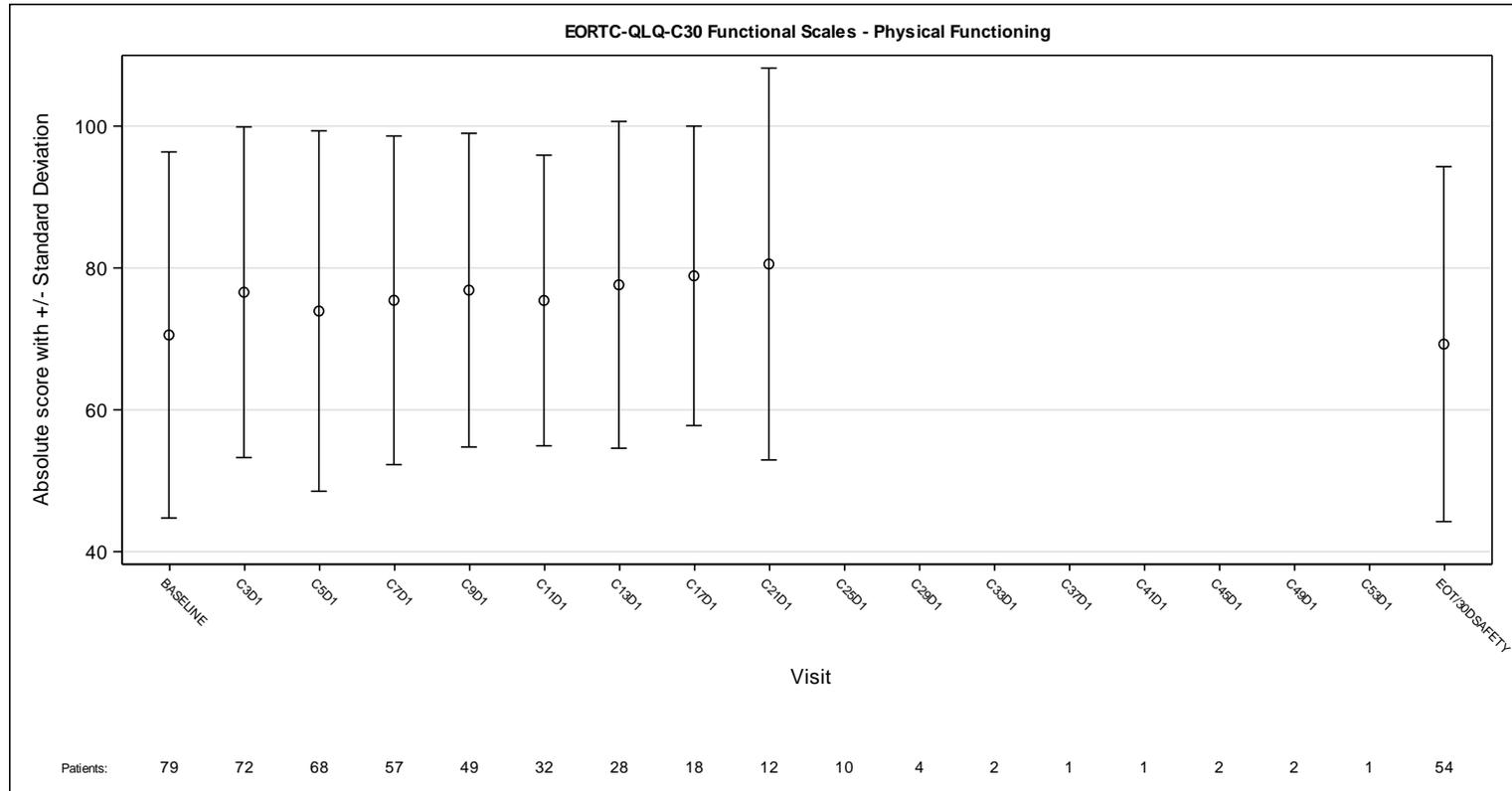
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Symptom Scales - Diarrhoea	Baseline	79	8.0 (18.66)		
	Cycle 3 Day 1	72	8.8 (16.78)	67	-0.0 (25.29)
	Cycle 5 Day 1	68	5.9 (14.04)	62	-1.6 (25.20)
	Cycle 7 Day 1	57	5.3 (13.79)	52	-1.3 (23.76)
	Cycle 9 Day 1	49	10.9 (19.71)	44	4.5 (26.50)
	Cycle 11 Day 1	32	9.4 (17.42)	30	2.2 (28.94)
	Cycle 13 Day 1	28	4.8 (11.88)	26	0.0 (16.33)
	Cycle 17 Day 1	18	13.0 (20.26)	17	9.8 (22.87)
	Cycle 21 Day 1	12	16.7 (22.47)	10	16.7 (23.57)
	Cycle 25 Day 1	10	6.7 (14.05)	10	6.7 (14.05)
	Cycle 29 Day 1	4	25.0 (16.67)	4	25.0 (16.67)
	Cycle 33 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	16.7 (23.57)
	Cycle 37 Day 1	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	16.7 (23.57)
	Cycle 49 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	5.6 (12.54)	48	-1.4 (18.14)
	Additional Follow-up 1	2	0.0 (0.00)	2	-16.7 (23.57)
	Additional Follow-up 2	2	33.3 (0.00)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	66.7 (NE)	0	NE

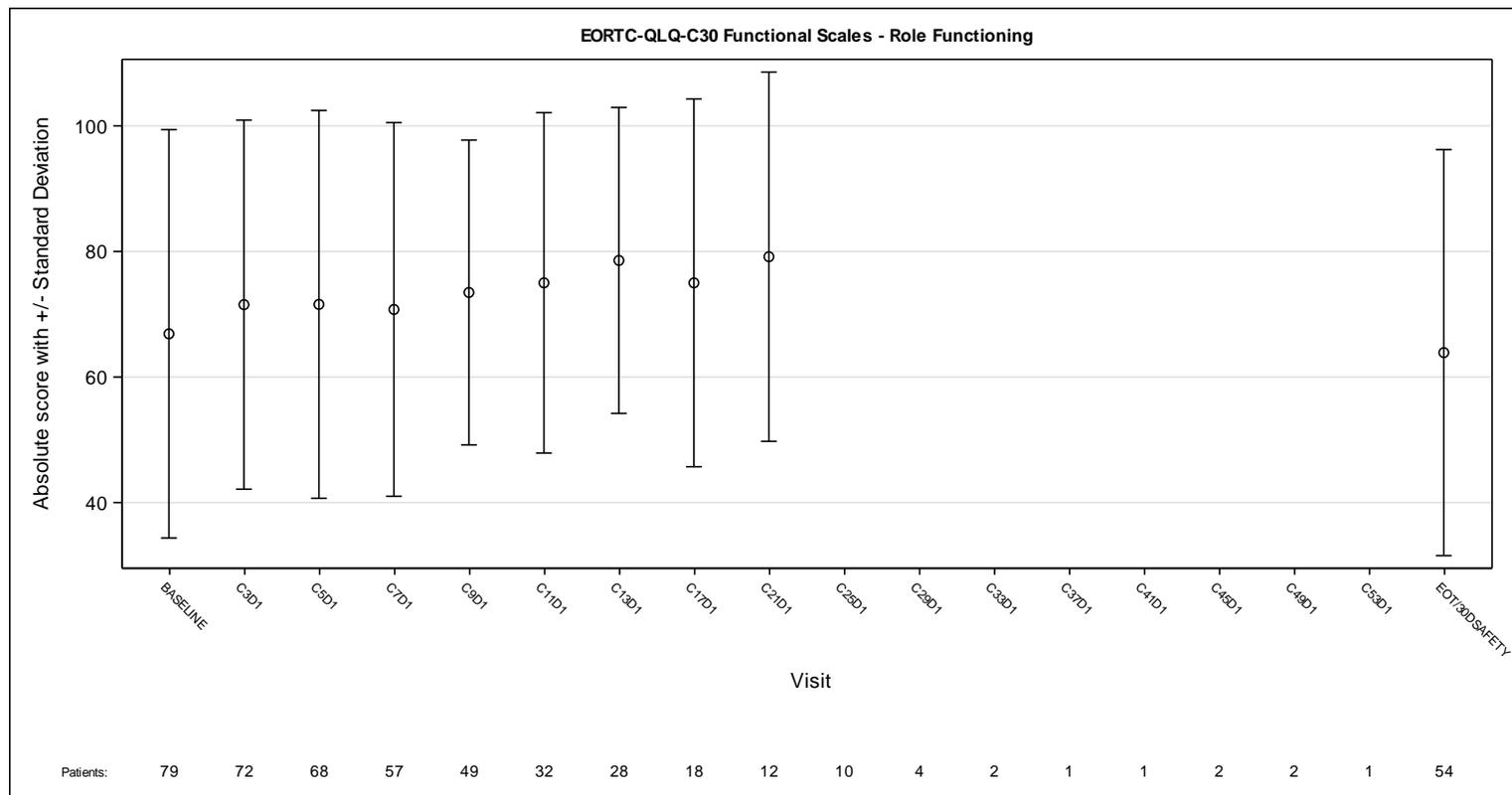
NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



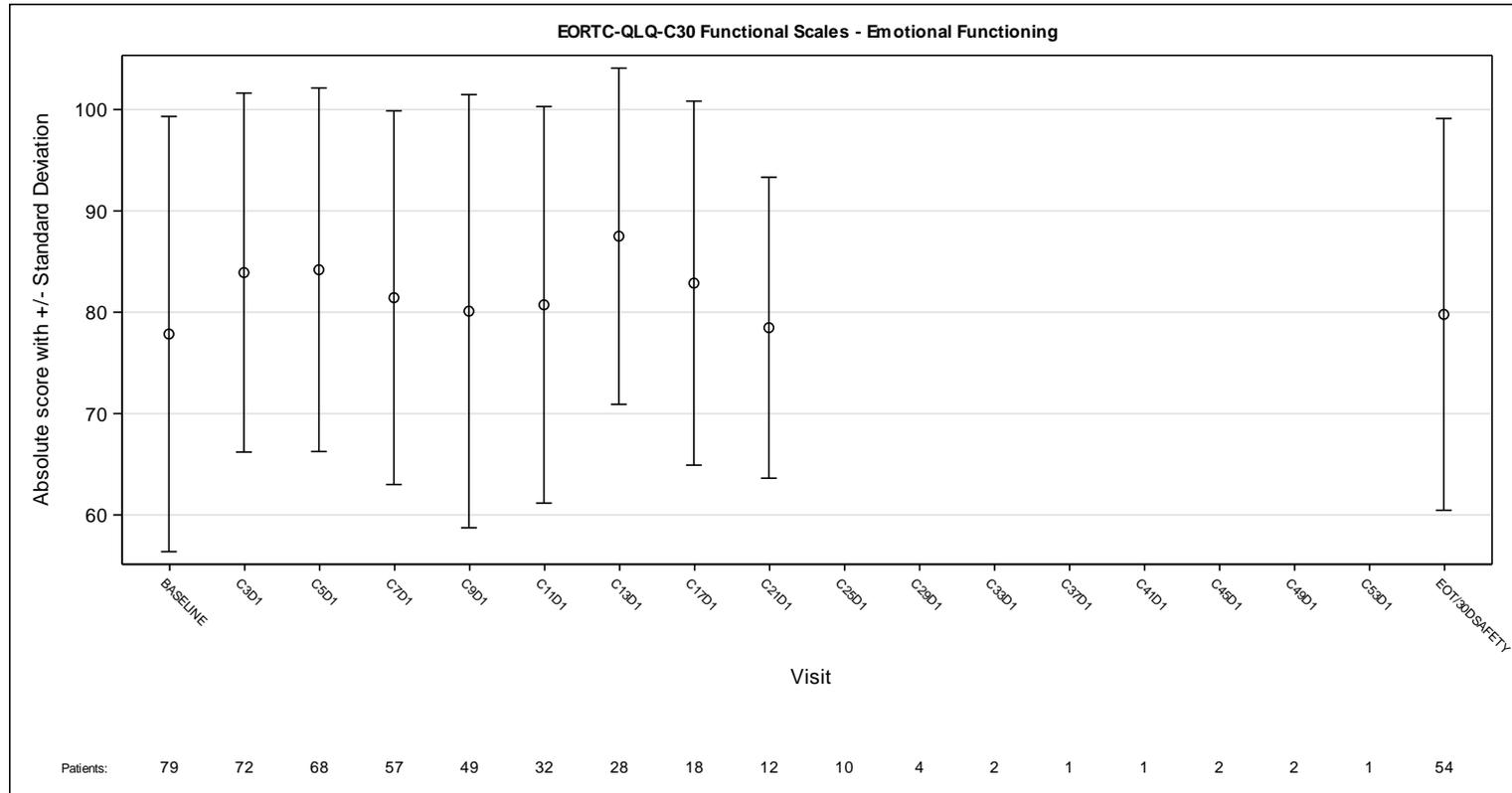
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



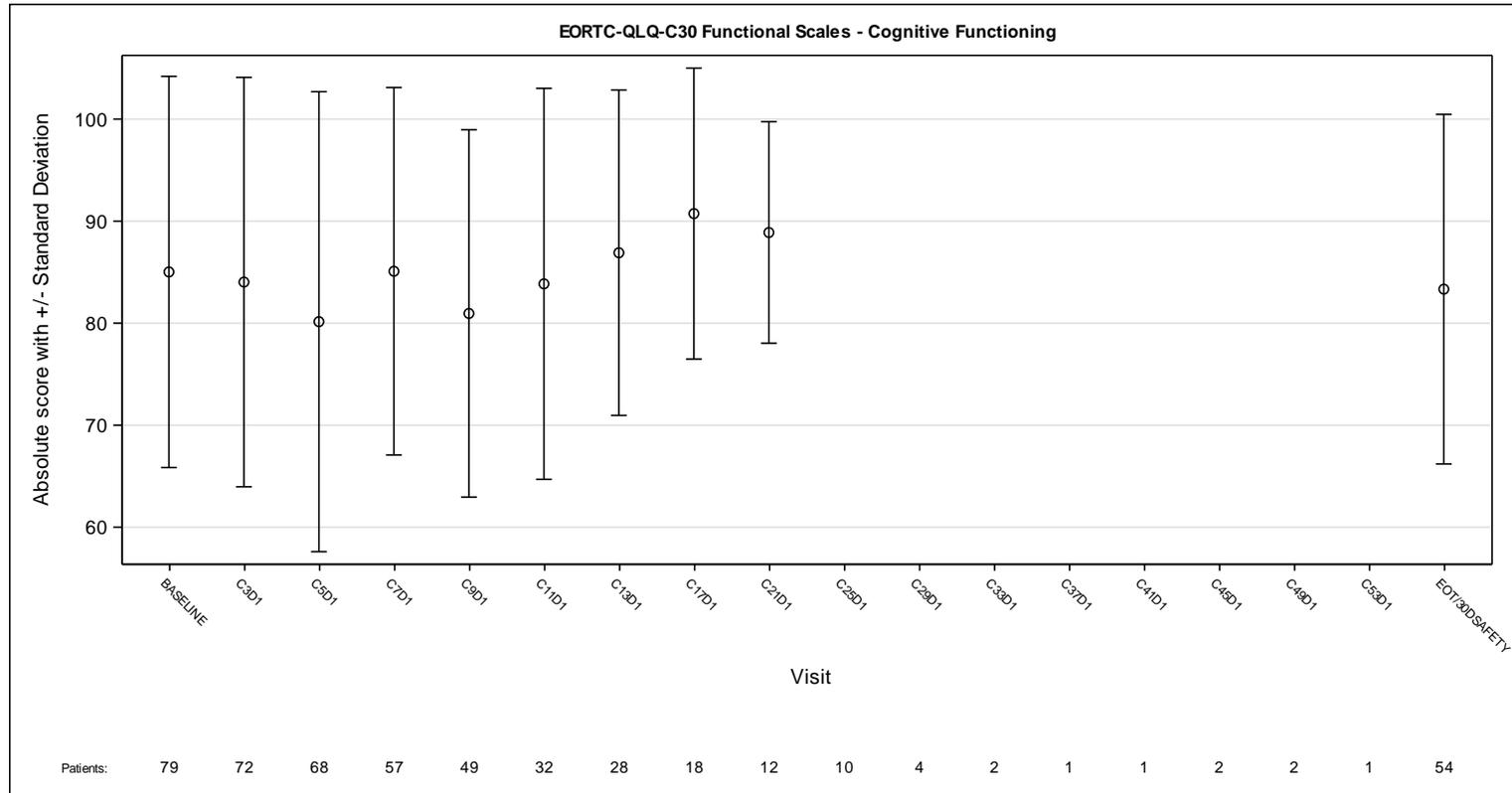
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 2L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



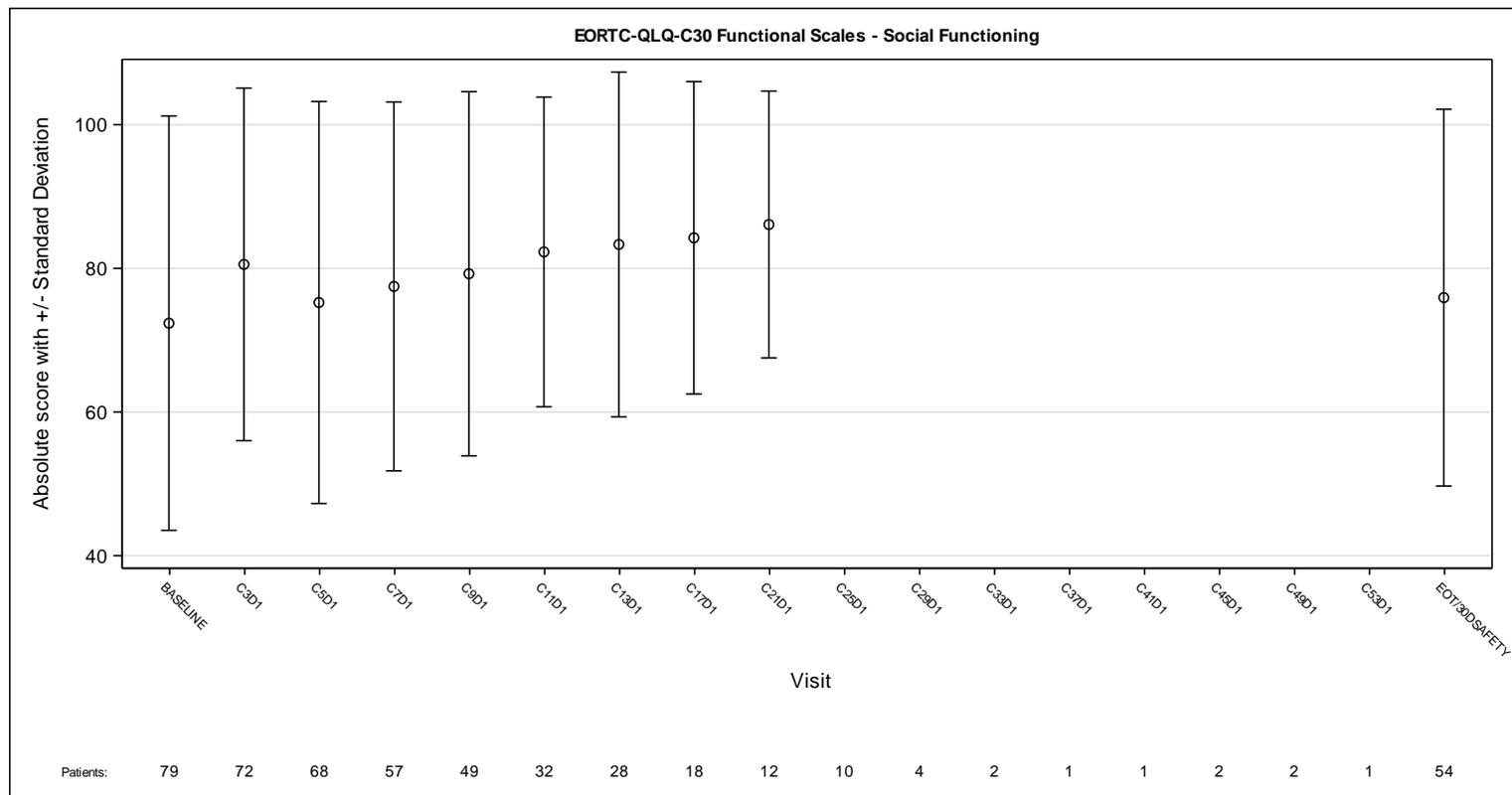
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



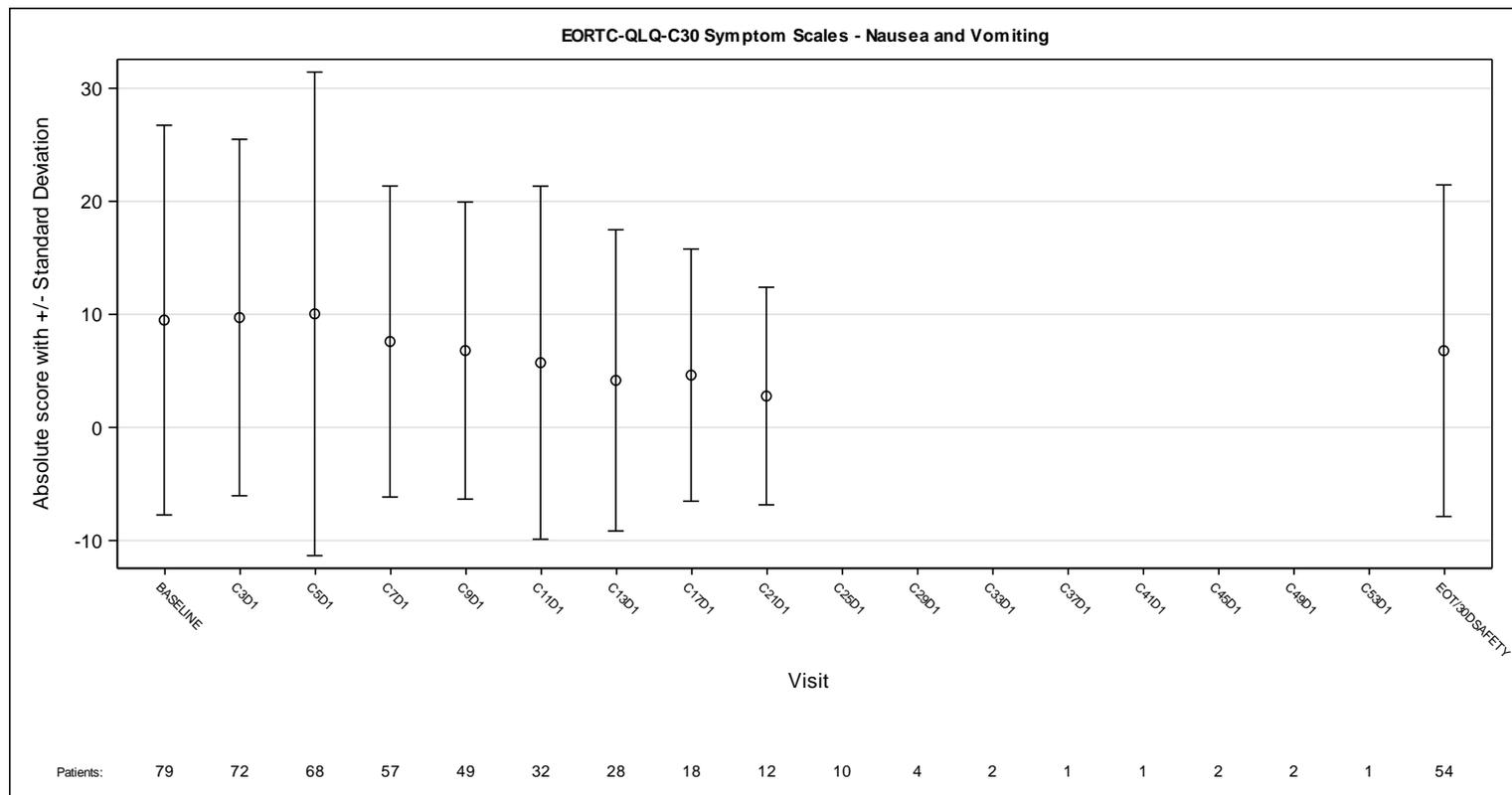
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



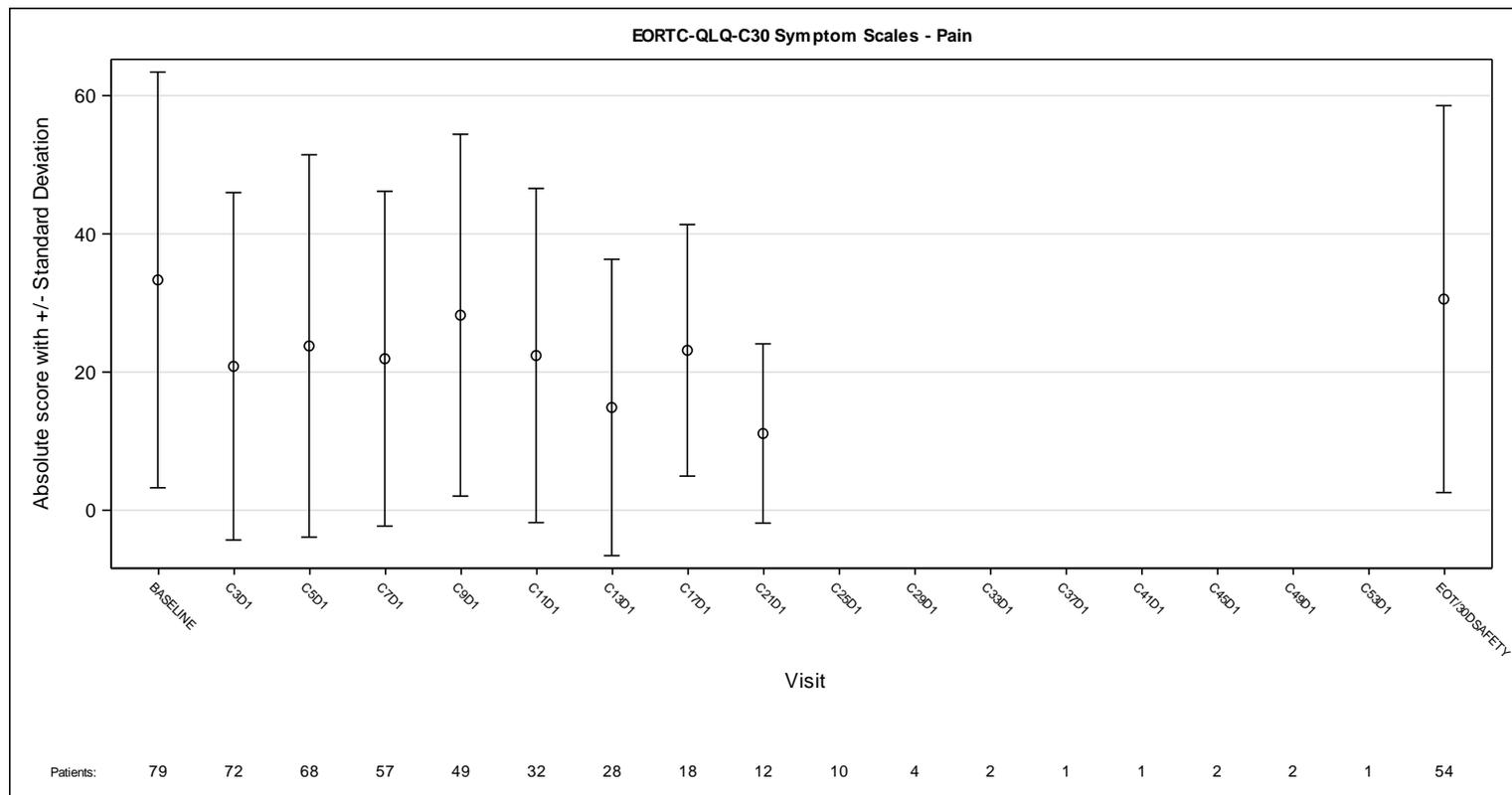
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



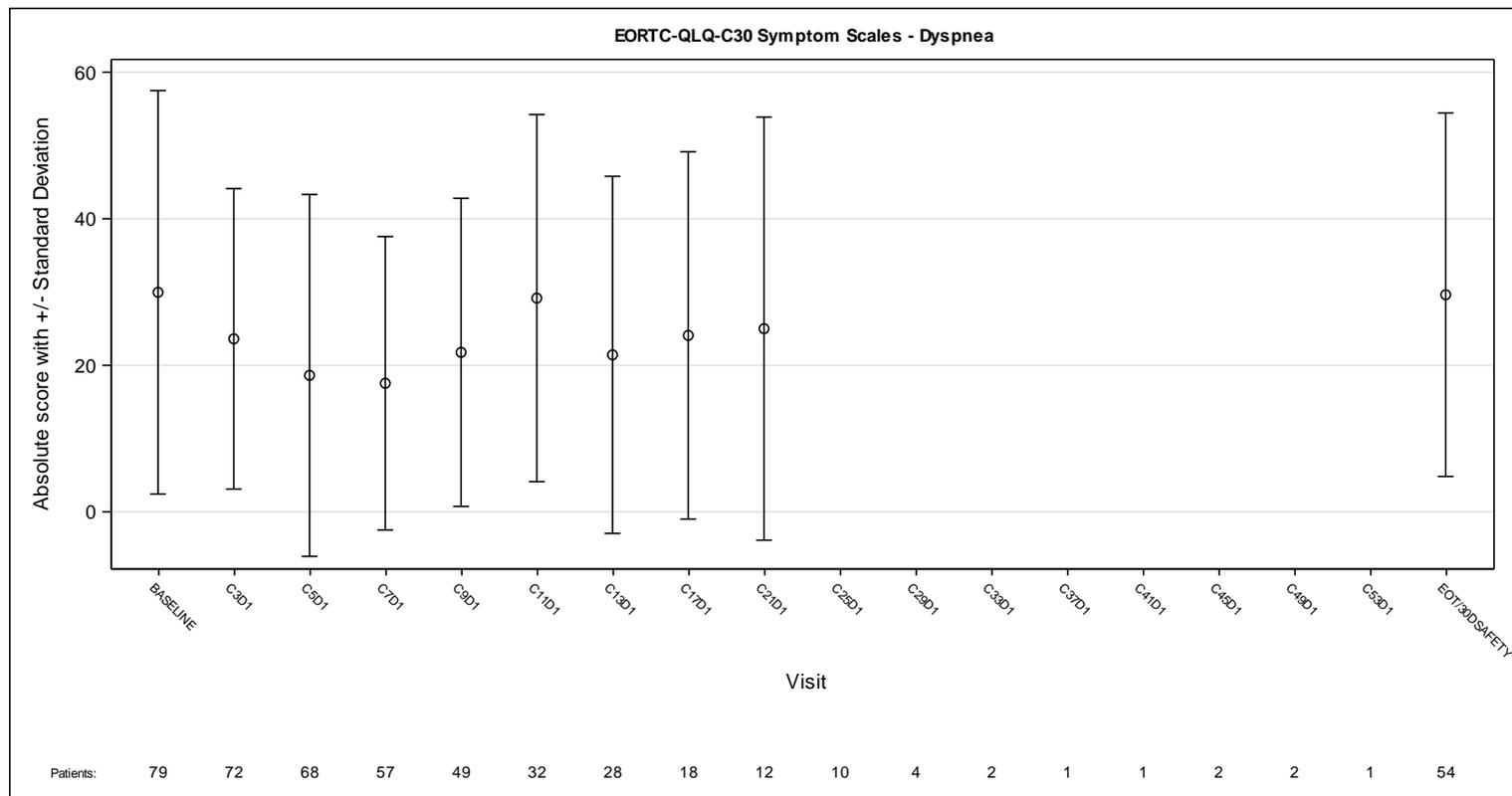
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



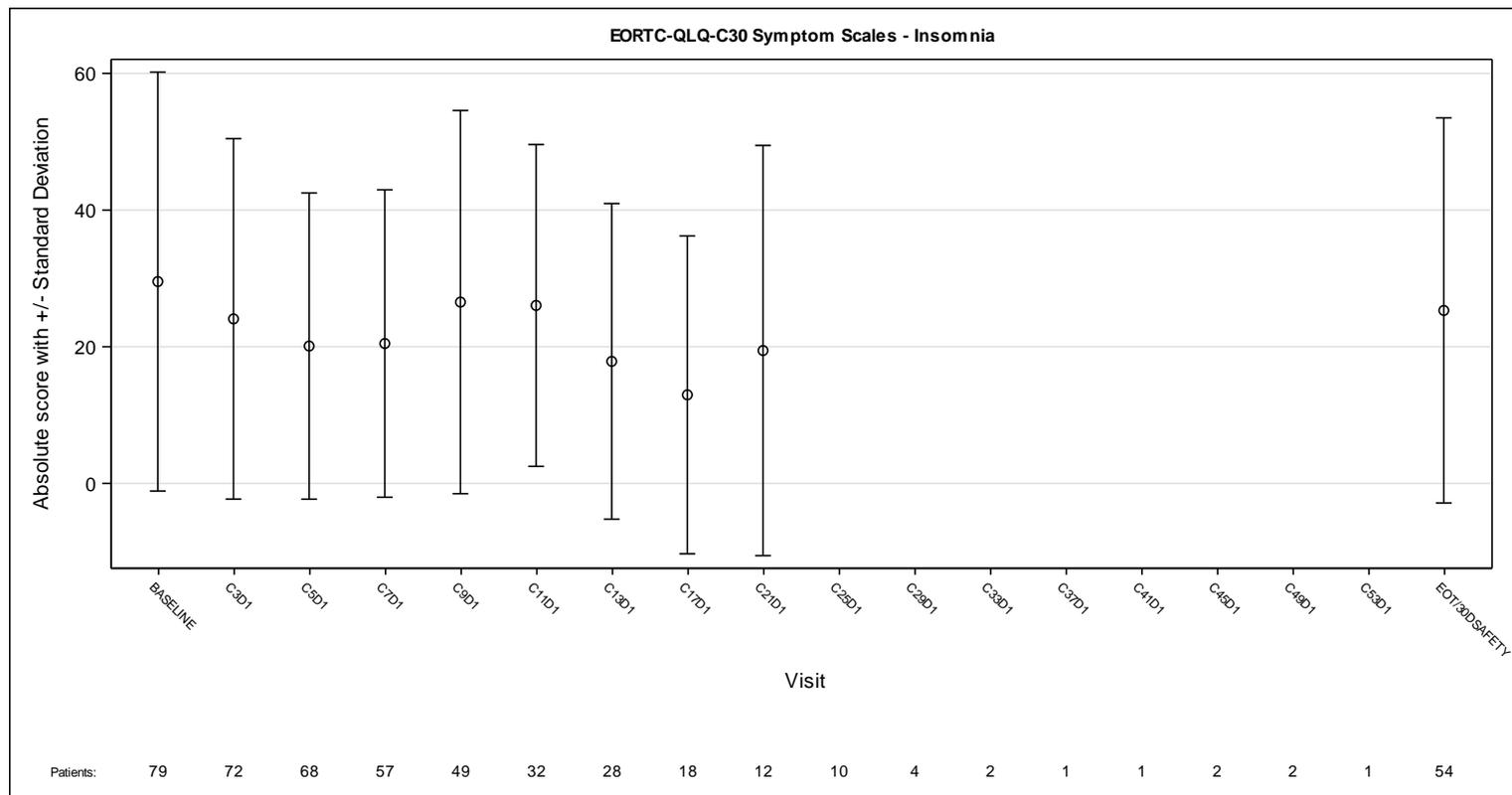
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



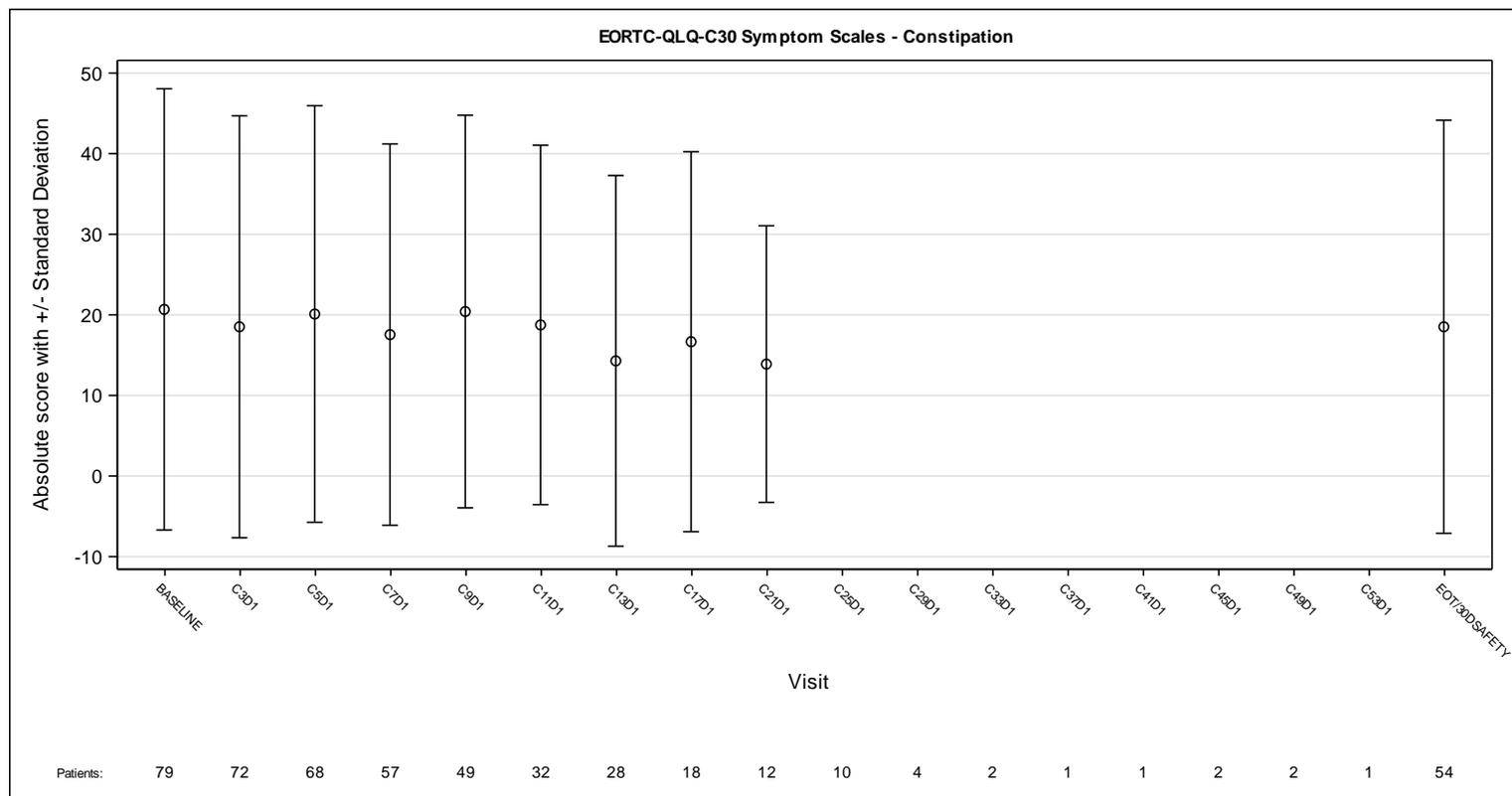
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



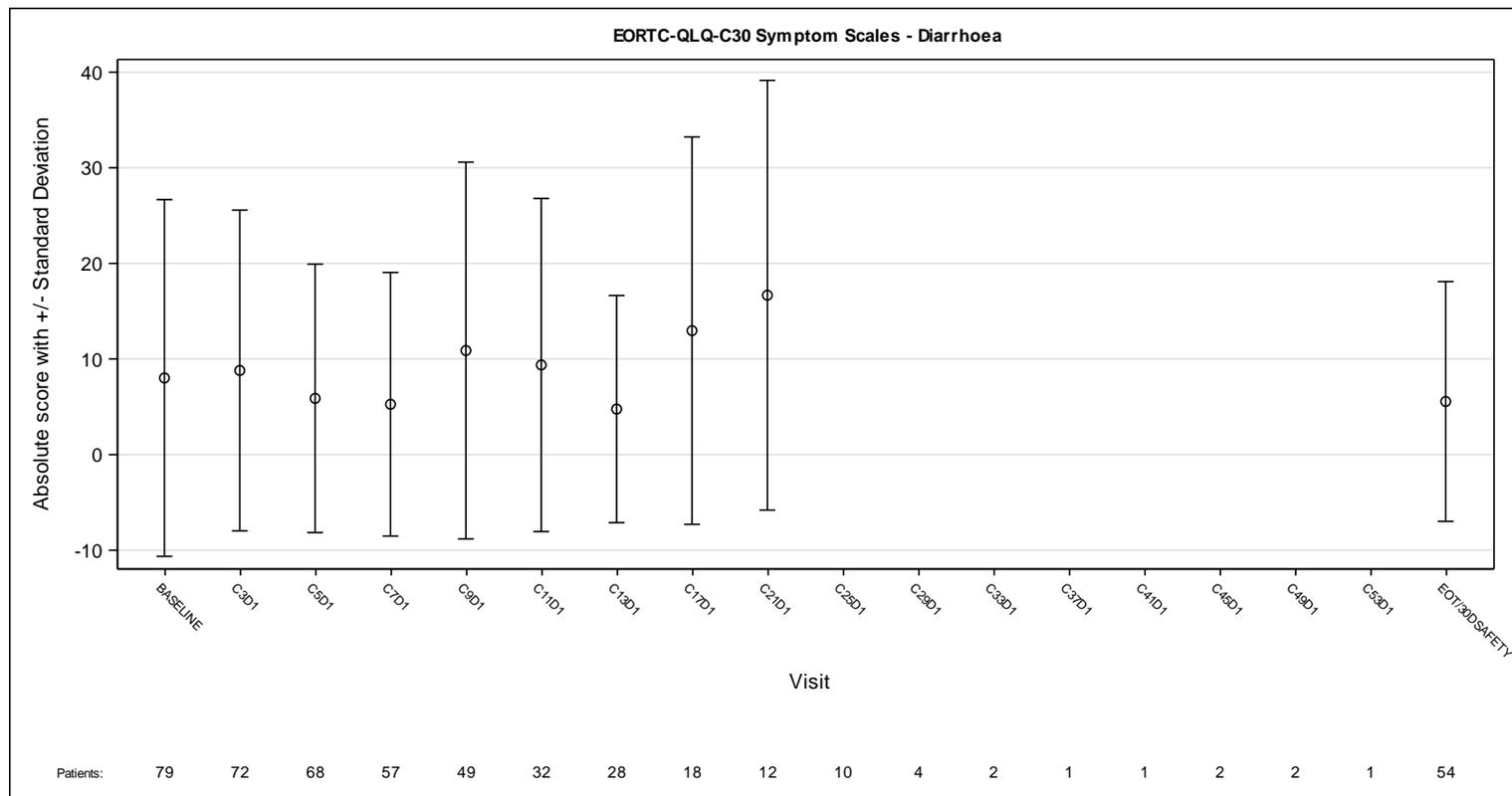
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 2L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Anhang 4-G3.2: Drittlinie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Global Health Status/QoL Score	Baseline	46	53.3 (26.44)		
	Cycle 3 Day 1	38	63.4 (20.37)	34	6.9 (19.83)
	Cycle 5 Day 1	29	64.4 (19.02)	26	11.5 (26.88)
	Cycle 7 Day 1	31	59.9 (17.13)	27	5.9 (24.44)
	Cycle 9 Day 1	22	57.6 (20.40)	20	8.8 (27.24)
	Cycle 11 Day 1	18	63.0 (14.64)	16	19.3 (28.82)
	Cycle 13 Day 1	22	63.3 (18.84)	20	10.0 (26.16)
	Cycle 17 Day 1	13	62.2 (18.82)	11	14.4 (38.92)
	Cycle 21 Day 1	11	60.6 (23.60)	10	2.5 (23.26)
	Cycle 25 Day 1	4	50.0 (31.18)	4	-2.1 (17.18)
	Cycle 29 Day 1	2	50.0 (0.00)	2	-4.2 (17.68)
	Cycle 33 Day 1	2	29.2 (41.25)	2	8.3 (11.79)
	Cycle 37 Day 1	1	58.3 (NE)	1	16.7 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	50.0 (NE)	1	8.3 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	66.7 (NE)	1	25.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	58.3 (NE)	1	16.7 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	66.7 (NE)	1	25.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	54.6 (21.35)	24	-3.8 (22.25)
	Additional Follow-up 1	1	100.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	83.3 (NE)	1	33.3 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	66.7 (NE)	1	16.7 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Functional Scales - Physical Functioning	Baseline	46	69.1 (23.87)		
	Cycle 3 Day 1	38	71.9 (23.36)	34	1.4 (18.26)
	Cycle 5 Day 1	29	67.1 (20.31)	26	2.6 (11.94)
	Cycle 7 Day 1	31	67.5 (23.65)	27	-0.7 (22.90)
	Cycle 9 Day 1	22	74.2 (15.30)	20	4.3 (20.21)
	Cycle 11 Day 1	18	71.5 (13.49)	16	2.9 (24.70)
	Cycle 13 Day 1	22	74.2 (16.24)	20	2.0 (26.23)
	Cycle 17 Day 1	13	69.2 (17.54)	11	-10.9 (18.44)
	Cycle 21 Day 1	11	66.7 (25.47)	10	-14.0 (24.03)
	Cycle 25 Day 1	4	65.0 (31.45)	4	-6.7 (5.44)
	Cycle 29 Day 1	2	63.3 (14.14)	2	-16.7 (14.14)
	Cycle 33 Day 1	2	40.0 (28.28)	2	-16.7 (4.71)
	Cycle 37 Day 1	1	60.0 (NE)	1	-20.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	73.3 (NE)	1	-6.7 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	66.7 (NE)	1	-13.3 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	80.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	73.3 (NE)	1	-6.7 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	62.7 (24.48)	24	-11.9 (18.75)
	Additional Follow-up 1	1	100.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	66.7 (NE)	1	-13.3 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	73.3 (NE)	1	-6.7 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Functional Scales - Role Functioning	Baseline	46	64.5 (34.71)		
	Cycle 3 Day 1	38	71.1 (27.59)	34	5.9 (23.17)
	Cycle 5 Day 1	29	66.1 (25.77)	26	9.6 (33.72)
	Cycle 7 Day 1	31	69.4 (30.76)	27	8.0 (41.70)
	Cycle 9 Day 1	22	72.0 (23.22)	20	13.3 (39.59)
	Cycle 11 Day 1	18	74.1 (21.56)	16	16.7 (45.95)
	Cycle 13 Day 1	22	78.0 (22.05)	20	15.8 (39.54)
	Cycle 17 Day 1	13	66.7 (27.22)	11	1.5 (34.52)
	Cycle 21 Day 1	11	65.2 (32.88)	10	-1.7 (36.39)
	Cycle 25 Day 1	4	54.2 (41.67)	4	-0.0 (13.61)
	Cycle 29 Day 1	2	50.0 (23.57)	2	-16.7 (0.00)
	Cycle 33 Day 1	2	33.3 (23.57)	2	8.3 (11.79)
	Cycle 37 Day 1	1	50.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	66.7 (NE)	1	16.7 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	66.7 (NE)	1	16.7 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	66.7 (NE)	1	16.7 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	66.7 (NE)	1	16.7 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	64.8 (28.99)	24	-7.6 (35.09)
	Additional Follow-up 1	1	100.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	66.7 (NE)	1	-33.3 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	66.7 (NE)	1	-33.3 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Functional Scales - Emotional Functioning	Baseline	46	67.9 (25.52)		
	Cycle 3 Day 1	38	78.3 (20.64)	34	5.1 (18.69)
	Cycle 5 Day 1	29	76.1 (23.01)	26	5.1 (22.74)
	Cycle 7 Day 1	31	78.2 (20.26)	27	4.3 (24.28)
	Cycle 9 Day 1	22	78.8 (18.14)	20	7.5 (21.61)
	Cycle 11 Day 1	18	85.6 (13.95)	16	16.1 (25.72)
	Cycle 13 Day 1	22	81.4 (14.76)	20	6.7 (25.73)
	Cycle 17 Day 1	13	79.5 (18.51)	11	6.1 (13.99)
	Cycle 21 Day 1	11	84.1 (22.50)	10	6.7 (20.34)
	Cycle 25 Day 1	4	66.7 (28.87)	4	2.1 (7.98)
	Cycle 29 Day 1	2	91.7 (0.00)	2	8.3 (0.00)
	Cycle 33 Day 1	2	62.5 (41.25)	2	12.5 (5.89)
	Cycle 37 Day 1	1	91.7 (NE)	1	8.3 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	91.7 (NE)	1	8.3 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	91.7 (NE)	1	8.3 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	91.7 (NE)	1	8.3 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	91.7 (NE)	1	8.3 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	77.2 (19.56)	24	2.4 (25.24)
	Additional Follow-up 1	1	100.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	58.3 (NE)	1	-16.7 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	75.0 (NE)	1	0.0 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Functional Scales - Cognitive Functioning	Baseline	46	75.4 (25.27)		
	Cycle 3 Day 1	38	76.3 (23.77)	34	-1.0 (17.38)
	Cycle 5 Day 1	29	72.4 (22.39)	26	1.3 (23.53)
	Cycle 7 Day 1	31	76.9 (23.83)	27	1.2 (23.99)
	Cycle 9 Day 1	22	74.2 (22.26)	20	0.8 (25.06)
	Cycle 11 Day 1	18	79.6 (21.05)	16	3.1 (23.74)
	Cycle 13 Day 1	22	78.0 (21.45)	20	0.8 (20.57)
	Cycle 17 Day 1	13	69.2 (27.09)	11	-9.1 (31.94)
	Cycle 21 Day 1	11	75.8 (18.80)	10	-6.7 (21.08)
	Cycle 25 Day 1	4	66.7 (23.57)	4	-8.3 (28.87)
	Cycle 29 Day 1	2	83.3 (23.57)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 33 Day 1	2	75.0 (35.36)	2	8.3 (11.79)
	Cycle 37 Day 1	1	100.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	100.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	100.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	100.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	100.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	75.9 (25.88)	24	-4.2 (26.58)
	Additional Follow-up 1	1	83.3 (NE)	1	-16.7 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	66.7 (NE)	1	-33.3 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	66.7 (NE)	1	-33.3 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Functional Scales - Social Functioning	Baseline	46	77.2 (23.66)		
	Cycle 3 Day 1	38	80.7 (21.76)	34	3.9 (17.91)
	Cycle 5 Day 1	29	73.0 (29.35)	26	0.6 (24.26)
	Cycle 7 Day 1	31	76.3 (24.26)	27	2.5 (26.84)
	Cycle 9 Day 1	22	76.5 (27.05)	20	3.3 (26.82)
	Cycle 11 Day 1	18	73.1 (24.35)	16	0.0 (27.22)
	Cycle 13 Day 1	22	79.5 (21.16)	20	0.0 (24.18)
	Cycle 17 Day 1	13	73.1 (26.82)	11	-7.6 (20.23)
	Cycle 21 Day 1	11	81.8 (22.92)	10	-3.3 (10.54)
	Cycle 25 Day 1	4	58.3 (44.10)	4	-20.8 (34.36)
	Cycle 29 Day 1	2	66.7 (0.00)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 33 Day 1	2	41.7 (35.36)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 37 Day 1	1	66.7 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	66.7 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	66.7 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	66.7 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	66.7 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	75.9 (26.69)	24	-10.4 (28.58)
	Additional Follow-up 1	1	100.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	83.3 (NE)	1	-16.7 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	66.7 (NE)	1	-33.3 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Symptom Scales - Fatigue	Baseline	46	42.0 (26.08)		
	Cycle 3 Day 1	38	35.1 (24.03)	34	-5.9 (20.69)
	Cycle 5 Day 1	29	37.9 (25.46)	26	-9.0 (22.45)
	Cycle 7 Day 1	31	40.9 (26.66)	27	-3.7 (28.08)
	Cycle 9 Day 1	22	36.9 (23.85)	20	-10.6 (26.36)
	Cycle 11 Day 1	18	31.5 (21.98)	16	-18.8 (30.01)
	Cycle 13 Day 1	22	33.8 (19.54)	20	-7.8 (26.76)
	Cycle 17 Day 1	13	41.9 (24.49)	11	1.0 (24.07)
	Cycle 21 Day 1	11	36.4 (30.67)	10	-2.2 (19.46)
	Cycle 25 Day 1	4	47.2 (37.82)	4	0.0 (15.71)
	Cycle 29 Day 1	2	38.9 (7.86)	2	5.6 (7.86)
	Cycle 33 Day 1	2	72.2 (39.28)	2	11.1 (0.00)
	Cycle 37 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	22.2 (NE)	1	-11.1 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	42.4 (24.66)	24	3.7 (27.35)
	Additional Follow-up 1	1	11.1 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	33.3 (NE)	1	22.2 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	33.3 (NE)	1	22.2 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Symptom Scales - Nausea and Vomiting	Baseline	46	6.5 (10.82)		
	Cycle 3 Day 1	38	8.8 (18.88)	34	4.4 (21.83)
	Cycle 5 Day 1	29	7.5 (11.43)	26	1.3 (14.08)
	Cycle 7 Day 1	31	6.5 (11.12)	27	-0.0 (12.23)
	Cycle 9 Day 1	22	8.3 (15.21)	20	0.8 (15.74)
	Cycle 11 Day 1	18	5.6 (9.90)	16	-3.1 (12.50)
	Cycle 13 Day 1	22	2.3 (7.79)	20	-5.0 (10.95)
	Cycle 17 Day 1	13	6.4 (8.44)	11	-3.0 (12.51)
	Cycle 21 Day 1	11	1.5 (5.03)	10	-8.3 (11.79)
	Cycle 25 Day 1	4	4.2 (8.33)	4	-4.2 (8.33)
	Cycle 29 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 33 Day 1	2	8.3 (11.79)	2	-8.3 (11.79)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	6.8 (10.60)	24	1.4 (14.68)
	Additional Follow-up 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Symptom Scales - Pain	Baseline	46	37.3 (33.74)		
	Cycle 3 Day 1	38	25.9 (24.10)	34	-9.3 (23.64)
	Cycle 5 Day 1	29	22.4 (19.56)	26	-19.2 (32.56)
	Cycle 7 Day 1	31	31.7 (24.10)	27	-8.0 (30.44)
	Cycle 9 Day 1	22	16.7 (15.43)	20	-19.2 (32.57)
	Cycle 11 Day 1	18	25.0 (19.17)	16	-17.7 (37.75)
	Cycle 13 Day 1	22	22.7 (22.74)	20	-7.5 (38.42)
	Cycle 17 Day 1	13	24.4 (26.01)	11	-3.0 (34.01)
	Cycle 21 Day 1	11	22.7 (26.11)	10	3.3 (25.82)
	Cycle 25 Day 1	4	25.0 (28.87)	4	-4.2 (39.38)
	Cycle 29 Day 1	2	33.3 (0.00)	2	16.7 (23.57)
	Cycle 33 Day 1	2	25.0 (11.79)	2	-33.3 (47.14)
	Cycle 37 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	16.7 (NE)	1	-16.7 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	29.0 (26.39)	24	0.7 (34.92)
	Additional Follow-up 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Symptom Scales - Dyspnea	Baseline	46	33.3 (29.81)		
	Cycle 3 Day 1	38	26.3 (25.89)	34	-2.9 (25.12)
	Cycle 5 Day 1	29	33.3 (28.17)	26	-3.8 (28.79)
	Cycle 7 Day 1	31	35.5 (27.13)	27	1.2 (28.47)
	Cycle 9 Day 1	22	28.8 (23.67)	20	-10.0 (24.42)
	Cycle 11 Day 1	18	27.8 (23.57)	16	-12.5 (29.50)
	Cycle 13 Day 1	22	27.3 (26.50)	20	-5.0 (27.09)
	Cycle 17 Day 1	13	25.6 (27.74)	11	-9.1 (26.21)
	Cycle 21 Day 1	11	36.4 (23.35)	10	-0.0 (22.22)
	Cycle 25 Day 1	4	50.0 (43.03)	4	8.3 (16.67)
	Cycle 29 Day 1	2	33.3 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 33 Day 1	2	66.7 (47.14)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 37 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	45.7 (26.39)	24	15.3 (34.02)
	Additional Follow-up 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Symptom Scales - Insomnia	Baseline	46	25.4 (29.97)		
	Cycle 3 Day 1	38	13.2 (21.28)	34	-9.8 (34.36)
	Cycle 5 Day 1	29	19.5 (22.74)	26	-9.0 (33.41)
	Cycle 7 Day 1	31	19.4 (22.40)	27	-6.2 (33.38)
	Cycle 9 Day 1	22	18.2 (19.86)	20	-8.3 (26.21)
	Cycle 11 Day 1	18	16.7 (20.61)	16	-12.5 (34.16)
	Cycle 13 Day 1	22	15.2 (19.86)	20	-13.3 (29.42)
	Cycle 17 Day 1	13	12.8 (21.68)	11	-12.1 (16.82)
	Cycle 21 Day 1	11	18.2 (22.92)	10	-0.0 (31.43)
	Cycle 25 Day 1	4	16.7 (19.25)	4	-16.7 (43.03)
	Cycle 29 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	16.7 (23.57)
	Cycle 33 Day 1	2	33.3 (47.14)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	22.2 (26.15)	24	6.9 (31.05)
	Additional Follow-up 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Symptom Scales - Appetite Loss	Baseline	46	29.0 (34.14)		
	Cycle 3 Day 1	38	27.2 (32.75)	34	2.0 (30.64)
	Cycle 5 Day 1	29	18.4 (21.06)	26	-5.1 (32.24)
	Cycle 7 Day 1	31	19.4 (25.49)	27	-2.5 (38.03)
	Cycle 9 Day 1	22	15.2 (22.37)	20	-11.7 (27.09)
	Cycle 11 Day 1	18	16.7 (20.61)	16	-14.6 (43.83)
	Cycle 13 Day 1	22	15.2 (22.37)	20	-5.0 (34.67)
	Cycle 17 Day 1	13	15.4 (22.01)	11	0.0 (25.82)
	Cycle 21 Day 1	11	21.2 (22.47)	10	13.3 (28.11)
	Cycle 25 Day 1	4	25.0 (31.91)	4	0.0 (0.00)
	Cycle 29 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 33 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	25.9 (29.72)	24	1.4 (28.62)
	Additional Follow-up 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Symptom Scales - Constipation	Baseline	46	27.5 (34.64)		
	Cycle 3 Day 1	38	21.9 (28.24)	34	-2.0 (31.72)
	Cycle 5 Day 1	29	16.1 (19.15)	26	-9.0 (34.71)
	Cycle 7 Day 1	31	14.0 (24.00)	27	-7.4 (38.49)
	Cycle 9 Day 1	22	19.7 (22.20)	20	0.0 (37.46)
	Cycle 11 Day 1	18	27.8 (34.77)	16	0.0 (51.64)
	Cycle 13 Day 1	22	18.2 (32.08)	20	0.0 (37.46)
	Cycle 17 Day 1	13	20.5 (25.60)	11	6.1 (29.13)
	Cycle 21 Day 1	11	15.2 (22.92)	10	-0.0 (44.44)
	Cycle 25 Day 1	4	25.0 (31.91)	4	16.7 (33.33)
	Cycle 29 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 33 Day 1	2	66.7 (47.14)	2	50.0 (70.71)
	Cycle 37 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-33.3 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-33.3 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-33.3 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-33.3 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	19.8 (28.13)	24	-0.0 (41.70)
	Additional Follow-up 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

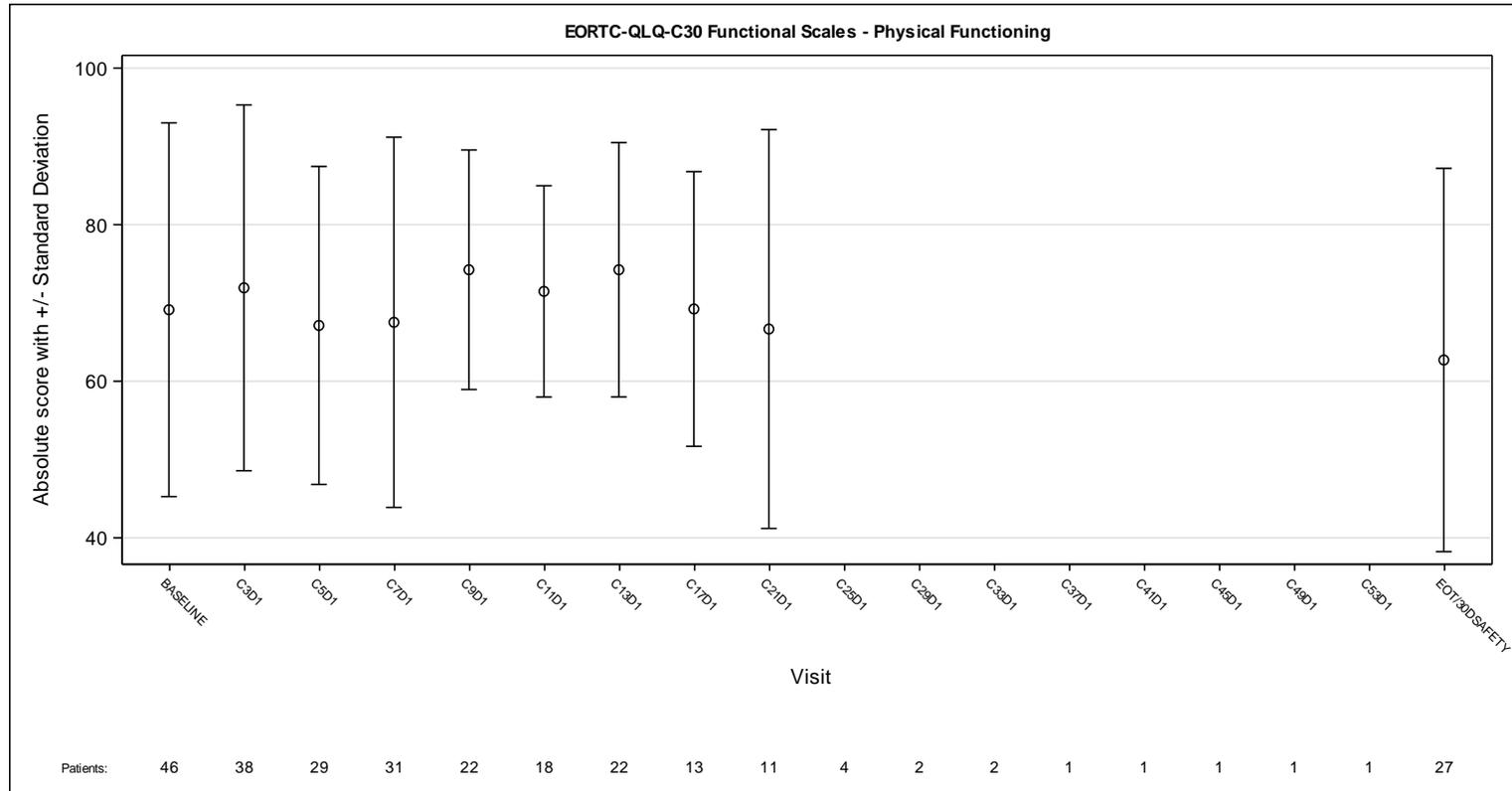
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-C30 Symptom Scales - Diarrhoea	Baseline	46	8.7 (16.38)		
	Cycle 3 Day 1	38	14.9 (24.13)	34	4.9 (20.32)
	Cycle 5 Day 1	29	13.8 (20.93)	26	5.1 (22.49)
	Cycle 7 Day 1	31	15.1 (20.80)	27	7.4 (28.24)
	Cycle 9 Day 1	22	10.6 (15.89)	20	1.7 (20.16)
	Cycle 11 Day 1	18	11.1 (19.80)	16	2.1 (22.67)
	Cycle 13 Day 1	22	12.1 (16.41)	20	3.3 (21.36)
	Cycle 17 Day 1	13	7.7 (14.62)	11	-3.0 (17.98)
	Cycle 21 Day 1	11	6.1 (13.48)	10	-3.3 (18.92)
	Cycle 25 Day 1	4	8.3 (16.67)	4	-8.3 (31.91)
	Cycle 29 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 33 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	7.4 (14.12)	24	-1.4 (18.33)
	Additional Follow-up 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)

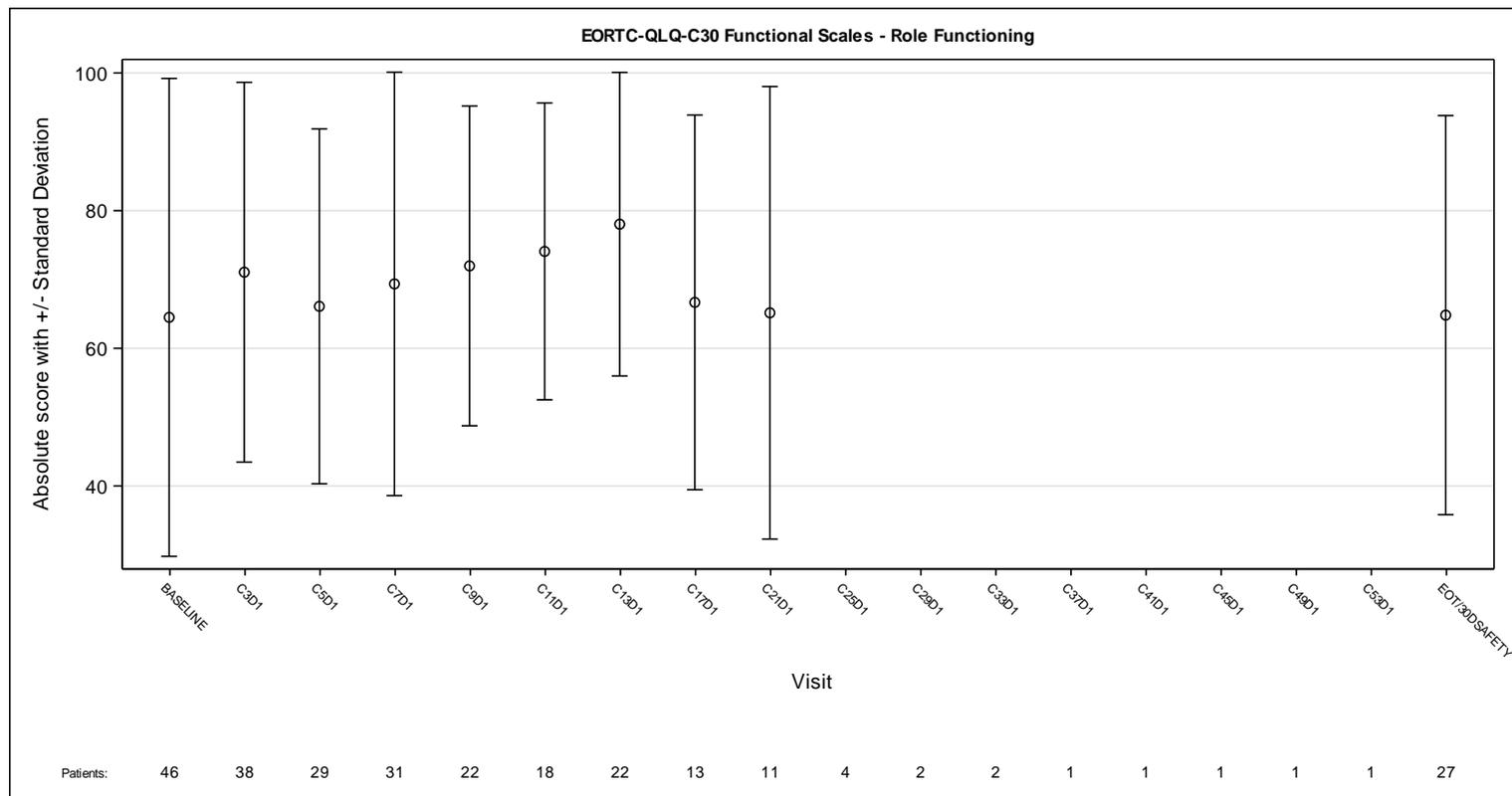
NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



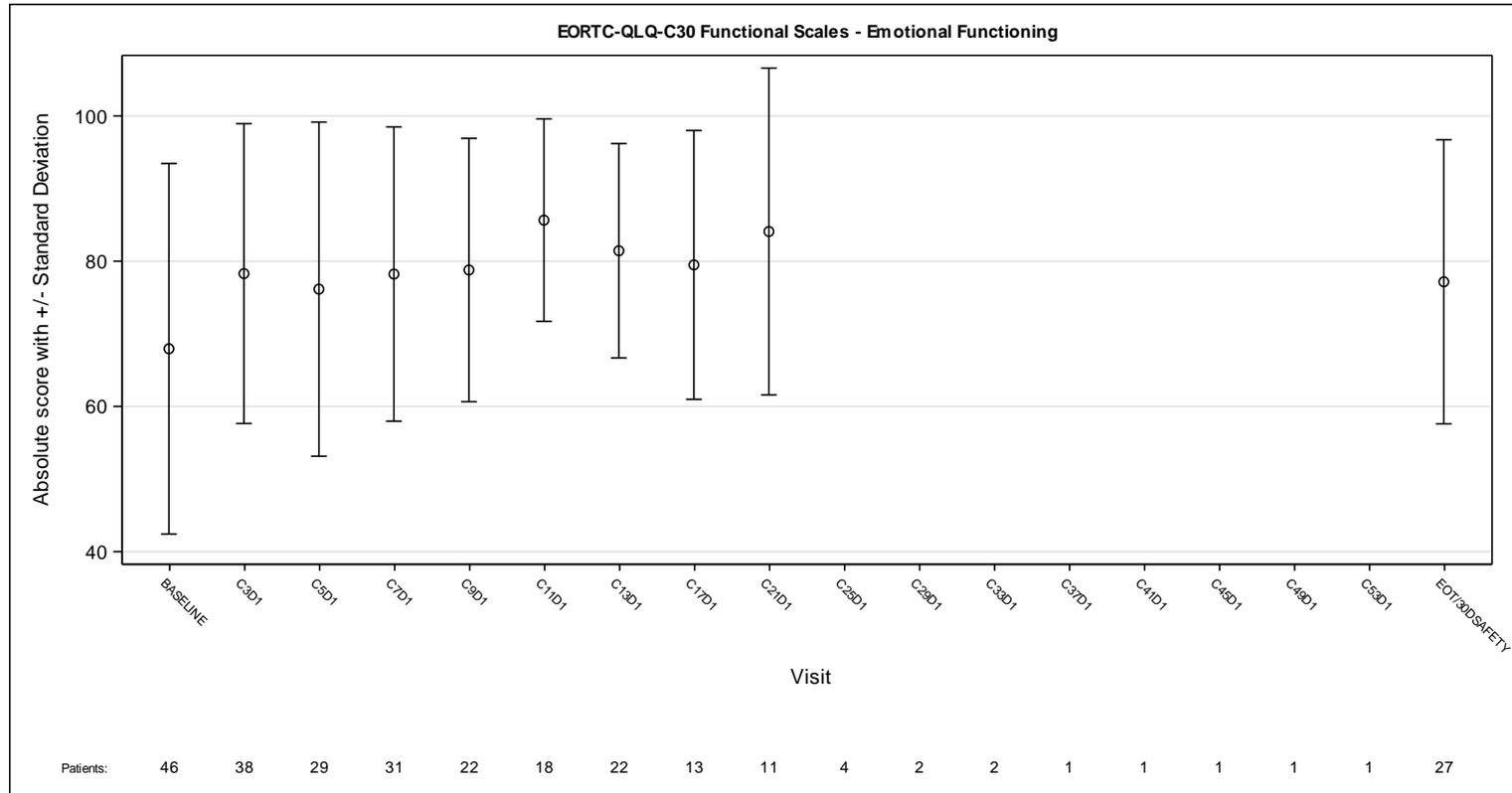
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



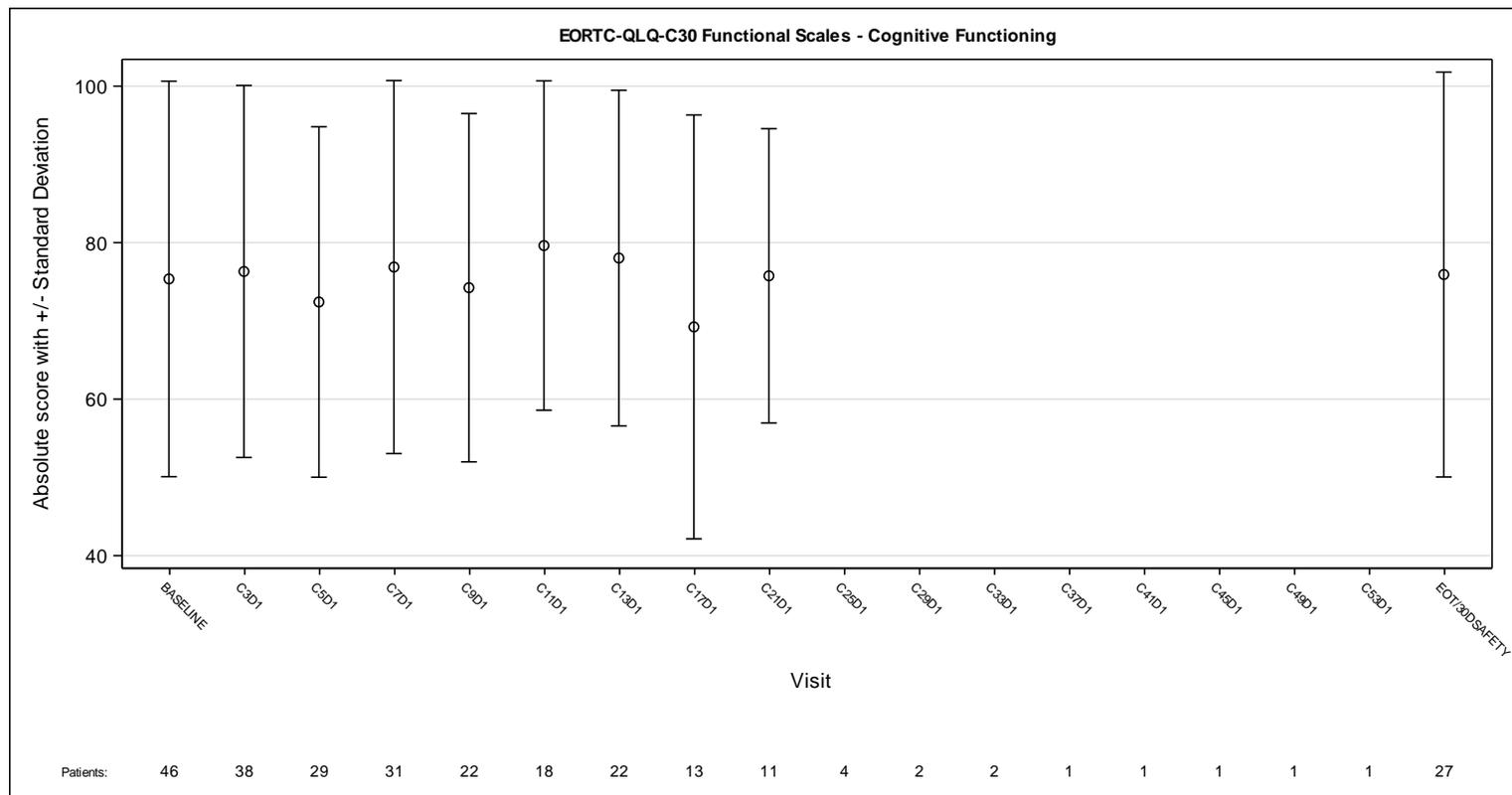
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



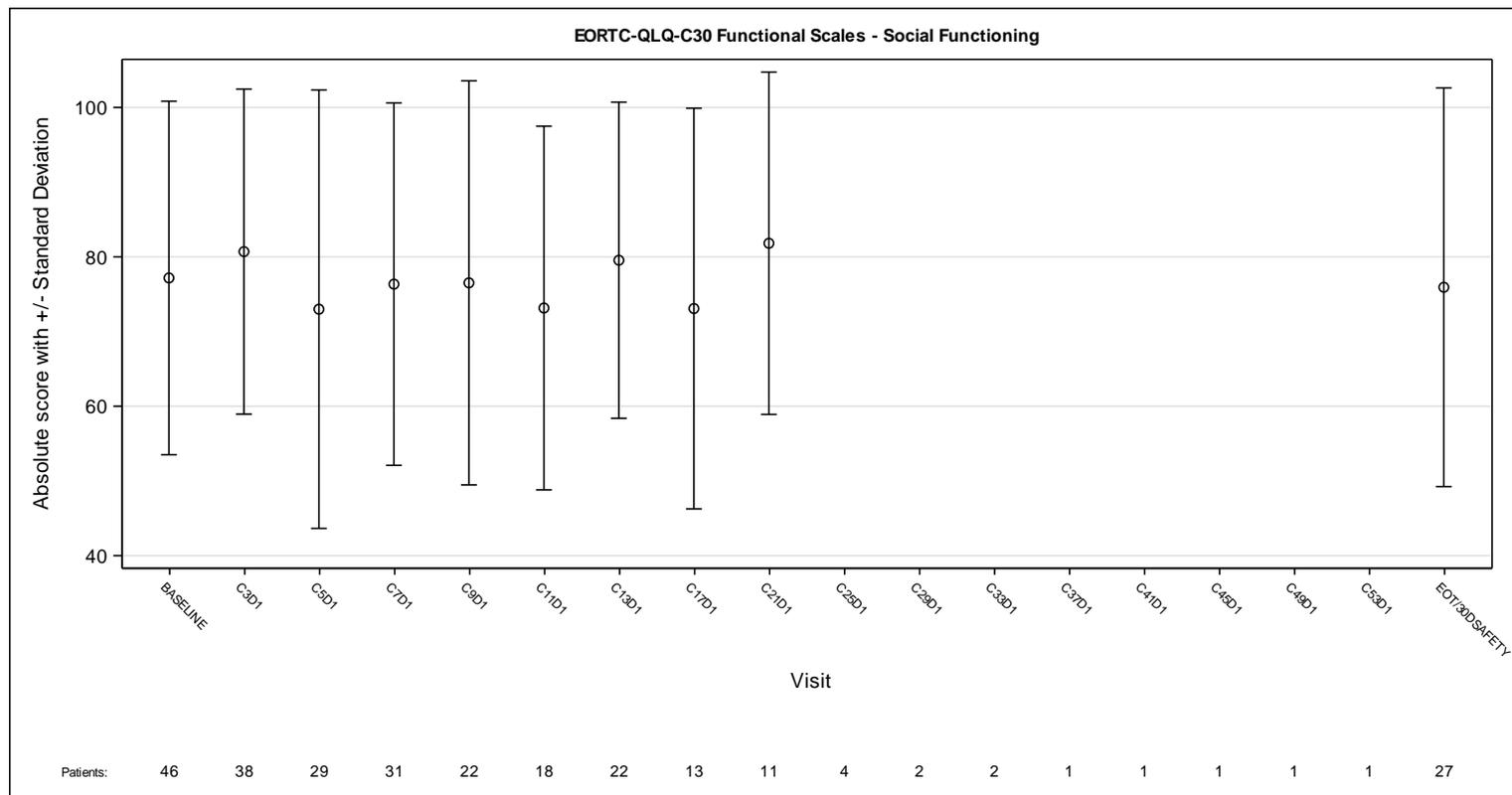
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



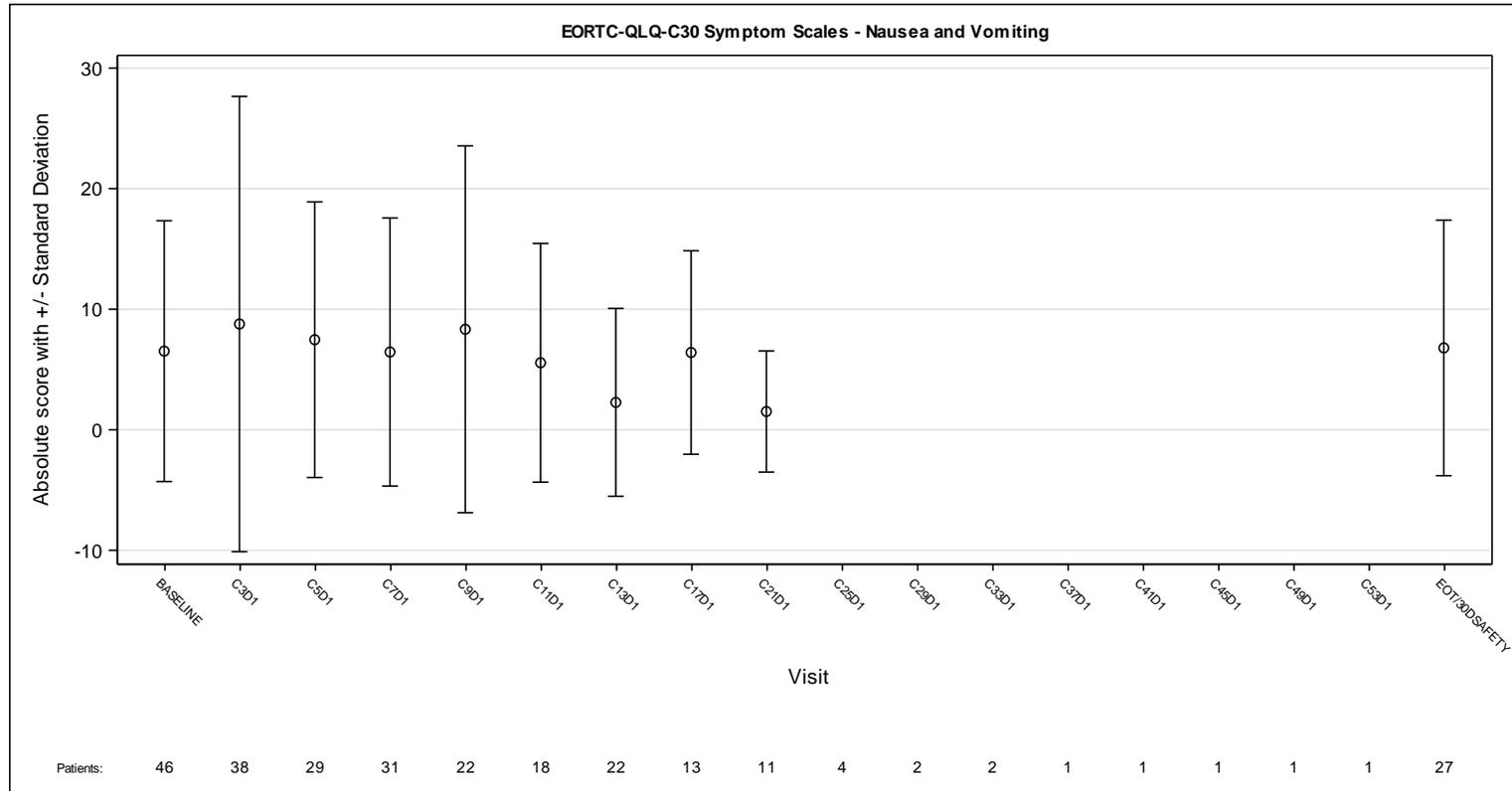
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



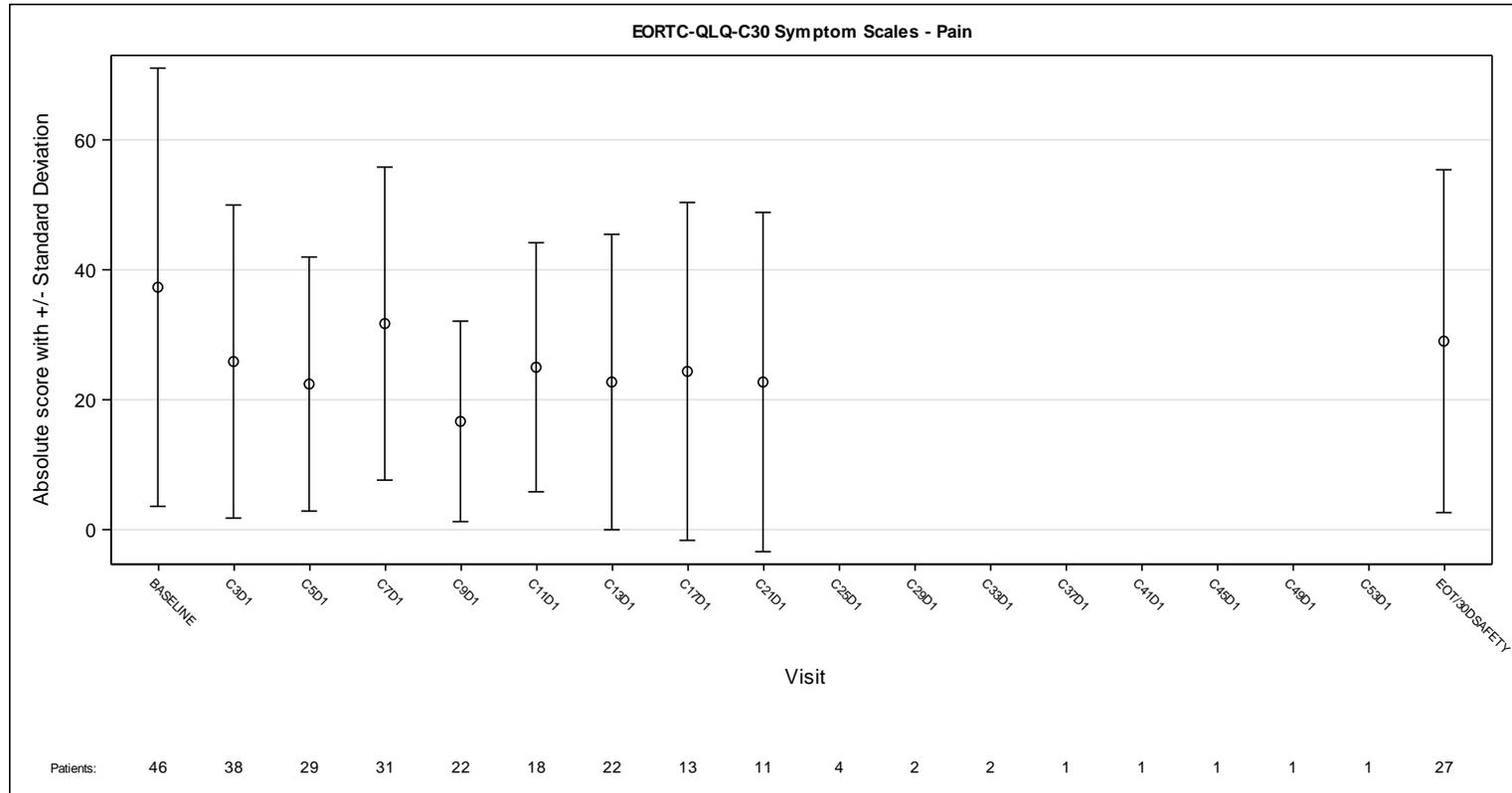
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



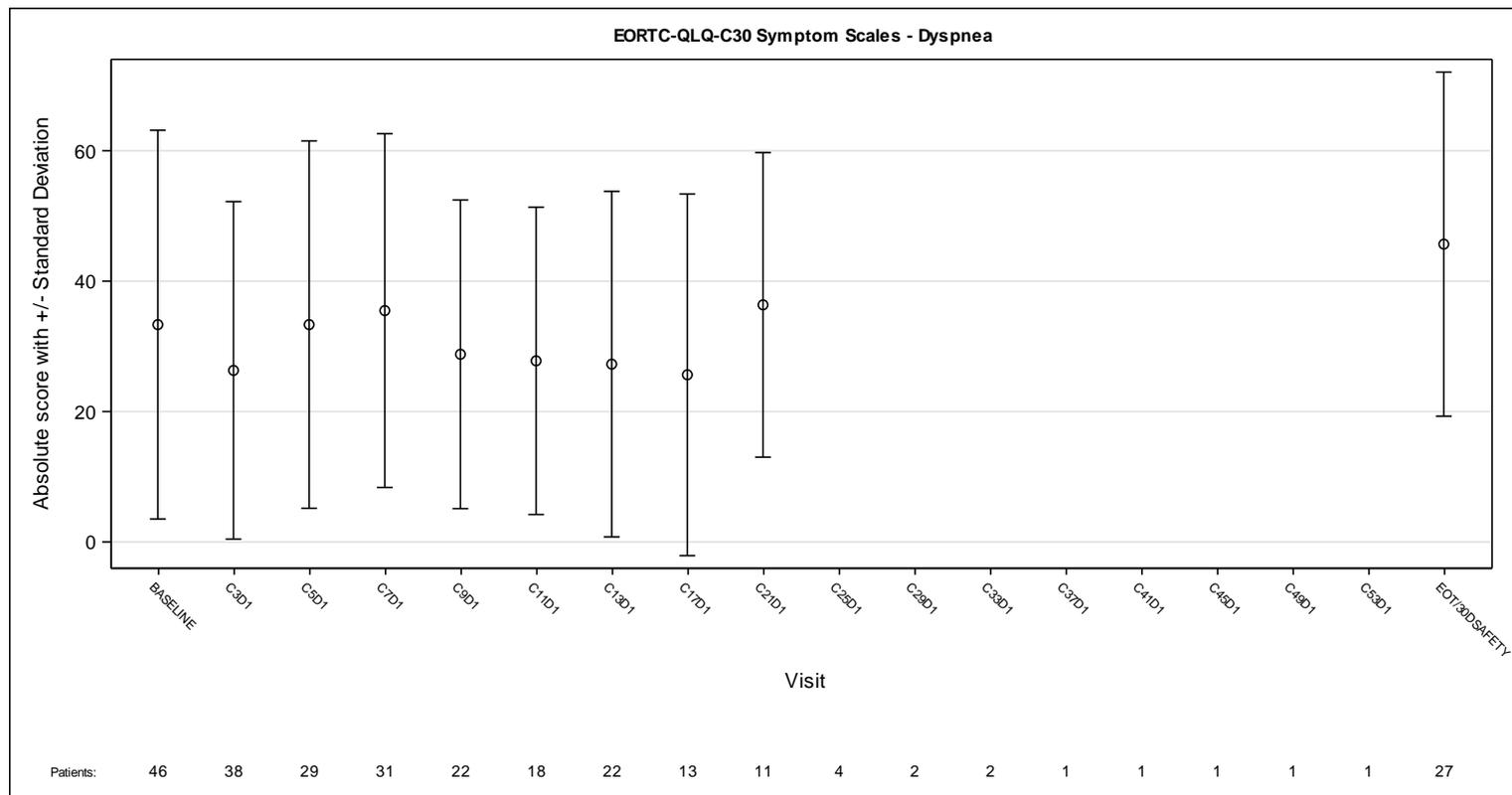
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



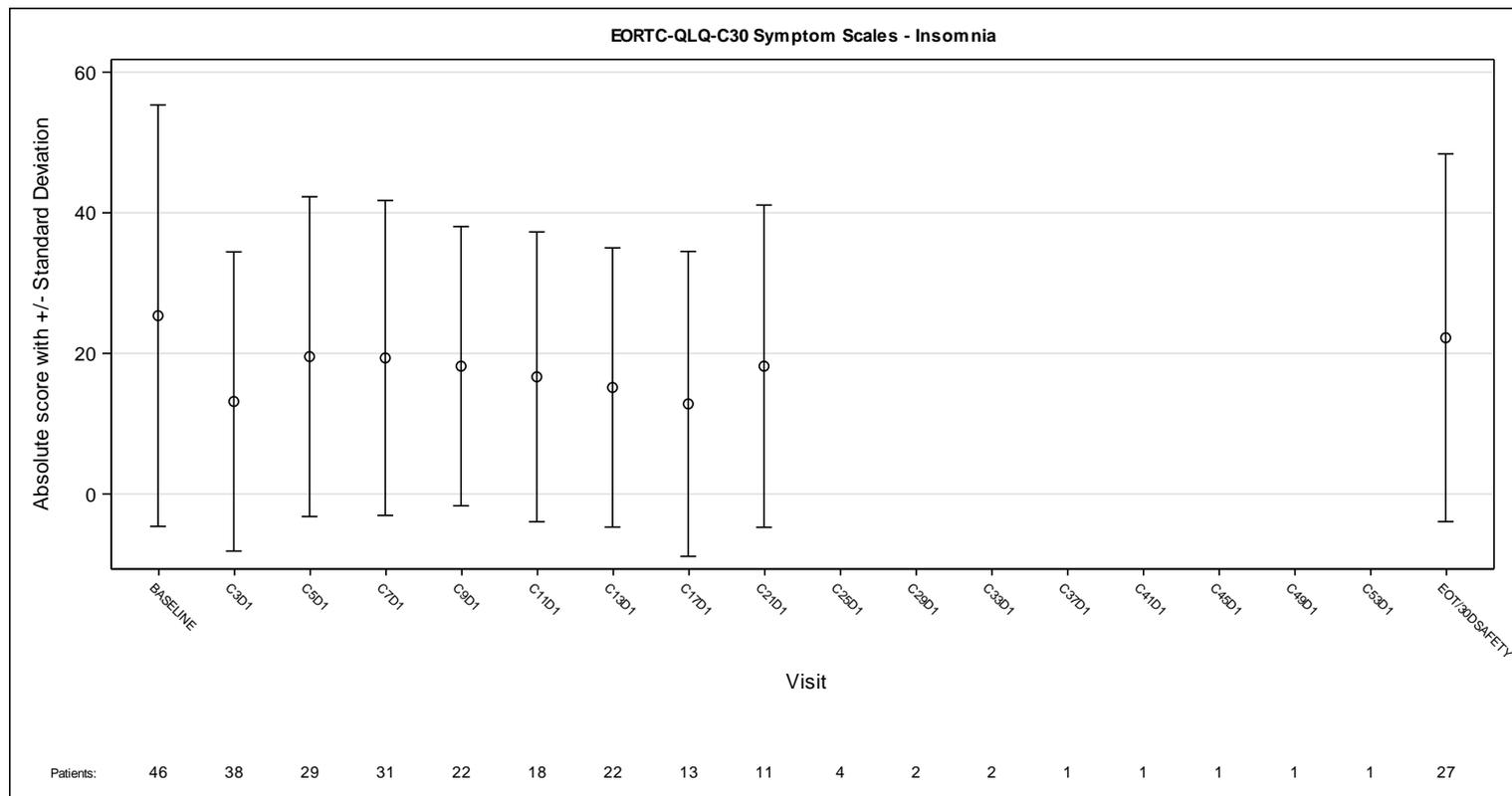
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



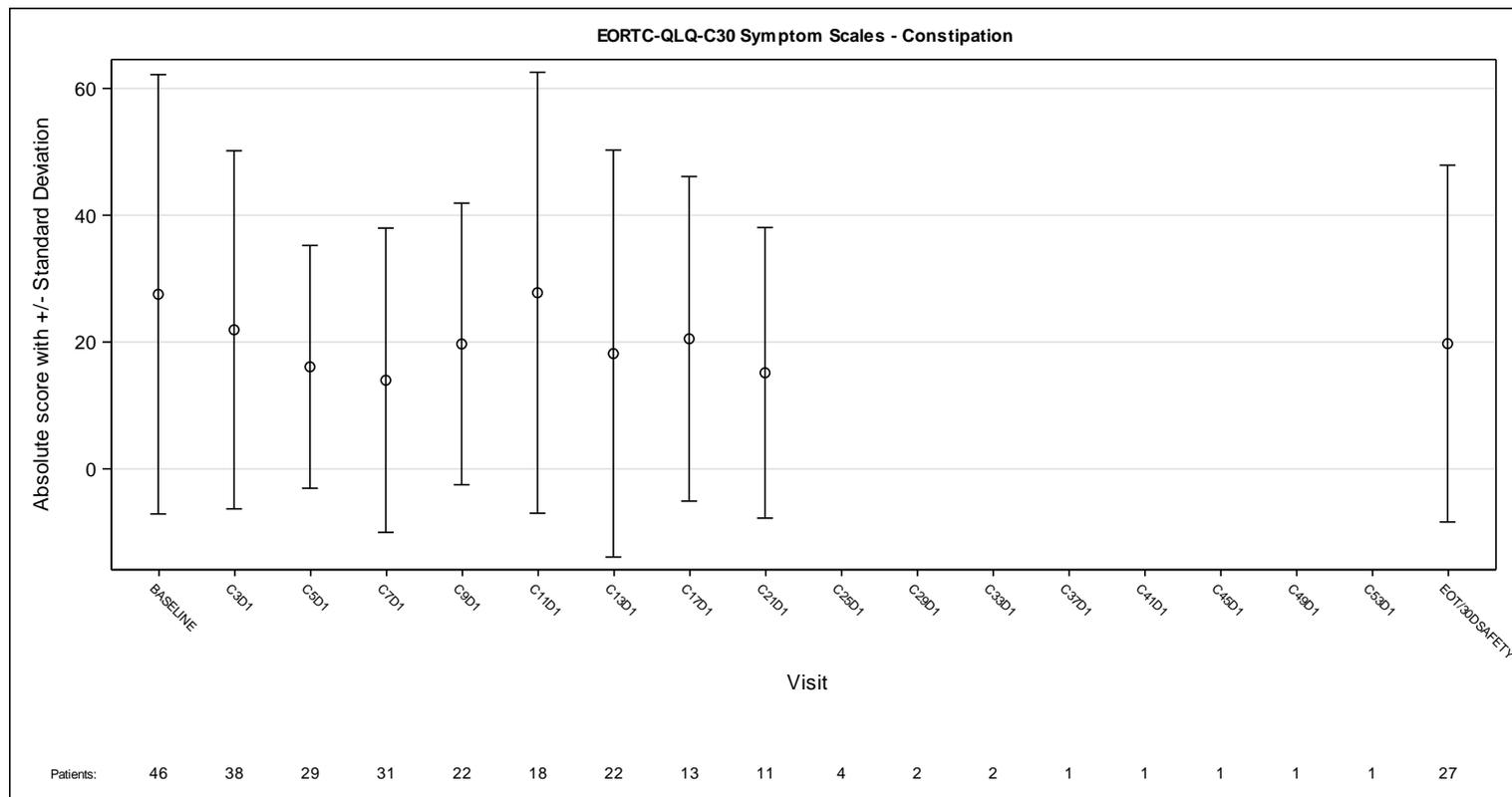
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



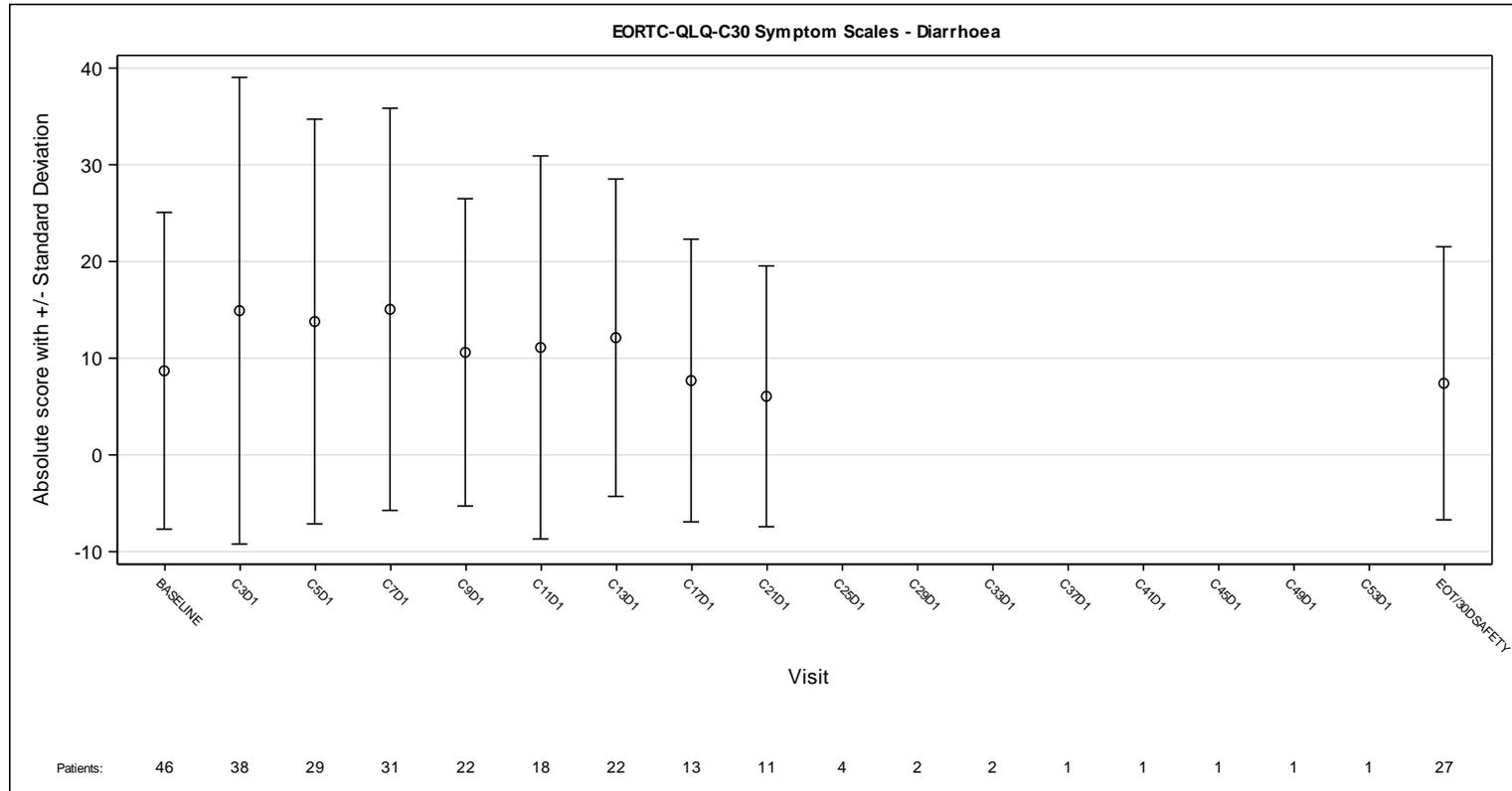
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-C30 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Anhang 4-G4: Alle Skalen des EORTC QLQ-LC13

Anhang 4-G4.1: Zweitlinie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 2L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Dyspnea	Baseline	79	25.2 (22.56)		
	Cycle 3 Day 1	72	20.1 (16.95)	67	-4.5 (18.66)
	Cycle 5 Day 1	68	21.6 (17.69)	62	-2.7 (21.92)
	Cycle 7 Day 1	57	18.9 (18.06)	52	-4.3 (20.78)
	Cycle 9 Day 1	49	23.8 (19.77)	44	-2.0 (22.89)
	Cycle 11 Day 1	32	23.6 (22.71)	30	-0.0 (20.43)
	Cycle 13 Day 1	28	16.7 (19.48)	26	-6.0 (17.84)
	Cycle 17 Day 1	18	19.8 (21.41)	17	-2.6 (23.08)
	Cycle 21 Day 1	12	20.4 (24.54)	10	-12.2 (23.69)
	Cycle 25 Day 1	10	23.3 (23.69)	10	-5.6 (21.75)
	Cycle 29 Day 1	4	25.0 (10.64)	4	2.8 (18.98)
	Cycle 33 Day 1	2	16.7 (7.86)	2	-5.6 (7.86)
	Cycle 37 Day 1	1	11.1 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	22.2 (NE)	1	-11.1 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	16.7 (7.86)	2	-5.6 (7.86)
	Cycle 49 Day 1	2	11.1 (15.71)	2	-11.1 (0.00)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-11.1 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	25.3 (19.95)	48	3.9 (19.11)
	Additional Follow-up 1	2	27.8 (23.57)	2	27.8 (23.57)
	Additional Follow-up 2	2	27.8 (39.28)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Coughing	Baseline	79	35.9 (30.09)		
	Cycle 3 Day 1	72	24.5 (22.37)	67	-10.9 (28.06)
	Cycle 5 Day 1	68	22.5 (23.35)	62	-14.0 (31.68)
	Cycle 7 Day 1	57	22.2 (23.85)	52	-13.5 (31.84)
	Cycle 9 Day 1	49	27.9 (22.92)	44	-12.9 (25.13)
	Cycle 11 Day 1	32	18.7 (20.63)	30	-15.6 (28.68)
	Cycle 13 Day 1	28	22.6 (20.39)	26	-9.0 (24.14)
	Cycle 17 Day 1	18	13.0 (25.92)	17	-13.7 (35.47)
	Cycle 21 Day 1	12	11.1 (16.41)	10	-20.0 (35.83)
	Cycle 25 Day 1	10	30.0 (29.19)	10	0.0 (41.57)
	Cycle 29 Day 1	4	25.0 (16.67)	4	8.3 (16.67)
	Cycle 33 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	0.0 (47.14)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-33.3 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 49 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-33.3 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	29.0 (26.73)	48	-3.5 (25.02)
	Additional Follow-up 1	2	16.7 (23.57)	2	0.0 (47.14)
	Additional Follow-up 2	2	33.3 (47.14)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	33.3 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Haemoptysis	Baseline	79	5.1 (14.21)		
	Cycle 3 Day 1	72	1.9 (7.69)	67	-3.0 (11.21)
	Cycle 5 Day 1	68	0.5 (4.04)	62	-4.8 (11.84)
	Cycle 7 Day 1	57	1.8 (7.51)	52	-5.1 (13.82)
	Cycle 9 Day 1	49	4.8 (11.79)	44	-2.3 (13.25)
	Cycle 11 Day 1	32	1.0 (5.89)	30	-3.3 (10.17)
	Cycle 13 Day 1	28	0.0 (0.00)	26	-2.6 (9.06)
	Cycle 17 Day 1	18	0.0 (0.00)	17	-2.0 (8.08)
	Cycle 21 Day 1	12	0.0 (0.00)	10	0.0 (0.00)
	Cycle 25 Day 1	10	3.3 (10.54)	10	0.0 (15.71)
	Cycle 29 Day 1	4	16.7 (19.25)	4	16.7 (19.25)
	Cycle 33 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 49 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	5.6 (18.03)	48	-0.0 (11.91)
	Additional Follow-up 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Additional Follow-up 2	2	0.0 (0.00)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Sore mouth	Baseline	79	7.2 (15.72)		
	Cycle 3 Day 1	72	6.9 (16.73)	67	0.5 (19.67)
	Cycle 5 Day 1	68	4.4 (16.19)	62	-2.7 (21.17)
	Cycle 7 Day 1	57	2.9 (9.51)	52	-3.8 (19.42)
	Cycle 9 Day 1	49	5.4 (14.19)	44	-2.3 (20.83)
	Cycle 11 Day 1	32	3.1 (13.01)	30	-3.3 (22.06)
	Cycle 13 Day 1	28	1.2 (6.30)	26	-6.4 (16.38)
	Cycle 17 Day 1	18	0.0 (0.00)	17	-5.9 (13.10)
	Cycle 21 Day 1	12	2.8 (9.62)	10	-3.3 (18.92)
	Cycle 25 Day 1	10	6.7 (14.05)	10	-3.3 (24.60)
	Cycle 29 Day 1	4	0.0 (0.00)	4	-8.3 (16.67)
	Cycle 33 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-33.3 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 49 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	4.3 (13.03)	48	-1.4 (18.14)
	Additional Follow-up 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Additional Follow-up 2	2	0.0 (0.00)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Dysphagia	Baseline	79	6.8 (20.24)		
	Cycle 3 Day 1	72	5.1 (14.44)	67	-0.5 (18.80)
	Cycle 5 Day 1	68	5.4 (16.90)	62	0.0 (24.89)
	Cycle 7 Day 1	57	5.3 (13.79)	52	1.9 (17.97)
	Cycle 9 Day 1	49	8.8 (17.71)	44	5.3 (22.67)
	Cycle 11 Day 1	32	3.1 (13.01)	30	1.1 (16.34)
	Cycle 13 Day 1	28	1.2 (6.30)	26	-1.3 (11.47)
	Cycle 17 Day 1	18	3.7 (10.78)	17	0.0 (16.67)
	Cycle 21 Day 1	12	2.8 (9.62)	10	-3.3 (18.92)
	Cycle 25 Day 1	10	6.7 (14.05)	10	0.0 (22.22)
	Cycle 29 Day 1	4	8.3 (16.67)	4	8.3 (16.67)
	Cycle 33 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 49 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	8.0 (19.36)	48	2.1 (14.43)
	Additional Follow-up 1	2	0.0 (0.00)	2	-16.7 (23.57)
	Additional Follow-up 2	2	0.0 (0.00)	1	-33.3 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 2L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Peripheral neuropathy	Baseline	79	17.3 (26.61)		
	Cycle 3 Day 1	72	12.5 (20.51)	67	-1.5 (24.23)
	Cycle 5 Day 1	68	18.1 (25.39)	62	1.1 (26.97)
	Cycle 7 Day 1	57	17.5 (21.92)	52	4.5 (25.59)
	Cycle 9 Day 1	49	20.4 (25.29)	44	4.5 (29.28)
	Cycle 11 Day 1	32	21.9 (21.77)	30	6.7 (26.84)
	Cycle 13 Day 1	28	11.9 (18.62)	26	-3.8 (25.52)
	Cycle 17 Day 1	18	16.7 (17.15)	17	-2.0 (32.21)
	Cycle 21 Day 1	12	19.4 (26.43)	10	-3.3 (33.15)
	Cycle 25 Day 1	10	10.0 (16.10)	10	-10.0 (35.31)
	Cycle 29 Day 1	4	25.0 (16.67)	4	-8.3 (50.00)
	Cycle 33 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	0.0 (47.14)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-33.3 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 49 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	0.0 (47.14)
	Cycle 53 Day 1	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	23.5 (28.69)	48	4.9 (37.02)
	Additional Follow-up 1	2	33.3 (0.00)	2	16.7 (23.57)
	Additional Follow-up 2	2	16.7 (23.57)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Alopecia	Baseline	79	10.5 (21.04)		
	Cycle 3 Day 1	72	4.2 (11.10)	67	-6.0 (21.65)
	Cycle 5 Day 1	68	10.3 (22.50)	62	-1.6 (29.21)
	Cycle 7 Day 1	57	14.0 (24.35)	52	2.6 (29.41)
	Cycle 9 Day 1	49	19.7 (24.46)	44	9.8 (30.99)
	Cycle 11 Day 1	32	16.7 (23.95)	30	3.3 (29.49)
	Cycle 13 Day 1	28	9.5 (15.33)	26	1.3 (19.96)
	Cycle 17 Day 1	18	14.8 (20.52)	17	5.9 (24.25)
	Cycle 21 Day 1	12	22.2 (29.59)	10	23.3 (31.62)
	Cycle 25 Day 1	10	16.7 (23.57)	10	6.7 (30.63)
	Cycle 29 Day 1	4	8.3 (16.67)	4	8.3 (16.67)
	Cycle 33 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 37 Day 1	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	16.7 (23.57)
	Cycle 49 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	13.6 (21.98)	48	3.5 (24.06)
	Additional Follow-up 1	2	16.7 (23.57)	2	0.0 (47.14)
	Additional Follow-up 2	2	0.0 (0.00)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Pain in chest	Baseline	79	22.4 (30.06)		
	Cycle 3 Day 1	72	10.6 (17.54)	67	-11.4 (23.61)
	Cycle 5 Day 1	68	9.3 (17.13)	62	-10.8 (30.64)
	Cycle 7 Day 1	57	7.6 (15.45)	52	-10.9 (27.79)
	Cycle 9 Day 1	49	14.3 (21.52)	44	-8.3 (28.87)
	Cycle 11 Day 1	32	11.5 (21.77)	30	-5.6 (34.00)
	Cycle 13 Day 1	28	3.6 (10.50)	26	-11.5 (24.84)
	Cycle 17 Day 1	18	7.4 (14.26)	17	-2.0 (18.52)
	Cycle 21 Day 1	12	11.1 (16.41)	10	0.0 (27.22)
	Cycle 25 Day 1	10	6.7 (14.05)	10	-6.7 (26.29)
	Cycle 29 Day 1	4	8.3 (16.67)	4	8.3 (16.67)
	Cycle 33 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 37 Day 1	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 49 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	16.7 (23.57)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	16.7 (26.50)	48	0.7 (31.88)
	Additional Follow-up 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Additional Follow-up 2	2	16.7 (23.57)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 2L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Pain in arm or shoulder	Baseline	79	20.3 (29.92)		
	Cycle 3 Day 1	72	13.4 (21.42)	67	-7.0 (26.30)
	Cycle 5 Day 1	68	21.6 (29.23)	62	1.6 (31.03)
	Cycle 7 Day 1	57	15.2 (24.45)	52	-0.0 (30.25)
	Cycle 9 Day 1	49	21.8 (25.05)	44	4.5 (30.15)
	Cycle 11 Day 1	32	18.8 (22.30)	30	5.6 (30.43)
	Cycle 13 Day 1	28	11.9 (20.72)	26	-1.3 (30.52)
	Cycle 17 Day 1	18	7.4 (14.26)	17	-5.9 (26.97)
	Cycle 21 Day 1	12	16.7 (22.47)	10	6.7 (43.89)
	Cycle 25 Day 1	10	13.3 (17.21)	10	-0.0 (31.43)
	Cycle 29 Day 1	4	8.3 (16.67)	4	-16.7 (57.74)
	Cycle 33 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-50.0 (70.71)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-100.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-50.0 (70.71)
	Cycle 49 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-50.0 (70.71)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	21.6 (28.34)	48	3.5 (34.55)
	Additional Follow-up 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Additional Follow-up 2	2	0.0 (0.00)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

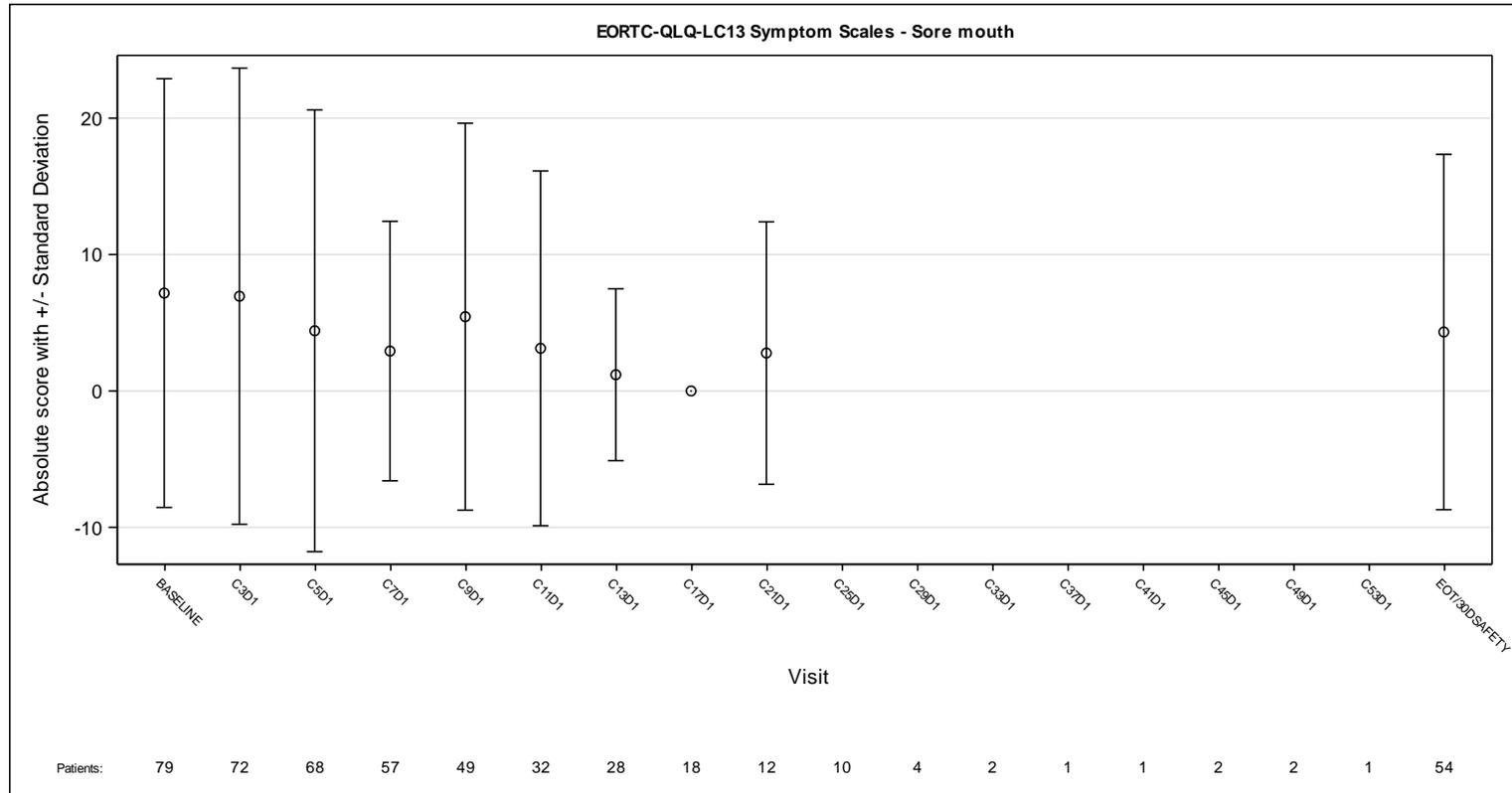
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Pain in other parts	Baseline	79	34.2 (31.11)		
	Cycle 3 Day 1	72	21.3 (26.42)	67	-14.4 (34.92)
	Cycle 5 Day 1	68	23.5 (27.66)	62	-12.4 (34.80)
	Cycle 7 Day 1	57	24.0 (24.20)	52	-9.0 (36.22)
	Cycle 9 Day 1	49	21.8 (25.05)	44	-14.4 (36.94)
	Cycle 11 Day 1	32	24.0 (22.77)	30	-13.3 (29.81)
	Cycle 13 Day 1	28	15.5 (21.24)	26	-20.5 (34.09)
	Cycle 17 Day 1	18	16.7 (20.61)	17	-19.6 (33.46)
	Cycle 21 Day 1	12	16.7 (17.41)	10	-23.3 (35.31)
	Cycle 25 Day 1	10	20.0 (23.31)	10	-23.3 (31.62)
	Cycle 29 Day 1	4	8.3 (16.67)	4	-33.3 (27.22)
	Cycle 33 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-50.0 (23.57)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-33.3 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-66.7 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	-33.3 (0.00)
	Cycle 49 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-50.0 (23.57)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-33.3 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	54	24.1 (23.72)	48	-5.6 (36.60)
	Additional Follow-up 1	2	33.3 (47.14)	2	-16.7 (23.57)
	Additional Follow-up 2	2	16.7 (23.57)	1	-100.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	33.3 (NE)	0	NE

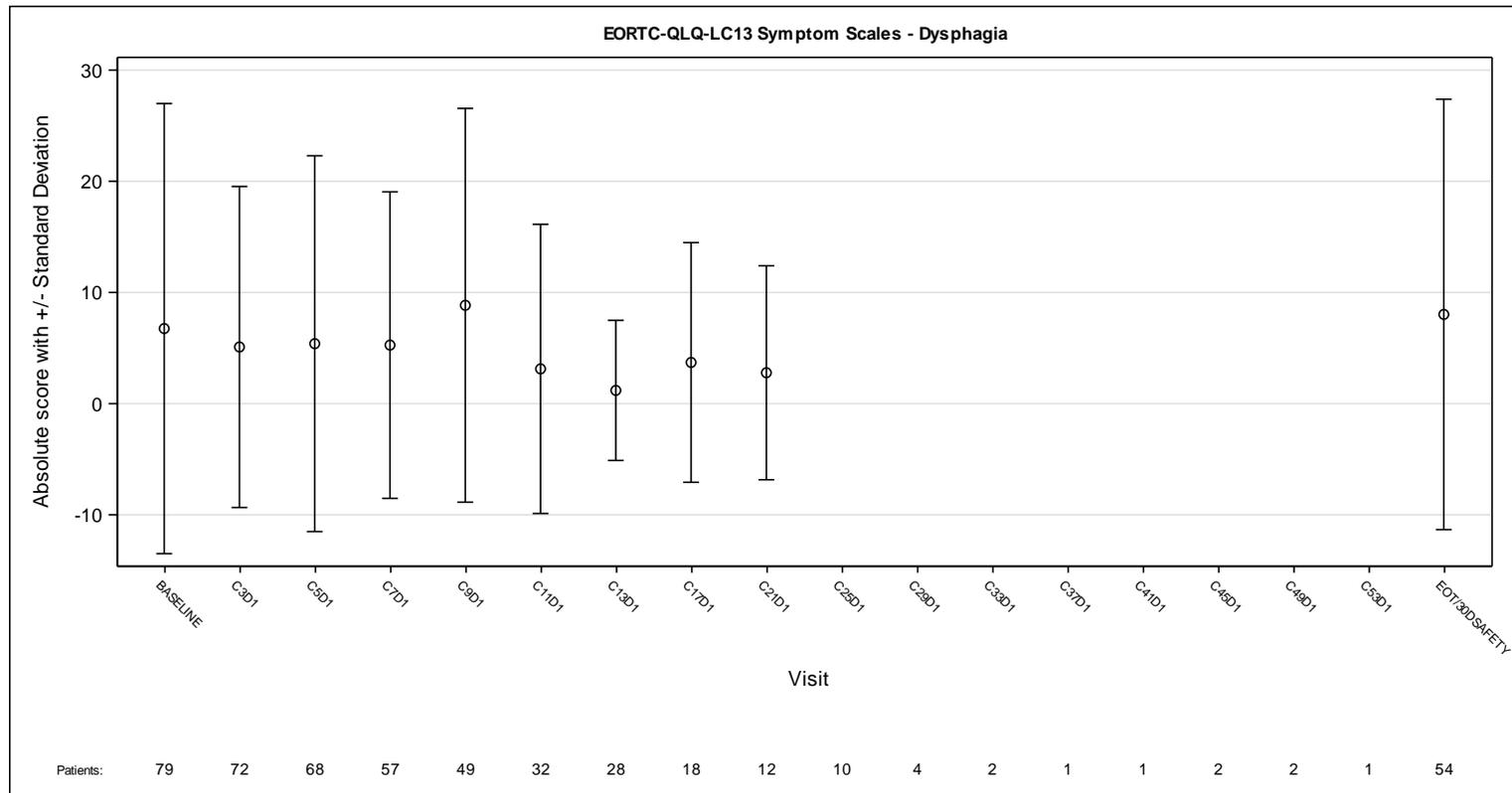
NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



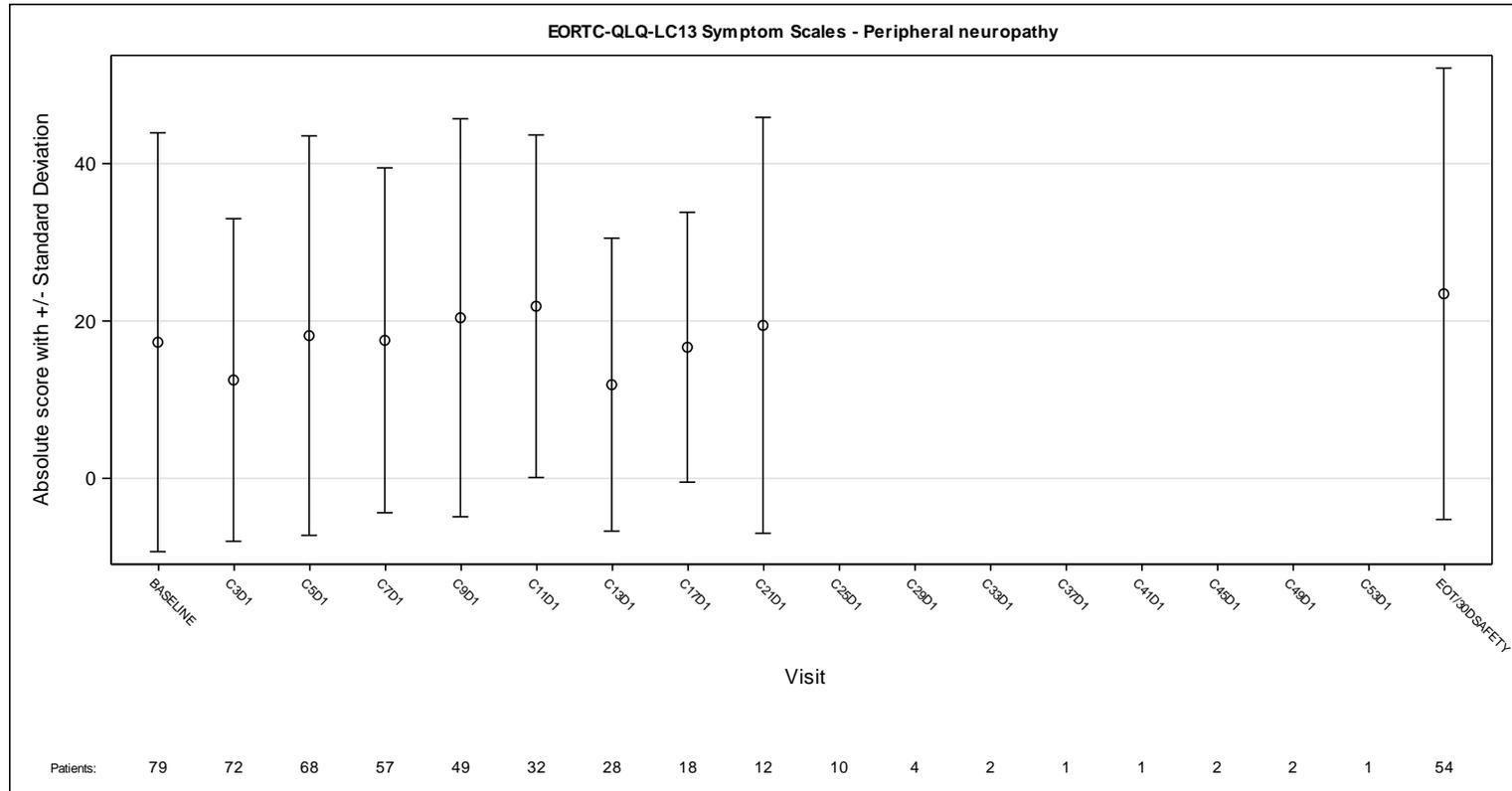
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



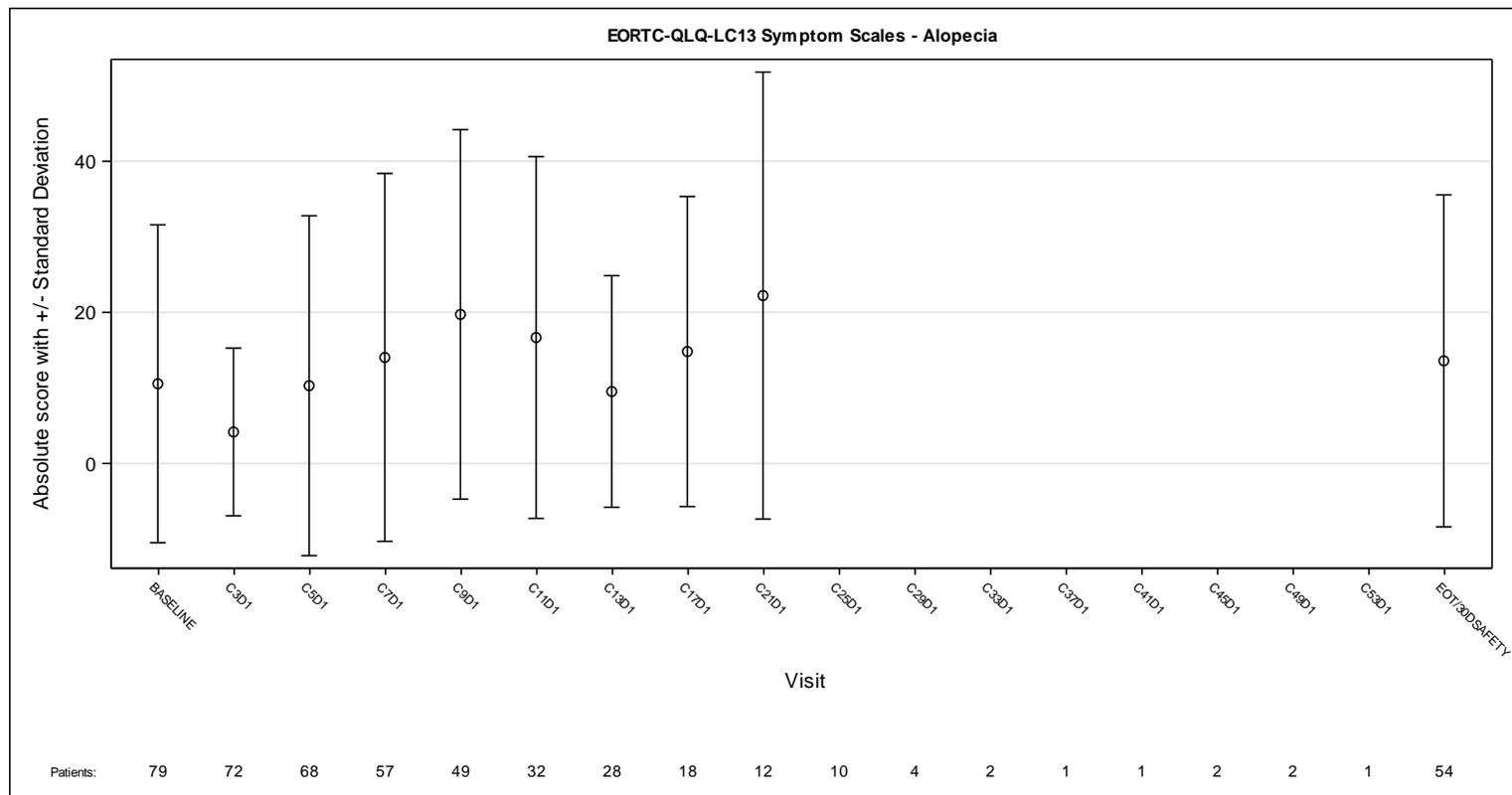
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



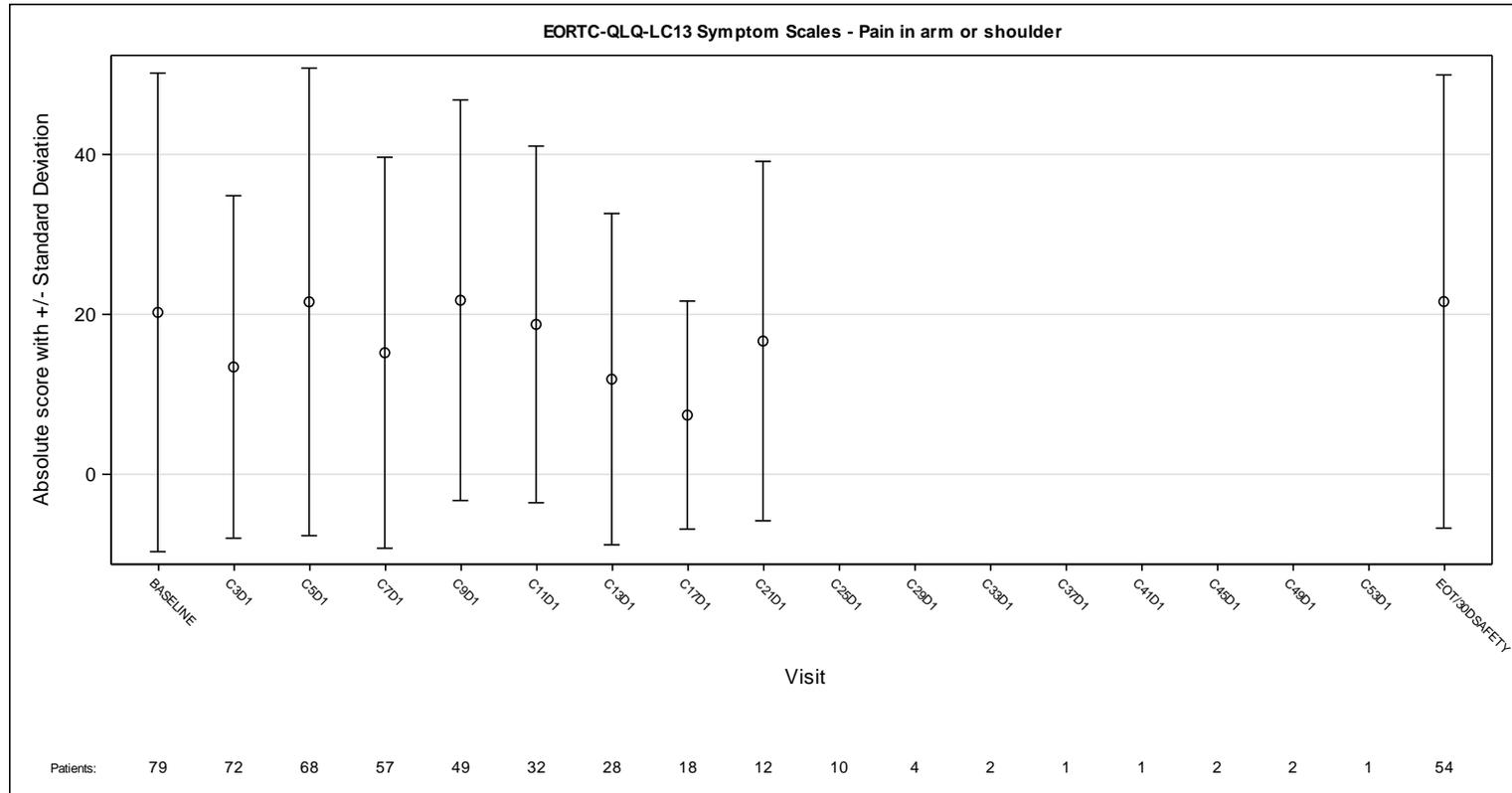
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



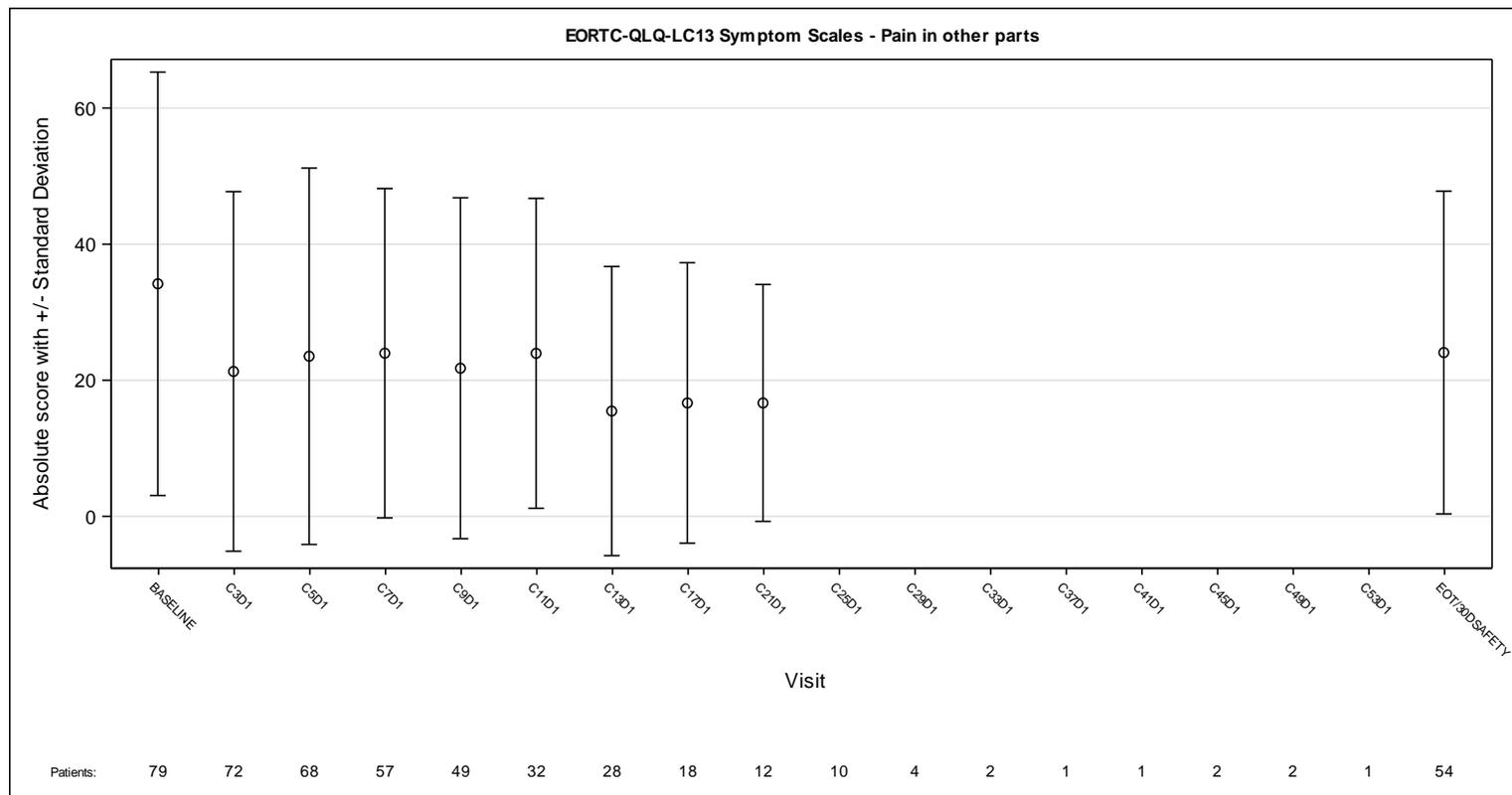
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Anhang 4-G4.2: Drittlinie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Dyspnea	Baseline	46	32.1 (23.10)		
	Cycle 3 Day 1	38	23.7 (18.66)	34	-5.9 (17.35)
	Cycle 5 Day 1	29	30.3 (19.22)	26	-4.7 (21.58)
	Cycle 7 Day 1	31	33.0 (22.86)	27	0.4 (26.95)
	Cycle 9 Day 1	22	27.3 (17.73)	20	-6.7 (20.83)
	Cycle 11 Day 1	18	26.5 (19.85)	16	-10.4 (21.65)
	Cycle 13 Day 1	22	24.7 (19.38)	20	-3.9 (20.79)
	Cycle 17 Day 1	13	31.6 (18.06)	11	-3.0 (17.98)
	Cycle 21 Day 1	11	30.3 (25.86)	10	0.0 (14.81)
	Cycle 25 Day 1	4	41.7 (27.78)	4	5.6 (14.34)
	Cycle 29 Day 1	2	27.8 (7.86)	2	5.6 (7.86)
	Cycle 33 Day 1	2	55.6 (31.43)	2	0.0 (15.71)
	Cycle 37 Day 1	1	33.3 (NE)	1	11.1 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	22.2 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	33.3 (NE)	1	11.1 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	33.3 (NE)	1	11.1 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	33.3 (NE)	1	11.1 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	34.6 (21.64)	24	5.6 (19.93)
	Additional Follow-up 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	22.2 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	22.2 (NE)	1	0.0 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Coughing	Baseline	46	23.9 (24.00)		
	Cycle 3 Day 1	38	17.5 (18.56)	34	-5.9 (25.25)
	Cycle 5 Day 1	29	18.4 (24.54)	26	-11.5 (32.58)
	Cycle 7 Day 1	31	17.2 (24.15)	27	-14.8 (25.04)
	Cycle 9 Day 1	22	24.2 (23.42)	20	-11.7 (29.17)
	Cycle 11 Day 1	18	18.5 (20.52)	16	-16.7 (32.20)
	Cycle 13 Day 1	22	16.7 (22.42)	20	-16.7 (27.57)
	Cycle 17 Day 1	13	23.1 (25.04)	11	-12.1 (22.47)
	Cycle 21 Day 1	11	24.2 (15.57)	10	-3.3 (29.19)
	Cycle 25 Day 1	4	33.3 (27.22)	4	-8.3 (16.67)
	Cycle 29 Day 1	2	33.3 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 33 Day 1	2	66.7 (47.14)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 37 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-33.3 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-33.3 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-33.3 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	-33.3 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	21.0 (24.72)	24	-4.2 (26.58)
	Additional Follow-up 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Haemoptysis	Baseline	46	4.3 (16.64)		
	Cycle 3 Day 1	38	0.0 (0.00)	34	-2.0 (7.96)
	Cycle 5 Day 1	29	0.0 (0.00)	26	-6.4 (21.12)
	Cycle 7 Day 1	31	0.0 (0.00)	27	-6.2 (20.75)
	Cycle 9 Day 1	22	1.5 (7.11)	20	-6.7 (25.59)
	Cycle 11 Day 1	18	0.0 (0.00)	16	-10.4 (26.44)
	Cycle 13 Day 1	22	1.5 (7.11)	20	-6.7 (25.59)
	Cycle 17 Day 1	13	2.6 (9.25)	11	-9.1 (33.63)
	Cycle 21 Day 1	11	3.0 (10.05)	10	-6.7 (34.43)
	Cycle 25 Day 1	4	0.0 (0.00)	4	-25.0 (50.00)
	Cycle 29 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 33 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	-50.0 (70.71)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	2.5 (8.90)	24	-4.2 (22.66)
	Additional Follow-up 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Sore mouth	Baseline	46	7.2 (18.48)		
	Cycle 3 Day 1	38	8.8 (22.84)	34	2.9 (22.27)
	Cycle 5 Day 1	29	8.0 (22.98)	26	1.3 (24.00)
	Cycle 7 Day 1	31	6.5 (15.91)	27	2.5 (15.81)
	Cycle 9 Day 1	22	4.5 (11.71)	20	0.0 (15.29)
	Cycle 11 Day 1	18	3.7 (10.78)	16	2.1 (8.33)
	Cycle 13 Day 1	22	6.1 (13.16)	20	3.3 (18.42)
	Cycle 17 Day 1	13	5.1 (12.52)	11	0.0 (14.91)
	Cycle 21 Day 1	11	6.1 (13.48)	10	3.3 (18.92)
	Cycle 25 Day 1	4	16.7 (19.25)	4	16.7 (19.25)
	Cycle 29 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	16.7 (23.57)
	Cycle 33 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	16.7 (23.57)
	Cycle 37 Day 1	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	11.1 (18.49)	24	5.6 (25.38)
	Additional Follow-up 1	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Dysphagia	Baseline	46	10.9 (21.15)		
	Cycle 3 Day 1	38	5.3 (14.55)	34	-2.0 (18.24)
	Cycle 5 Day 1	29	5.7 (15.61)	26	2.6 (16.12)
	Cycle 7 Day 1	31	4.3 (11.56)	27	1.2 (6.42)
	Cycle 9 Day 1	22	6.1 (16.70)	20	3.3 (10.26)
	Cycle 11 Day 1	18	1.9 (7.86)	16	-2.1 (8.33)
	Cycle 13 Day 1	22	4.5 (11.71)	20	0.0 (15.29)
	Cycle 17 Day 1	13	7.7 (14.62)	11	3.0 (10.05)
	Cycle 21 Day 1	11	3.0 (10.05)	10	0.0 (0.00)
	Cycle 25 Day 1	4	16.7 (19.25)	4	8.3 (16.67)
	Cycle 29 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 33 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	9.9 (20.29)	24	0.0 (19.66)
	Additional Follow-up 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Peripheral neuropathy	Baseline	46	15.2 (25.05)		
	Cycle 3 Day 1	38	24.6 (28.67)	34	11.8 (29.45)
	Cycle 5 Day 1	29	27.6 (26.83)	26	12.8 (21.24)
	Cycle 7 Day 1	31	25.8 (28.17)	27	11.1 (22.65)
	Cycle 9 Day 1	22	24.2 (29.42)	20	11.7 (27.09)
	Cycle 11 Day 1	18	24.1 (27.55)	16	14.6 (32.13)
	Cycle 13 Day 1	22	24.2 (27.57)	20	16.7 (33.33)
	Cycle 17 Day 1	13	20.5 (25.60)	11	15.2 (17.41)
	Cycle 21 Day 1	11	21.2 (22.47)	10	13.3 (17.21)
	Cycle 25 Day 1	4	16.7 (19.25)	4	0.0 (27.22)
	Cycle 29 Day 1	2	33.3 (0.00)	2	16.7 (23.57)
	Cycle 33 Day 1	2	50.0 (23.57)	2	16.7 (23.57)
	Cycle 37 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	27.2 (26.21)	24	13.9 (32.48)
	Additional Follow-up 1	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Alopecia	Baseline	46	8.7 (20.41)		
	Cycle 3 Day 1	38	6.1 (15.22)	34	-3.9 (22.87)
	Cycle 5 Day 1	29	14.9 (27.58)	26	3.8 (23.71)
	Cycle 7 Day 1	31	16.1 (25.63)	27	9.9 (31.78)
	Cycle 9 Day 1	22	24.2 (27.57)	20	18.3 (31.48)
	Cycle 11 Day 1	18	13.0 (20.26)	16	6.3 (25.00)
	Cycle 13 Day 1	22	21.2 (28.26)	20	15.0 (29.57)
	Cycle 17 Day 1	13	25.6 (33.76)	11	18.2 (37.61)
	Cycle 21 Day 1	11	21.2 (26.97)	10	13.3 (32.20)
	Cycle 25 Day 1	4	8.3 (16.67)	4	0.0 (0.00)
	Cycle 29 Day 1	2	0.0 (0.00)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 33 Day 1	2	66.7 (47.14)	2	50.0 (23.57)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	16.0 (25.10)	24	9.7 (28.62)
	Additional Follow-up 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	66.7 (NE)	1	66.7 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Pain in chest	Baseline	46	24.6 (28.49)		
	Cycle 3 Day 1	38	14.0 (19.96)	34	-9.8 (27.86)
	Cycle 5 Day 1	29	16.1 (21.12)	26	-10.3 (18.30)
	Cycle 7 Day 1	31	17.2 (20.85)	27	-7.4 (23.27)
	Cycle 9 Day 1	22	16.7 (19.92)	20	-6.7 (23.20)
	Cycle 11 Day 1	18	18.5 (20.52)	16	-6.3 (30.35)
	Cycle 13 Day 1	22	15.2 (19.86)	20	-5.0 (22.36)
	Cycle 17 Day 1	13	15.4 (17.30)	11	-3.0 (17.98)
	Cycle 21 Day 1	11	9.1 (21.56)	10	-10.0 (16.10)
	Cycle 25 Day 1	4	25.0 (31.91)	4	0.0 (27.22)
	Cycle 29 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 33 Day 1	2	33.3 (47.14)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	14.8 (19.25)	24	-2.8 (21.80)
	Additional Follow-up 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Pain in arm or shoulder	Baseline	46	20.3 (25.80)		
	Cycle 3 Day 1	38	14.0 (22.77)	34	-1.0 (19.22)
	Cycle 5 Day 1	29	17.2 (24.59)	26	-2.6 (29.70)
	Cycle 7 Day 1	31	17.2 (24.15)	27	2.5 (27.62)
	Cycle 9 Day 1	22	13.6 (24.47)	20	-1.7 (20.16)
	Cycle 11 Day 1	18	13.0 (20.26)	16	-4.2 (20.64)
	Cycle 13 Day 1	22	16.7 (24.67)	20	3.3 (26.27)
	Cycle 17 Day 1	13	15.4 (17.30)	11	-9.1 (26.21)
	Cycle 21 Day 1	11	18.2 (22.92)	10	3.3 (10.54)
	Cycle 25 Day 1	4	8.3 (16.67)	4	-16.7 (19.25)
	Cycle 29 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	0.0 (0.00)
	Cycle 33 Day 1	2	16.7 (23.57)	2	-16.7 (23.57)
	Cycle 37 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	16.0 (21.42)	24	5.6 (23.40)
	Additional Follow-up 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

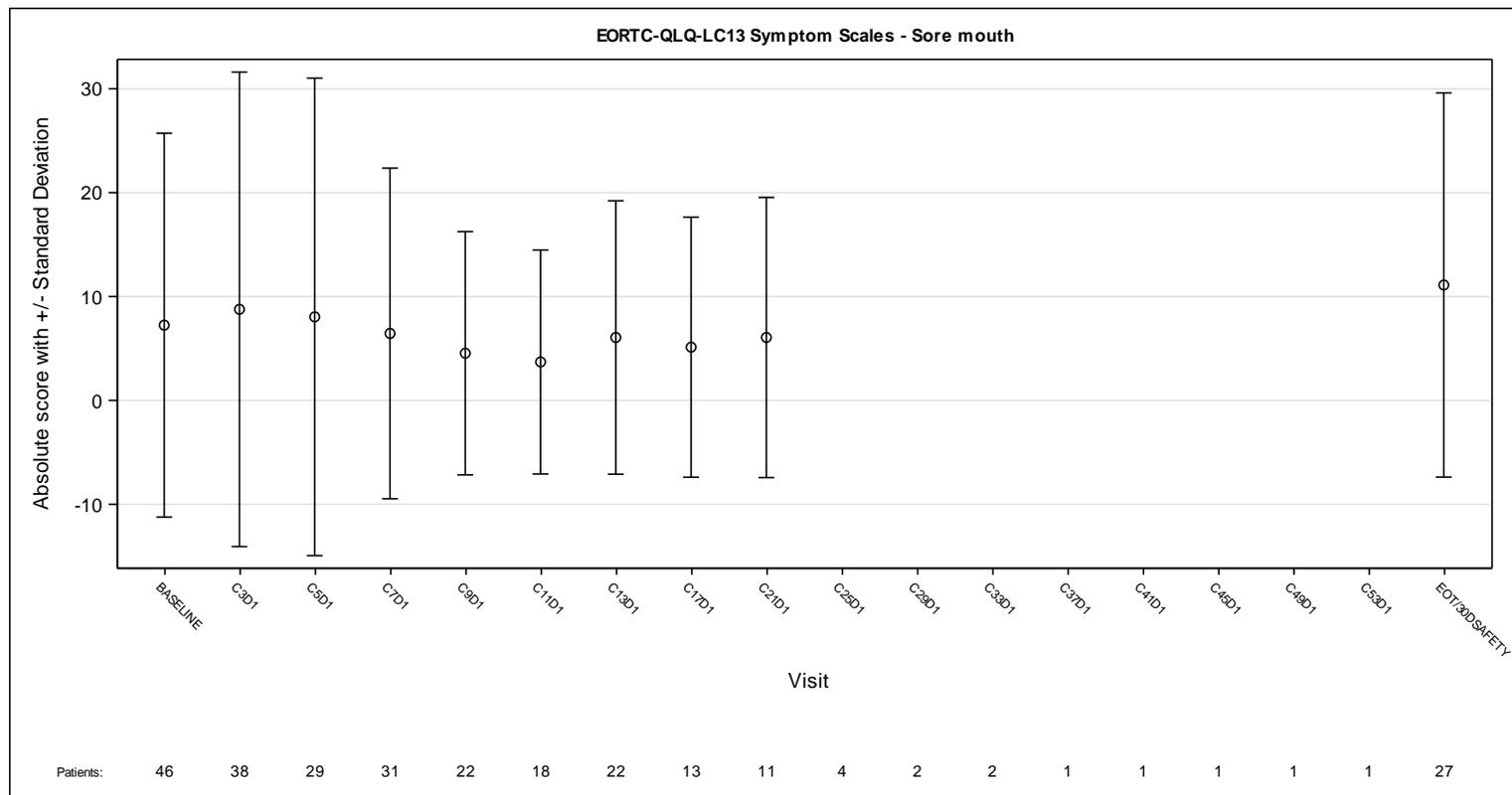
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EORTC-QLQ-LC13 Symptom Scales - Pain in other parts	Baseline	46	28.3 (28.95)		
	Cycle 3 Day 1	38	18.4 (25.35)	34	-12.7 (35.78)
	Cycle 5 Day 1	29	17.2 (24.59)	26	-14.1 (37.92)
	Cycle 7 Day 1	31	28.0 (24.49)	27	-1.2 (38.65)
	Cycle 9 Day 1	22	27.3 (26.50)	20	-1.7 (42.54)
	Cycle 11 Day 1	18	22.2 (22.87)	16	-6.3 (46.35)
	Cycle 13 Day 1	22	18.2 (22.37)	20	-1.7 (29.57)
	Cycle 17 Day 1	13	28.2 (29.96)	11	3.0 (48.20)
	Cycle 21 Day 1	11	27.3 (29.13)	10	16.7 (32.39)
	Cycle 25 Day 1	4	25.0 (16.67)	4	16.7 (19.25)
	Cycle 29 Day 1	2	50.0 (23.57)	2	33.3 (0.00)
	Cycle 33 Day 1	2	50.0 (23.57)	2	33.3 (0.00)
	Cycle 37 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	33.3 (NE)	1	0.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	30.9 (26.03)	24	6.9 (34.02)
	Additional Follow-up 1	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	33.3 (NE)	1	33.3 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	0.0 (NE)	1	0.0 (NE)

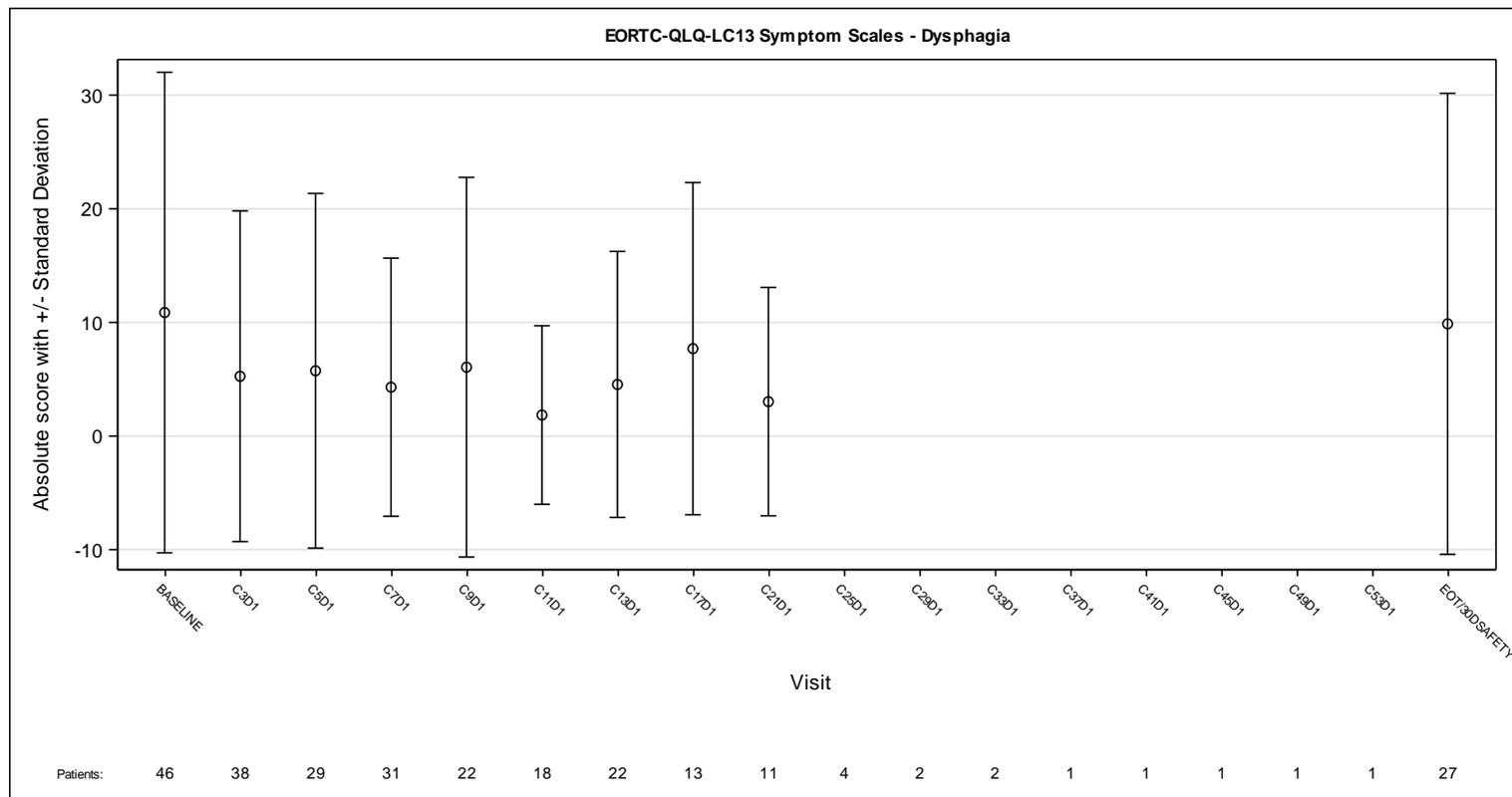
NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



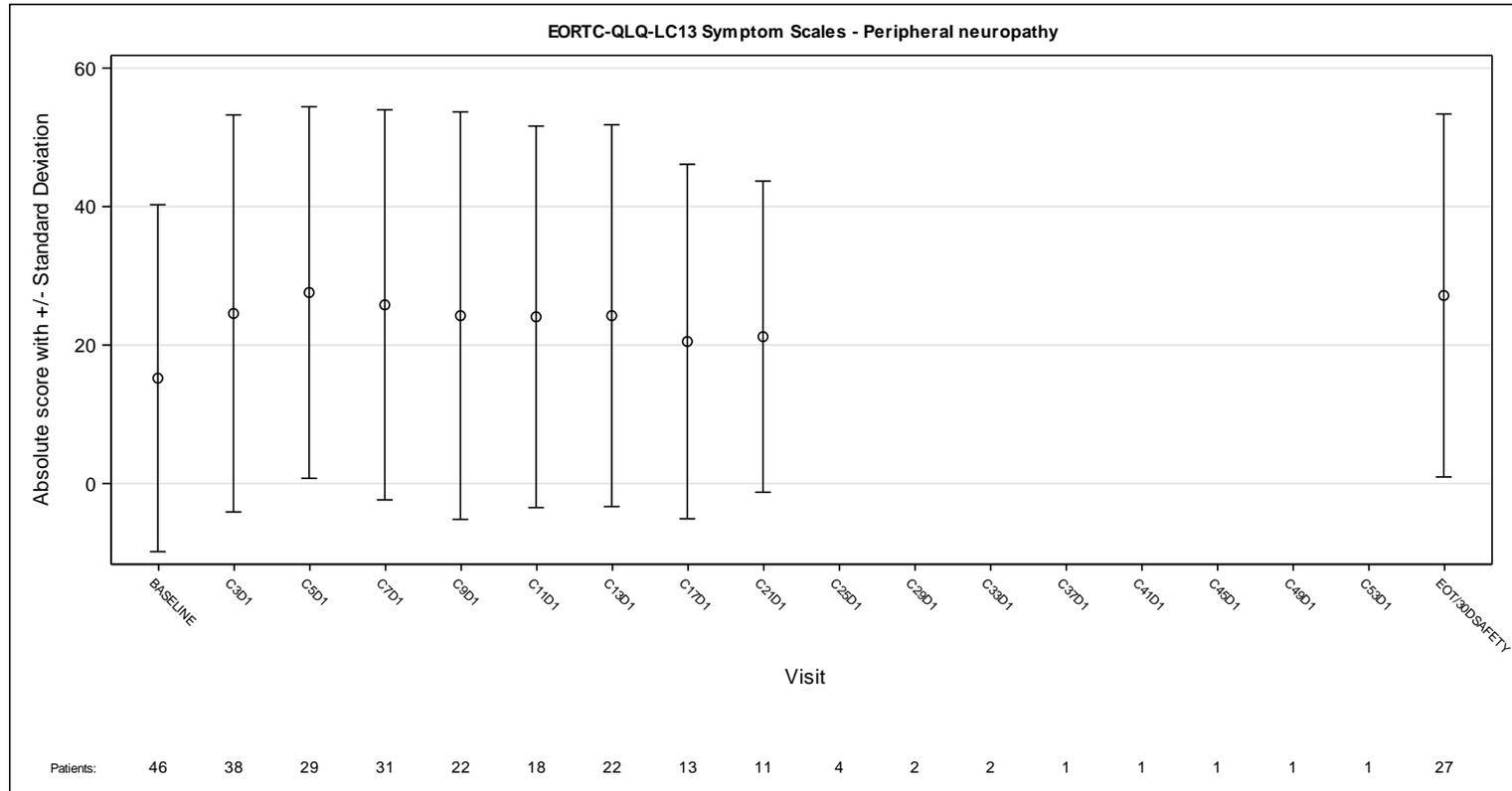
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



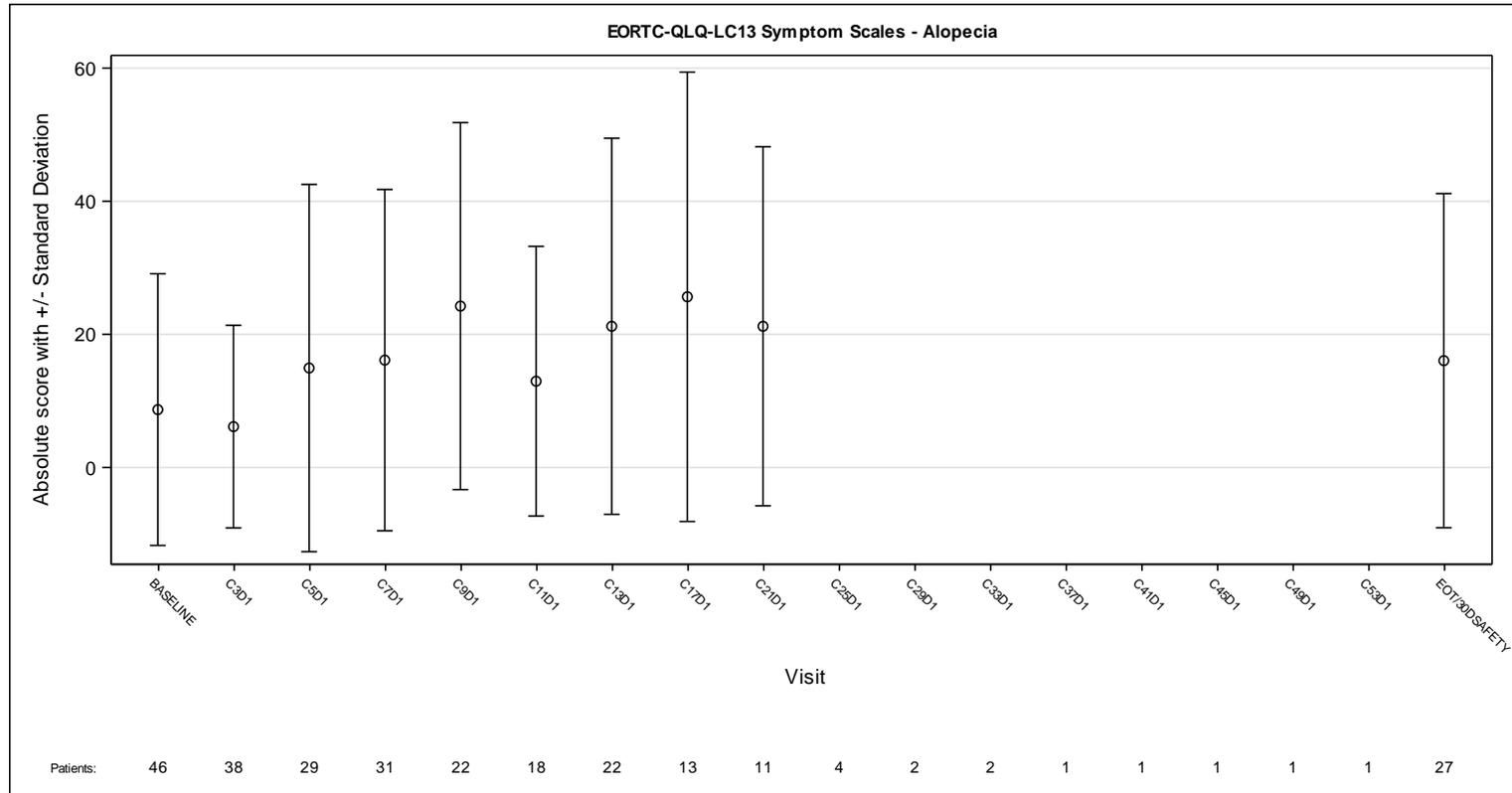
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



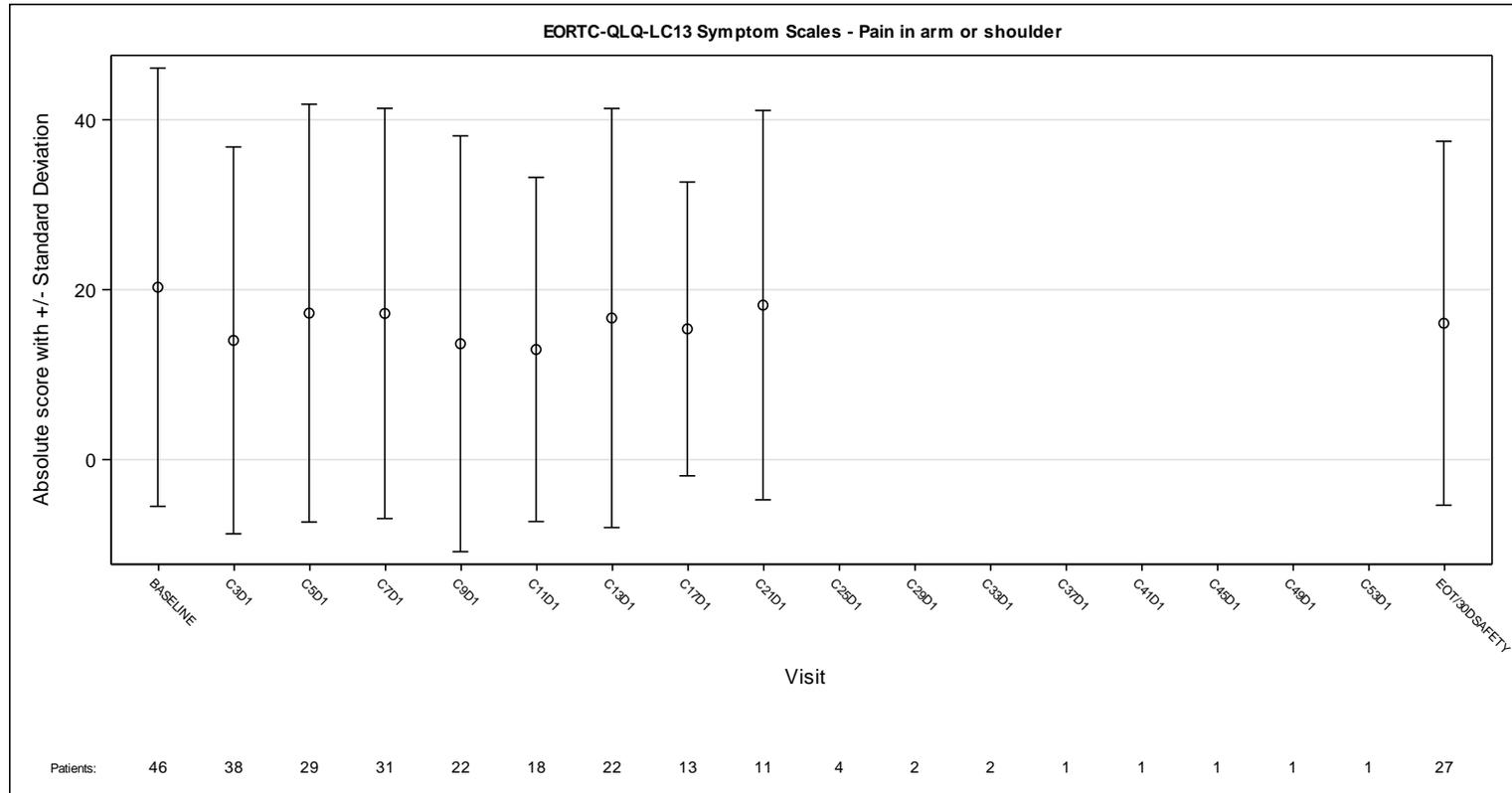
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



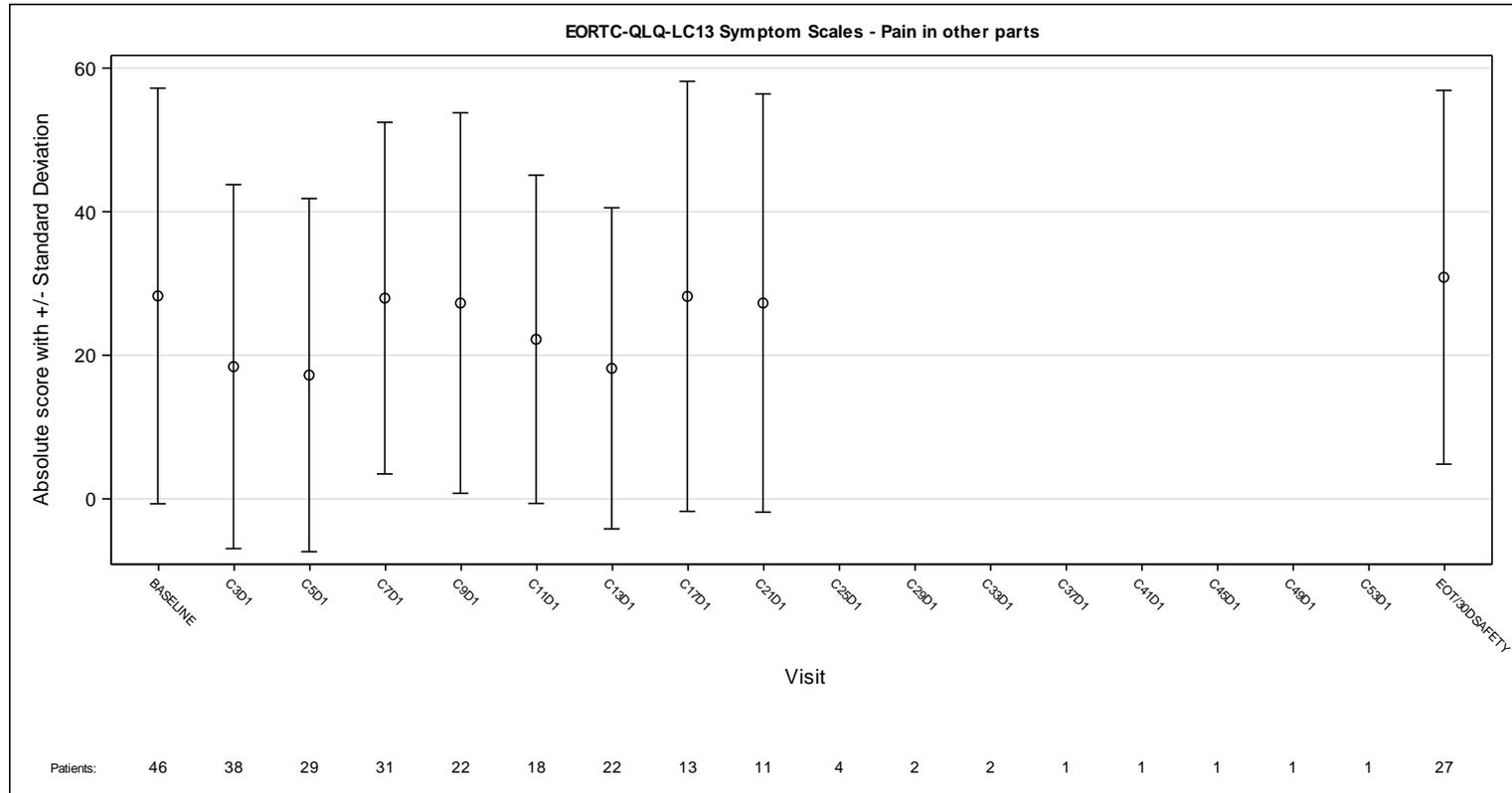
Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Graphical Summary of EORTC-QLQ-LC13 by Visit - Absolute score
 ITT Analysis Set



Visit done with 10 or less subjects are not summarized, with the exception of baseline and End Of Treatment/30 Day Safety Follow-Up.

Anhang 4-G5: EQ-5D VAS

Anhang 4-G5.1: Zweitlinie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 2L Treatment
 Summary of EQ-5D-5L VAS Score by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=88)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EQ-5D-5L VAS Score	Baseline	79	62.7 (21.49)		
	Cycle 3 Day 1	72	71.8 (18.08)	67	8.4 (19.16)
	Cycle 5 Day 1	68	71.5 (17.75)	62	7.5 (21.35)
	Cycle 7 Day 1	57	69.3 (18.49)	52	6.2 (22.82)
	Cycle 9 Day 1	49	69.4 (17.10)	44	7.3 (22.05)
	Cycle 11 Day 1	32	70.5 (16.74)	30	5.5 (19.22)
	Cycle 13 Day 1	28	72.4 (14.43)	26	9.5 (17.30)
	Cycle 17 Day 1	18	69.7 (14.64)	17	4.0 (13.06)
	Cycle 21 Day 1	12	69.7 (15.23)	10	0.8 (16.18)
	Cycle 25 Day 1	10	66.7 (19.82)	10	0.8 (18.78)
	Cycle 29 Day 1	4	73.8 (12.92)	4	10.0 (20.22)
	Cycle 33 Day 1	2	87.5 (3.54)	2	26.0 (19.80)
	Cycle 37 Day 1	1	84.0 (NE)	1	11.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	85.0 (NE)	1	35.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	2	83.0 (4.24)	2	21.5 (12.02)
	Cycle 49 Day 1	2	79.5 (14.85)	2	18.0 (31.11)
	Cycle 53 Day 1	1	90.0 (NE)	1	17.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	53	60.6 (20.66)	47	-6.3 (25.51)
	Additional Follow-up 1	2	70.0 (15.56)	2	-14.0 (4.24)
	Additional Follow-up 2	2	35.5 (20.51)	1	-49.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	50.0 (NE)	0	NE

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Anhang 4-G5.2: Drittlinie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L Treatment
 Summary of EQ-5D-5L VAS Score by Visit
 ITT Analysis Set

Subscale Score	Visit	Tepotinib (N=54)			
		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EQ-5D-5L VAS Score	Baseline	46	60.2 (22.32)		
	Cycle 3 Day 1	38	66.6 (17.92)	34	3.4 (17.89)
	Cycle 5 Day 1	29	64.4 (16.43)	26	6.7 (18.35)
	Cycle 7 Day 1	30	64.9 (18.34)	27	5.3 (21.60)
	Cycle 9 Day 1	21	66.7 (16.44)	20	7.8 (21.44)
	Cycle 11 Day 1	18	63.6 (11.06)	16	9.4 (20.60)
	Cycle 13 Day 1	22	65.5 (16.95)	20	4.3 (32.08)
	Cycle 17 Day 1	13	63.9 (15.80)	11	7.2 (18.20)
	Cycle 21 Day 1	11	64.5 (20.93)	10	4.0 (23.10)
	Cycle 25 Day 1	4	61.3 (14.84)	4	8.3 (20.61)
	Cycle 29 Day 1	2	55.5 (7.78)	2	-9.0 (12.73)
	Cycle 33 Day 1	2	34.5 (21.92)	2	2.5 (3.54)
	Cycle 37 Day 1	1	55.0 (NE)	1	5.0 (NE)
	Cycle 41 Day 1	1	40.0 (NE)	1	-10.0 (NE)
	Cycle 45 Day 1	1	60.0 (NE)	1	10.0 (NE)
	Cycle 49 Day 1	1	50.0 (NE)	1	0.0 (NE)
	Cycle 53 Day 1	1	56.0 (NE)	1	6.0 (NE)
	End of Treatment/30 Day Safety Follow-up	27	59.1 (19.31)	24	-7.5 (19.14)
	Additional Follow-up 1	1	95.0 (NE)	1	-4.0 (NE)
	Additional Follow-up 2	1	78.0 (NE)	1	-2.0 (NE)
	Additional Follow-up 3	1	70.0 (NE)	1	-10.0 (NE)

NE: Not Estimable.
 Baseline is the last measurement prior to the first dose of any trial treatment.

Anhang 4-G6: UE nach SOC und PT

Anhang 4-G6.1: Zweitlinie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL Treatment
 Incidence of Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence >= 10% or >=10 patients)
 Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Tepotinib (N=89)	
	n (%)	95% CI [1]
General disorders and administration site conditions	79 (88.8)	(80.3, 94.5)
Oedema peripheral	61 (68.5)	(57.8, 78.0)
Asthenia	16 (18.0)	(10.6, 27.5)
Chest pain	9 (10.1)	(4.7, 18.3)
Oedema	9 (10.1)	(4.7, 18.3)
Pyrexia	9 (10.1)	(4.7, 18.3)
Gastrointestinal disorders	57 (64.0)	(53.2, 73.9)
Nausea	23 (25.8)	(17.1, 36.2)
Diarrhoea	21 (23.6)	(15.2, 33.8)
Constipation	13 (14.6)	(8.0, 23.7)
Vomiting	10 (11.2)	(5.5, 19.7)
Investigations	45 (50.6)	(39.8, 61.3)
Blood creatinine increased	26 (29.2)	(20.1, 39.8)
Alanine aminotransferase increased	14 (15.7)	(8.9, 25.0)
Aspartate aminotransferase increased	10 (11.2)	(5.5, 19.7)
Amylase increased	9 (10.1)	(4.7, 18.3)
Blood alkaline phosphatase increased	9 (10.1)	(4.7, 18.3)
Metabolism and nutrition disorders	42 (47.2)	(36.5, 58.1)
Hypoalbuminaemia	25 (28.1)	(19.1, 38.6)
Decreased appetite	13 (14.6)	(8.0, 23.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	41 (46.1)	(35.4, 57.0)
Dry skin	11 (12.4)	(6.3, 21.0)
Rash	10 (11.2)	(5.5, 19.7)
Infections and infestations	40 (44.9)	(34.4, 55.9)
Pneumonia	10 (11.2)	(5.5, 19.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	39 (43.8)	(33.3, 54.7)
Cough	14 (15.7)	(8.9, 25.0)
Dyspnoea	11 (12.4)	(6.3, 21.0)
Pleural effusion	9 (10.1)	(4.7, 18.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	29 (32.6)	(23.0, 43.3)
Back pain	9 (10.1)	(4.7, 18.3)
Nervous system disorders	29 (32.6)	(23.0, 43.3)
Renal and urinary disorders	24 (27.0)	(18.1, 37.4)
Renal failure	9 (10.1)	(4.7, 18.3)
Injury, poisoning and procedural complications	17 (19.1)	(11.5, 28.8)
Eye disorders	13 (14.6)	(8.0, 23.7)
Blood and lymphatic system disorders	12 (13.5)	(7.2, 22.4)
Anaemia	10 (11.2)	(5.5, 19.7)
Psychiatric disorders	10 (11.2)	(5.5, 19.7)

MedDRA version 23.0.

[1] 95% exact confidence interval using the Clopper-Pearson method.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL treatment
 Incidence of frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence >= 5% or >=10 patients)
 Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Tepotinib (N=89)	
	n (%)	95% CI [1]
General disorders and administration site conditions	12 (13.5)	(7.2, 22.4)
Disease progression	6 (6.7)	(2.5, 14.1)
Infections and infestations	9 (10.1)	(4.7, 18.3)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (6.7)	(2.5, 14.1)
Nervous system disorders	6 (6.7)	(2.5, 14.1)
Renal and urinary disorders	6 (6.7)	(2.5, 14.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (6.7)	(2.5, 14.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (5.6)	(1.8, 12.6)

MedDRA version 23.0.
 [1] 95% exact confidence interval using the Clopper-Pearson method.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL treatment
 Incidence of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >= 3) by SOC, PT (incidence >= 5% or >=10 patients)
 Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Tepotinib (N=89)	
	n (%)	95% CI [1]
General disorders and administration site conditions	18 (20.2)	(12.4, 30.1)
Oedema peripheral	7 (7.9)	(3.2, 15.5)
Disease progression	6 (6.7)	(2.5, 14.1)
Investigations	13 (14.6)	(8.0, 23.7)
Amylase increased	5 (5.6)	(1.8, 12.6)
Metabolism and nutrition disorders	11 (12.4)	(6.3, 21.0)
Hypoalbuminaemia	9 (10.1)	(4.7, 18.3)
Infections and infestations	8 (9.0)	(4.0, 16.9)
Renal and urinary disorders	8 (9.0)	(4.0, 16.9)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (6.7)	(2.5, 14.1)

MedDRA version 23.0.
 [1] 95% exact confidence interval using the Clopper-Pearson method.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 ZL Treatment
 Incidence of Adverse Events leading to discontinuation by SOC, PT
 Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Tepotinib (N=89)	
	n (%)	95% CI [1]
General disorders and administration site conditions	11 (12.4)	(6.3, 21.0)
Disease progression	3 (3.4)	(0.7, 9.5)
Oedema peripheral	3 (3.4)	(0.7, 9.5)
Oedema	2 (2.2)	(0.3, 7.9)
Face oedema	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
General physical health deterioration	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Generalised oedema	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (4.5)	(1.2, 11.1)
Pleural effusion	2 (2.2)	(0.3, 7.9)
Dyspnoea	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Interstitial lung disease	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Pneumothorax	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Gastrointestinal disorders	2 (2.2)	(0.3, 7.9)
Abdominal pain	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Dysphagia	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (2.2)	(0.3, 7.9)
Spinal fracture	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Subdural haematoma	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Metabolism and nutrition disorders	2 (2.2)	(0.3, 7.9)
Decreased appetite	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Hyponatraemia	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Nervous system disorders	2 (2.2)	(0.3, 7.9)
Headache	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Spinal cord compression	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Reproductive system and breast disorders	2 (2.2)	(0.3, 7.9)
Oedema genital	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Scrotal oedema	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Infections and infestations	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Septic embolus	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Investigations	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Blood creatinine increased	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Psychiatric disorders	1 (1.1)	(0.0, 6.1)
Mental status changes	1 (1.1)	(0.0, 6.1)

MedDRA version 23.0.
 [1] 95% exact confidence interval using the Clopper-Pearson method.

Anhang 4-G6.2: Drittlinie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Incidence of frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence >= 10% or >=10 patients)
 Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Tepotinib (N=54)	
	n (%)	95% CI [1]
General disorders and administration site conditions	43 (79.6)	(66.5, 89.4)
Oedema peripheral	32 (59.3)	(45.0, 72.4)
Fatigue	12 (22.2)	(12.0, 35.6)
Asthenia	7 (13.0)	(5.4, 24.9)
Gastrointestinal disorders	32 (59.3)	(45.0, 72.4)
Diarrhoea	18 (33.3)	(21.1, 47.5)
Nausea	13 (24.1)	(13.5, 37.6)
Constipation	9 (16.7)	(7.9, 29.3)
Vomiting	9 (16.7)	(7.9, 29.3)
Investigations	30 (55.6)	(41.4, 69.1)
Blood creatinine increased	16 (29.6)	(18.0, 43.6)
Metabolism and nutrition disorders	28 (51.9)	(37.8, 65.7)
Hypoalbuminaemia	15 (27.8)	(16.5, 41.6)
Decreased appetite	11 (20.4)	(10.6, 33.5)
Hyponatraemia	6 (11.1)	(4.2, 22.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	24 (44.4)	(30.9, 58.6)
Dyspnoea	9 (16.7)	(7.9, 29.3)
Cough	7 (13.0)	(5.4, 24.9)
Pleural effusion	7 (13.0)	(5.4, 24.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	24 (44.4)	(30.9, 58.6)
Pruritus	8 (14.8)	(6.6, 27.1)
Rash	6 (11.1)	(4.2, 22.6)
Infections and infestations	17 (31.5)	(19.5, 45.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	17 (31.5)	(19.5, 45.6)
Arthralgia	7 (13.0)	(5.4, 24.9)
Back pain	7 (13.0)	(5.4, 24.9)
Nervous system disorders	16 (29.6)	(18.0, 43.6)
Renal and urinary disorders	15 (27.8)	(16.5, 41.6)
Injury, poisoning and procedural complications	11 (20.4)	(10.6, 33.5)
Fall	6 (11.1)	(4.2, 22.6)
Ear and labyrinth disorders	8 (14.8)	(6.6, 27.1)
Eye disorders	8 (14.8)	(6.6, 27.1)
Blood and lymphatic system disorders	7 (13.0)	(5.4, 24.9)
Vascular disorders	7 (13.0)	(5.4, 24.9)
Cardiac disorders	6 (11.1)	(4.2, 22.6)

MedDRA version 23.0.

[1] 95% exact confidence interval using the Clopper-Pearson method.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Incidence of frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence >= 5% or >=10 patients)
 Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Tepotinib (N=54)	
	n (%)	95% CI [1]
General disorders and administration site conditions	10 (18.5)	(9.3, 31.4)
Generalised oedema	3 (5.6)	(1.2, 15.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (18.5)	(9.3, 31.4)
Pleural effusion	4 (7.4)	(2.1, 17.9)
Infections and infestations	5 (9.3)	(3.1, 20.3)
Cardiac disorders	3 (5.6)	(1.2, 15.4)

MedDRA version 23.0.
 [1] 95% exact confidence interval using the Clopper-Pearson method.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Incidence of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >= 3) by SOC, PT (incidence >= 5% or >=10 patients)
 Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Tepotinib (N=54)	
	n (%)	95% CI [1]
General disorders and administration site conditions	14 (25.9)	(15.0, 39.7)
Oedema peripheral	6 (11.1)	(4.2, 22.6)
Generalised oedema	3 (5.6)	(1.2, 15.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (18.5)	(9.3, 31.4)
Pleural effusion	3 (5.6)	(1.2, 15.4)
Pulmonary embolism	3 (5.6)	(1.2, 15.4)
Metabolism and nutrition disorders	8 (14.8)	(6.6, 27.1)
Hyponatraemia	5 (9.3)	(3.1, 20.3)
Infections and infestations	5 (9.3)	(3.1, 20.3)
Investigations	5 (9.3)	(3.1, 20.3)
Renal and urinary disorders	5 (9.3)	(3.1, 20.3)
Chronic kidney disease	3 (5.6)	(1.2, 15.4)
Gastrointestinal disorders	4 (7.4)	(2.1, 17.9)
Cardiac disorders	3 (5.6)	(1.2, 15.4)
Hepatobiliary disorders	3 (5.6)	(1.2, 15.4)

MedDRA version 23.0.
 [1] 95% exact confidence interval using the Clopper-Pearson method.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol MS 200095-0022
 Tepotinib - (Cutoff Date: 01FEB2021)
 3L treatment
 Incidence of Adverse Events leading to discontinuation by SOC, PT
 Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Tepotinib (N=54)	
	n (%)	95% CI [1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (5.6)	(1.2, 15.4)
Interstitial lung disease	1 (1.9)	(0.0, 9.9)
Pleural effusion	1 (1.9)	(0.0, 9.9)
Respiratory failure	1 (1.9)	(0.0, 9.9)
General disorders and administration site conditions	2 (3.7)	(0.5, 12.7)
Mucosal inflammation	1 (1.9)	(0.0, 9.9)
Oedema peripheral	1 (1.9)	(0.0, 9.9)
Cardiac disorders	1 (1.9)	(0.0, 9.9)
Cardiac failure	1 (1.9)	(0.0, 9.9)
Gastrointestinal disorders	1 (1.9)	(0.0, 9.9)
Diarrhoea	1 (1.9)	(0.0, 9.9)
Nausea	1 (1.9)	(0.0, 9.9)
Infections and infestations	1 (1.9)	(0.0, 9.9)
Sepsis	1 (1.9)	(0.0, 9.9)

MedDRA version 23.0.
 [1] 95% exact confidence interval using the Clopper-Pearson method.