



IQWiG-Berichte – Nr. 1366

# **Tepotinib (NSCLC) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A22-30  
Version: 1.0  
Stand: 30.05.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Tepotinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

28.02.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-30

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Raphaela Gorris
- Susanne Ein Waldt
- Marco Knelangen
- Prateek Mishra
- Katrin Nink
- Dominik Schierbaum
- Christoph Schürmann
- Katharina Wölke

### **Schlagwörter**

Tepotinib, Karzinom – nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Tepotinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>12</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>14</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>15</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>17</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	18
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	18
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>28</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	29
3.2.2 Verbrauch .....	30
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	30
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	31
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	32
3.2.6 Versorgungsanteile .....	33
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>34</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>34</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>34</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>36</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>37</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>41</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>43</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>47</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....</b>	<b>48</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tepotinib .....	4
Tabelle 3: Tepotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tepotinib .....	10
Tabelle 5: Tepotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	15
Tabelle 6: Tepotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	34
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	36
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	37

**Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten  
in der GKV-Zielpopulation..... 19

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
METex14-Skipping	Veränderungen, die zu Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen führen
NSCLC	Non small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RECIST	Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tepotinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.02.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tepotinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.02.2022 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tepotinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) mit Veränderungen, die zu Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen (METex14-Skipping) führen, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tepotinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit einem fortgeschrittenen <sup>b</sup> NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen		
1	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>c</sup> als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin<sup>d</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>e</sup>) oder</li> <li>▪ Carboplatin<sup>d</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>e</sup>) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>f</sup></li> </ul>
2	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel<sup>g</sup> oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>h</sup> oder</li> <li>▪ Nivolumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab<sup>i</sup> oder</li> <li>▪ Atezolizumab oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>j</sup></li> </ul>
3	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>c</sup> in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>c</sup> und einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben und zum Zeitpunkt der Therapie mit Tepotinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb Best supportive Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>b. entspricht dem Krankheitsstadium des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC</p> <p>c. Die Anwendung eines PD-1-/PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.</p> <p>d. Die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren (vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)</p> <p>e. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, TPS <math>\geq</math> 1 %</p> <p>j. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal-Growth-Factor Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-Ros Oncogen 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

Der G-BA hat am 19.01.2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie etwa 1 Monat vor Einreichung des Dossiers durch den pU (22.02.2022) gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Fragestellung 3 umfasst dabei sowohl einen Teil der Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie als auch diejenigen in einer höheren Therapielinie.

Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen. Die Angaben des pU im Dossier beziehen sich jedoch auf die im Beratungsgespräch mitgeteilte zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten in der 2. oder einer höheren Therapielinie und nicht auf die angepasste zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Fragestellung 1 und 2 ergibt sich daraus keine Abweichung von der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Abweichend zur Fragestellung 3 (siehe Tabelle 2) betrachtet der pU jedoch Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie getrennt von denjenigen, die eine Behandlung in der 3. Therapielinie benötigen. Für diese beiden Patientenpopulationen benennt der pU jeweils eine separate, den Angaben aus dem Beratungsgespräch folgende zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei handelt es sich jeweils um eine patientenindividuelle Therapie, wobei die zu berücksichtigenden Kriterien und Wirkstoffe teilweise von der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichen.

Das Vorgehen des pU bleibt für den Nutzenbewertungsteil der vorliegenden Dossierbewertung ohne Konsequenz, da die vom pU im Dossier vorgelegten Daten keinen Vergleich von Tepotinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Dies gilt sowohl für die ursprüngliche als auch für die angepasste zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA.

Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Populationen und zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapien).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## **Ergebnisse**

Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU wurde bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für keine der 3 Fragestellungen eine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich von Tepotinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Der pU zieht als bestverfügbare Evidenz die 1-armige Zulassungsstudie von Tepotinib (VISION) zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Bei der Studie VISION handelt es sich um eine laufende 1-armige, 2-teilige Studie zur Untersuchung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tepotinib bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC, die eine METex14-Skipping-Veränderung oder eine MET-Amplifikation aufweisen. Die Ergebnisse aus der Studie VISION allein sind jedoch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Tepotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Zur Einordnung eines Zusatznutzens von Tepotinib stellt der pU die Ergebnisse einzelner Endpunkte aus der Studie VISION sowie aus 2 nicht interventionellen Studien auf Basis von Gesundheits- bzw. Patientenakten (0015 und 0035) rein deskriptiv gegenüber. Dabei hat der pU weder eine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie noch eine systematische Aufarbeitung der von ihm dargestellten Kohorten der Studien 0015 und 0035 durchgeführt. Die vom pU vorgelegten Daten zur Einordnung der Ergebnisse aus seiner 1-armigen Studie sind somit nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Tepotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tepotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, liegen somit keine relevanten Daten vor. Daraus ergibt sich für alle 3 Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tepotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tepotinib.

Tabelle 3: Tepotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einem fortgeschrittenen <sup>b</sup> NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen			
1	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>c</sup> als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin<sup>d</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>e</sup>) oder</li> <li>▪ Carboplatin<sup>d</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>e</sup>) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>f</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel<sup>g</sup> oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>h</sup> oder</li> <li>▪ Nivolumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab<sup>i</sup> oder</li> <li>▪ Atezolizumab oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>j</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>c</sup> in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>c</sup> und einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Tepotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben und zum Zeitpunkt der Therapie mit Tepotinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb Best supportive Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>b. entspricht dem Krankheitsstadium des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC</p> <p>c. Die Anwendung eines PD-1-/PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.</p> <p>d. Die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren (vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)</p> <p>e. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, TPS <math>\geq</math> 1 %</p> <p>j. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal-Growth-Factor Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-Ros Oncogen 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>
--

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2.2 Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tepotinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) mit Veränderungen, die zu Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen (MET<sub>ex14</sub>-Skipping) führen, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tepotinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit einem fortgeschrittenen <sup>b</sup> NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen		
1	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>c</sup> als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin<sup>d</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>e</sup>) oder</li> <li>▪ Carboplatin<sup>d</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>e</sup>) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>f</sup></li> </ul>
2	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel<sup>g</sup> oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>h</sup> oder</li> <li>▪ Nivolumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab<sup>i</sup> oder</li> <li>▪ Atezolizumab oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>j</sup></li> </ul>
3	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>c</sup> in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>c</sup> und einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben und zum Zeitpunkt der Therapie mit Tepotinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb Best supportive Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>b. entspricht dem Krankheitsstadium des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC</p> <p>c. Die Anwendung eines PD-1-/PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.</p> <p>d. Die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren (vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)</p> <p>e. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, TPS <math>\geq</math> 1 %</p> <p>j. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal-Growth-Factor Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-Ros Oncogen 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

Der G-BA hat am 19.01.2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie etwa 1 Monat vor Einreichung des Dossiers durch den pU (22.02.2022) gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst [3]. Die ursprüngliche, im Rahmen eines Beratungsgesprächs im November 2020 vor der Zulassung von Tepotinib mitgeteilte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasste alle Therapielinien von Tepotinib in der Behandlung von Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen einschließlich der Erstlinientherapie. Die Zulassung von Tepotinib erfolgte im Februar 2022 jedoch nur für Patientinnen und Patienten, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen [4]. Dies entspricht einer Behandlung mit Tepotinib in der 2. oder einer höheren Therapielinie. Die angepasste zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA bezieht sich somit nur auf diese Patientenpopulationen. Weiterhin fasst der G-BA in der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem Programmed Cell Death-1/Programmed Cell Death Ligand 1 (PD1/PD-L1)-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie sowie Patientinnen und Patienten nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie in einer gemeinsamen Patientenpopulation zusammen (Fragestellung 3). Für diese benennt er als gemeinsame zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie (siehe Tabelle 4). Fragestellung 3 umfasst dabei sowohl einen Teil der Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie als auch diejenigen in einer höheren Therapielinie.

Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen. Die Angaben des pU im Dossier beziehen sich jedoch auf die im Beratungsgespräch mitgeteilte zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten in der 2. oder einer höheren Therapielinie, und nicht auf die angepasste zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Fragestellung 1 und 2 ergibt sich daraus keine Abweichung von der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Abweichend zur Fragestellung 3 (siehe Tabelle 4) betrachtet der pU jedoch Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie getrennt von denjenigen, die eine Behandlung in der 3. Therapielinie benötigen. Für diese beiden Patientenpopulationen benennt der pU jeweils eine separate, den Angaben aus dem Beratungsgespräch folgende zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei handelt es sich jeweils um eine patientenindividuelle Therapie, wobei die zu berücksichtigenden Kriterien und Wirkstoffe teilweise von der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichen. Zusätzlich geht der pU davon aus, dass die für die Drittlinie benannte zweckmäßige Vergleichstherapie ebenso für danach folgende Therapien gilt. Ungeachtet dessen legt der pU im Dossier nur für Patientinnen und Patienten in der Zweit- oder Drittlinie Daten vor. Eine Unterteilung der Patientenpopulation in der Zweitlinienbehandlung gemäß der Einteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nimmt der pU aufgrund von geringen Patientenzahlen der einzelnen Populationen in der Studie VISION nicht vor.

Das Vorgehen des pU bleibt für den Nutzenbewertungsteil der vorliegenden Dossierbewertung ohne Konsequenz, da die vom pU im Dossier vorgelegten Daten keinen Vergleich von Tepotinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen (siehe Abschnitt 2.3). Dies gilt sowohl für die ursprüngliche als auch für die angepasste zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA.

Die vorliegende Bewertung erfolgt gemäß der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Populationen und zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapien). Da für keine der in Tabelle 4 benannten Fragestellungen verwertbare Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung aller 3 Fragestellungen nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen (siehe Abschnitte 2.3, 2.4 und 2.5).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Tepotinib (Stand zum 03.01.2022)
- bibliografische Recherche zu Tepotinib (letzte Suche am 03.01.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tepotinib (letzte Suche am 03.01.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tepotinib (letzte Suche am 03.01.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tepotinib (letzte Suche am 05.04.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich von Tepotinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Dies gilt für alle 3 Fragestellungen und stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Da der pU keine RCTs für einen direkten oder einen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Tepotinib durch und legt die 1-armige Zulassungsstudie von Tepotinib (VISION [5]) vor. Eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU wurden keine zusätzlichen, potenziell relevanten weiteren Untersuchungen zu Tepotinib identifiziert.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Tepotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

### **Vom pU vorgelegte Evidenz**

#### ***Studie VISION***

Der pU identifiziert keine RCT, die einen direkten oder adjustierten indirekten Vergleich von Tepotinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Als bestverfügbare Evidenz zieht der pU die Zulassungsstudie von Tepotinib zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Bei der Studie VISION handelt es sich um eine laufende 1-armige, 2-teilige Studie zur Untersuchung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tepotinib bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC, die eine METex14-Skipping-Veränderung oder eine MET-Amplifikation aufweisen. Eingeschlossen wurden sowohl nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten als auch diejenigen, die bereits bis zu 2 vorherige Antitumorthérapien im fortgeschrittenen Krankheitsstadium erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten mussten zu Studienbeginn in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sein. Im ersten Studienteil wurden die Patientinnen und Patienten basierend auf ihrer jeweilig vorliegenden Mutation im MET-Gen in die Kohorte A (METex14-Skipping-Veränderung) oder die Kohorte B (MET-Amplifikation) eingeschlossen. Im 2. Studienteil wurden nach Abschluss der Rekrutierung der Kohorte A Patientinnen und Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen in die Kohorte C eingeschlossen. Diese stellt die konfirmatorische Kohorte zu Kohorte A dar und wird vom pU für die Nutzenbewertung gemeinsam mit Kohorte A ausgewertet (METex14-Skipping-Kohorte der Studie VISION). Der primäre Endpunkt der Studie war das objektive Tumoransprechen gemäß Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors (RECIST) Version 1.1. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen. Das Studienende wird für 2024 erwartet.

Der pU stützt seine Nutzenbewertung maßgeblich auf die Ergebnisse der 1-armigen Studie VISION. Die Ergebnisse aus der Studie VISION allein sind jedoch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Tepotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

#### ***Vorgehen des pU zur Einordnung der Ergebnisse der Studie VISION anhand von Ergebnissen aus dem Versorgungsalltag nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet***

Der pU stellt darüber hinaus in Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 A des Dossiers die Ergebnisse einzelner Endpunkte der METex14-Skipping-Kohorte der Studie VISION (siehe oben) deskriptiv den Ergebnissen aus 2 retrospektiven, nicht interventionellen Studien gegenüber (Studie 0015 [6] und Studie 0035 [7]). Gemäß pU stellen diese den Versorgungsalltag von Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet dar und sollen deren ungünstige Prognose aufzeigen. In dieser Gesamtbetrachtung ergebe sich laut pU für Tepotinib als einzige in

Deutschland zugelassene Therapieoption im Anwendungsgebiet ein relevanter Zusatznutzen. Aufgrund der fehlenden Vergleichsmöglichkeit mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet der pU daraus für alle von ihm betrachteten Patientinnen und Patienten einschließlich denjenigen in einer der Drittlinie folgenden Therapielinie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Tepotinib ab.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Bei den Studien 0015 und 0035 handelt es sich um nicht interventionelle Studien des pU, die die Wirksamkeit von Therapien vor der Zulassung von Tepotinib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB bis IV) anhand des Gesamtüberlebens sowie des Tumoransprechens untersuchen. Die Datenbasis bilden elektronische Gesundheitsakten aus onkologischen Praxen in den USA (Studie 0015) bzw. Patientenakten aus 6 onkologischen Zentren in Israel, den Niederlanden, Taiwan und den USA (Studie 0035). Einschlusskriterium für beide Studien war die Indexdiagnose fortgeschrittenes NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen oder MET-Amplifikationen. Ausschlusskriterien waren jeweils nicht definiert. In die Auswertung der Studie 0015 (METex14-Kohorte) gingen 54 Patientinnen und Patienten ein, von denen lediglich 5 den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie VISION entsprachen. In die Auswertung der Studie 0035 gingen 70 Patientinnen und Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen ein (METex14-Kohorte). Von diesen entsprachen 44 den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie VISION (VISION-Kriterien-Kohorte), wobei über diese Kriterien hinausgehend zusätzlich Patientinnen und Patienten in der Kohorte eingeschlossen waren, deren Allgemeinzustand nicht auf Basis des ECOG-PS bzw. des Karnofsky-Index bewertet, sondern von der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt als „nicht eingeschränkt“ eingestuft wurde.

Der pU stellt zur Einordnung eines Zusatznutzens von Tepotinib die Ergebnisse der Studie VISION sowie die der oben beschriebenen Kohorten der Studien 0015 und 0035 getrennt für Patientinnen und Patienten in der Zweitlinienbehandlung bzw. in der Drittlinienbehandlung für einzelne Endpunkte rein deskriptiv gegenüber. Dabei hat der pU weder eine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie noch eine systematische Aufarbeitung der Kohorten der Studien 0015 und 0035 durchgeführt. Die von ihm vorgelegten Daten zur Einordnung der Ergebnisse aus seiner 1-armigen Studie sind somit nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Tepotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

Insgesamt liegen somit im Dossier keine relevanten Daten vor, um den Zusatznutzen von Tepotinib bewerten zu können. Dies gilt für alle Fragestellungen.

## **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tepotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, liegen keine relevanten Daten vor. Daraus ergibt sich für alle 3 Fragestellungen kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tepotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tepotinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Tepotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einem fortgeschrittenen <sup>b</sup> NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen			
1	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>c</sup> als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin<sup>d</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>e</sup>) oder</li> <li>▪ Carboplatin<sup>d</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>e</sup>) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>f</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel<sup>g</sup> oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>h</sup> oder</li> <li>▪ Nivolumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab<sup>i</sup> oder</li> <li>▪ Atezolizumab oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>j</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>c</sup> in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>c</sup> und einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Tepotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben und zum Zeitpunkt der Therapie mit Tepotinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb Best supportive Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>b. entspricht dem Krankheitsstadium des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC</p> <p>c. Die Anwendung eines PD-1-/PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.</p> <p>d. Die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren (vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)</p> <p>e. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, TPS <math>\geq 1</math> %</p> <p>j. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal-Growth-Factor Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-Ros Oncogen 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>
--

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der sowohl für Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie als auch für diejenigen in der Drittlinie oder einer nachfolgenden Therapielinie jeweils einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Tepotinib [4]. Demnach wird Tepotinib als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit fortgeschrittenem NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB bis IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control, ohne explizite Angabe zur Auflage.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA in:

- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Fragestellung 1),
- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 2) und
- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 3).

In der Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie besteht.

Davon abweichend unterteilt der pU die Zielpopulation wie folgt:

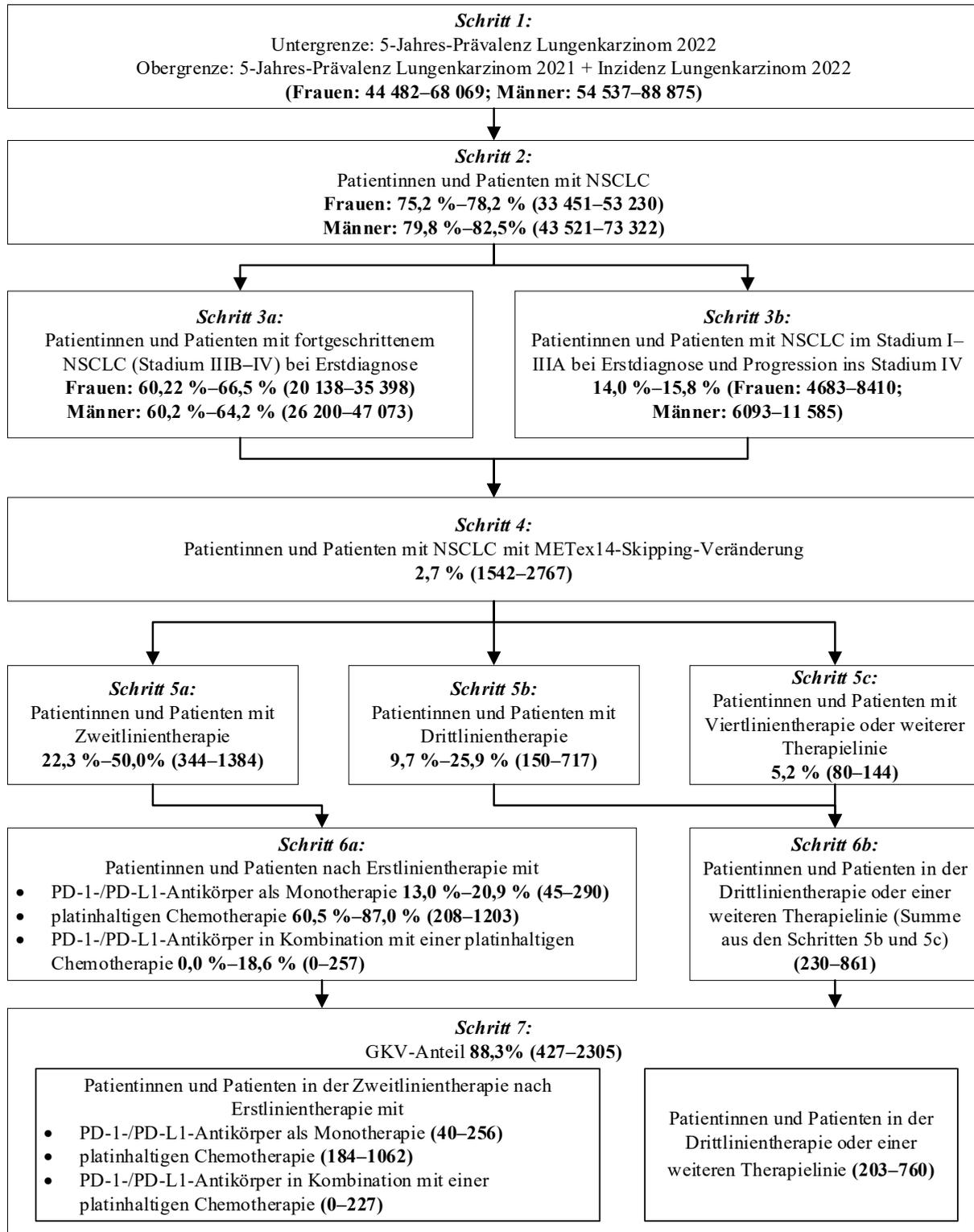
- Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie
  - nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper als Monotherapie (siehe Fragestellung 1)
  - nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie (siehe Fragestellung 2)
  - nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Teilpopulation 3a)
- Patientinnen und Patienten in der Drittlinientherapie oder einer weiteren Therapielinie (Teilpopulation 3b).

### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU beschreibt einen hohen Bedarf an wirksamen, zielgerichteten Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet. Dies begründet er mit dem schlechten Ansprechen der Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen auf eine nicht molekular stratifizierte Immuntherapie.

### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert



Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### **Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2022**

Als Ausgangsbasis setzt der pU die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2022 als Untergrenze an. Für die Obergrenze bildet er die Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2021 und der Inzidenz des Jahres 2022.

Der pU entnimmt dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [8] die prognostizierte Anzahl der im Jahr 2022 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom, klassifiziert mit den Diagnosecodes C33 bis C34 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10; 25 000 Frauen und 34 700 Männer).

Für die Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz zieht der pU zunächst eine Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI zu den geschlechtsspezifischen rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2011 bis 2017 heran [9]. Mittels linearer Regression prognostiziert der pU anschließend die 5-Jahres-Prävalenzraten bis zum Jahr 2027. Für die Umrechnung in absolute Zahlen verweist der pU auf die Ergebnisse der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes in der Variante 1 (G2-L2-W1) [10] und schätzt somit für die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2021 eine Anzahl von 43 069 Frauen und 54 175 Männern und für die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2022 eine Anzahl von 44 482 Frauen und 54 537 Männer.

Insgesamt setzt der pU auf diese Weise eine Spanne von 44 482 bis 68 069 Frauen und 54 537 bis 88 875 Männern mit Lungenkarzinom im Jahr 2022 als Ausgangsbasis an.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU mit Verweis auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Entrectinib aus dem Jahr 2021 [11] eine Spanne von 75,2 % bis 78,2 % für Frauen und von 79,8 % bis 82,5 % für Männer an. Diese Angaben basieren dem pU zufolge auf einer Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) zu Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom in den Jahren 2000 bis 2014 sowie auf einer Analyse der GEKID zu Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinomdiagnose zwischen 2002 und 2010 [12,13].

Der pU überträgt die Spanne auf das Ergebnis aus Schritt 1 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 33 451 bis 53 230 Frauen und 43 521 bis 73 322 Männer mit NSCLC.

### **Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB bis IV) bei Erstdiagnose**

Unter erneutem Verweis auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Entrectinib [11] setzt der pU für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose Anteilsspannen von 60,2 % bis 66,5 % für Frauen und 60,2 % bis 64,2 % für Männer an, die ebenfalls auf Angaben der ADT und der GEKID basieren [12,13].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 berechnet der pU eine Anzahl von 20 138 bis 35 398 Frauen und 26 200 bis 47 073 Männer mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose.

### **Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit NSCLC, deren Erkrankung in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und anschließend ins Stadium IV progrediert**

Der pU berücksichtigt zusätzlich einen Anteilswert für Patientinnen und Patienten, deren NSCLC zunächst in einem früheren Stadium (I bis IIIA) diagnostiziert wurde und im Krankheitsverlauf ins Stadium IV progrediert. Hierfür setzt er mit Verweis auf das Verfahren zu Entrectinib [11,13] eine Spanne von 14,0 % bis 15,8 % an und überträgt diese auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2. Auf diese Weise berechnet er eine Anzahl von 4683 bis 8410 Frauen und 6093 bis 11 585 Männer, deren Erkrankung zunächst in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und im Krankheitsverlauf eine Progression ins Stadium IV aufweist.

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen**

Der pU verweist für diesen Schritt auf eine Publikation von Schrock et al [14], der er einen Anteil von Patientinnen und Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen in Höhe von 2,7 % entnimmt. Dabei handelt es sich um eine Auswertung von Tumorproben von ca. 11 200 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom, die zwischen August 2012 und November 2015 mittels umfassendem genomischem Tumorprofiling in einem US-amerikanischen Labor untersucht wurden.

Übertragen auf die Summe der Schritte 3a und 3b berechnet der pU eine Anzahl von 1542 bis 2767 Patientinnen und Patienten mit METex14-Skipping-Veränderungen.

### **Schritt 5a: Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten**

Für diejenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 4, die eine Zweitlinientherapie erhalten, setzt der pU auf Basis von 2 Quellen [6,15] eine Spanne von 22,3 % bis 50,0 % an.

Dabei handelt es sich für die Untergrenze um eine GKV-Routinedatenanalyse von Hardtstock et al. auf Basis von Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) PLUS aus Sachsen und Thüringen, die Angaben zu ca. 3,2 Millionen Versicherten für den Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016 enthält [15]. Gemäß einer Auswertung zu 1009 identifizierten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die im Anschluss an ihre 1. Diagnose im fortgeschrittenen Stadium über 36 Monate in den Daten beobachtet werden konnten – im Beobachtungszeitraum verstorbene Patientinnen und Patienten wurden dabei ebenfalls mit ausgewertet – erhielten dem pU zufolge 22,3 % eine Zweitlinientherapie.

Für die Obergrenze zieht der pU Ergebnisse der nicht interventionellen Studie MS200095-0015 heran [6]. Dabei wurden 54 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und METex14-Skipping-Veränderungen anhand von elektronischen Gesundheitsakten in den USA im Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 31.03.2020 identifiziert, wobei eine bestätigte Diagnose

des fortgeschrittenen NSCLC bis zum 31.09.2019 erfolgen musste. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zum Tod, Loss-to-Follow-up oder dem Studienende (31.03.2020) nachbeobachtet. Von den identifizierten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und METex14-Skipping-Veränderungen erhielten 50,0 % eine Zweitlinientherapie.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 4 berechnet der pU eine Anzahl von 344 bis 1384 Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten.

#### **Schritt 5b: Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten**

Auf Basis der in Schritt 5a beschriebenen Quellen, setzt der pU für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten, eine Spanne von 9,7 % [15] bis 25,9 % [6] an. Für den unteren Anteilswert verweist der pU zudem auf eine retrospektive monozentrische Analyse von Clarey et al. zu insgesamt 62 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in Australien, deren Fälle zwischen März 2007 und Mai 2008 in einem multidisziplinären Team besprochen wurden, von denen 6 Patientinnen und Patienten (ca. 9,7%) eine Drittlinientherapie erhielten [16].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 4 berechnet der pU eine Anzahl von 150 bis 717 Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten.

#### **Schritt 5c: Patientinnen und Patienten, die eine Viertlinientherapie oder eine weitere Therapielinie erhalten**

Der GKV-Routineanalyse von Hardtstock et al. [15] entnimmt der pU, dass 5,2 % der 1009 Patientinnen und Patienten mit 36-monatigem Follow-up eine Viertlinientherapie oder eine weitere Therapielinie erhalten.

Diesen Anteilswert überträgt der pU ebenfalls auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 und berechnet somit eine Anzahl von 80 bis 144 Patientinnen und Patienten, die eine Viertlinientherapie oder eine weitere Therapielinie erhalten.

#### **Schritt 6a: Patientinnen und Patienten mit PD-1-/PD-L1-Antikörper und / oder platinhaltiger Chemotherapie in der Erstlinie**

Der pU unterteilt die Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten (siehe Schritt 5a) abhängig von ihrer Vorbehandlung in Patientinnen und Patienten, die als Erstlinientherapie

- einen PD-1-/PD-L1-Antikörper als Monotherapie,
- eine platinhaltige Chemotherapie oder
- einen PD-1-/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie erhalten haben.

Zu diesem Zweck zieht er sowohl Daten der internationalen 1-armigen Zulassungsstudie von Tepotinib (VISION-Studie) als auch eine Publikation von Kron et al. heran [17,18]:

Der METex14-Skipping-Kohorte der laufenden Studie VISION (Studienbeginn: Juni 2016) [18] entnimmt der pU Angaben zu 86 Patientinnen und Patienten, die Tepotinib in der Zweitlinientherapie erhielten und deren Vorbehandlung dem pU zufolge dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Von diesen Patientinnen und Patienten erhielten in der Erstlinientherapie

- 20,9 % eine Monotherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper,
- 60,5 % eine platinhaltige Chemotherapie und
- 18,6 % einen PD-1-/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie.

Kron et al [17] werteten retrospektiv u. a. Angaben zu 59 Patientinnen und Patienten des Netzwerks Genomische Medizin am Universitätsklinikum Köln mit fortgeschrittenem NSCLC und METex14-Veränderungen der Diagnosejahre 2015 bis 2018 aus. Von den Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Angaben zur Erstlinientherapie (n = 23) erhielten

- 13,0 % eine Monotherapie mit einem Immuncheckpointinhibitor,
- 87,0 % eine Chemotherapie und
- 0,0 % einen Immuncheckpointinhibitor in Kombination mit einer Chemotherapie.

Die anhand dieser Quellen gebildeten Spannen überträgt der pU auf das Ergebnis aus Schritt 5 und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von

- 45 bis 290 Patientinnen und Patienten mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper als Monotherapie,
- 208 bis 1203 Patientinnen und Patienten mit einer platinhaltigen Chemotherapie und
- 0 bis 257 Patientinnen und Patienten mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie

als Erstlinientherapie.

### **Schritt 6b: Patientinnen und Patienten in der Drittlinientherapie oder einer weiteren Therapielinie**

Für diesen Schritt addiert der pU die Ergebnisse der Schritte 5b und 5c und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von insgesamt 230 bis 861 Patientinnen und Patienten in der Drittlinientherapie oder einer weiteren Therapielinie.

### **Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,3 % [19,20] ermittelt der pU insgesamt eine Anzahl von 427 bis 2305 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Die GKV-Zielpopulation unterteilt sich dem pU zufolge in

- Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie:
  - 40 bis 256 Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Population 1),
  - 184 bis 1062 Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Population 2) und
  - 0 bis 227 Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Teilpopulation 3a) sowie
- 203 bis 760 Patientinnen und Patienten in der Drittlinientherapie oder einer weiteren Therapielinie (Teilpopulation 3b).

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Der Aufteilung der Zielpopulation in Teilpopulationen durch den pU entspricht nur bedingt der Unterteilung, die sich aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt. Die Populationen 1 und 2 können dabei jeweils den Patientengruppen für die Fragestellungen 1 und 2 des G-BA zugeordnet werden. Die Teilpopulationen 3a und 3b des pU können zusammen als die zugehörige Patientengruppe der Fragestellung 3 operationalisiert werden, sofern die Patientinnen und Patienten eine Kombinationstherapie oder eine sequenzielle Therapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie erhalten haben.

Insgesamt ist für die angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Überschätzung auszugehen. Die begründenden Aspekte für diese Bewertung sowie weitere wesentliche kritische Aspekte der Herleitung werden nachfolgend erläutert.

### ***Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC***

Wie in der Dossierbewertung zu Entrectinib [21] ist darauf hinzuweisen, dass sich die angesetzten Anteilswerte des NSCLC an allen Lungenkarzinomen rechnerisch und methodisch nicht im Detail nachvollziehen lassen.

Zudem ist – wie in der genannten Dossierbewertung [21] – darauf hinzuweisen, dass seitens der ADT aktuellere Auswertungen zur Verfügung stehen [22,23].

### ***Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC***

Der vom pU angesetzte Anteilswert in Schritt 3b für Patientinnen und Patienten, deren NSCLC zunächst in einem früheren Stadium (I bis IIIA) diagnostiziert wurde und im Krankheitsverlauf ins Stadium IV progrediert, geht u. a. auf eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zu Patientinnen und Patienten mit NSCLC zurück, die bei Erstdiagnose keine Metastasierung aufwiesen. Die entsprechenden Anteilswerte für eine Metastasierung innerhalb eines Zeitraums von 5 bzw. 15 Jahren werden dabei vom TRM als kumulative Inzidenz angegeben und wurden in bisherigen Verfahren auf neu erkrankte Patientinnen und Patienten der Vorjahre angewendet, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten zu ermitteln, deren Erkrankung im Betrachtungsjahr ins Stadium IV progrediert.

Der pU wählt als Ausgangsbasis die 5-Jahres-Prävalenz (Untergrenze) und die 5-Jahres-Prävalenz zzgl. der Inzidenz (Obergrenze), siehe Schritt 1. Um die Patientenpopulation mit einem fortgeschrittenem NSCLC zu ermitteln legt er anschließend Anteile zugrunde, die zum einen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Anteile zur Stadienverteilung in Schritt 3a und 3b) und zum anderen aus einer Verlaufsbeobachtung (Anteile zur Progression in Schritt 3b) gewonnen wurden.

In der 5-Jahres-Prävalenz sind bereits Patientinnen und Patienten mit einer progredienten Erkrankung aus den Vorjahren enthalten. Es ist daher davon auszugehen, dass sich die Verteilung der Stadien bei Patientinnen und Patienten der 5-Jahres-Prävalenz von der Verteilung bei neu erkrankten Patientinnen und Patienten unterscheiden. Des Weiteren führt die separate Berechnung und Addition der Patientinnen und Patienten mit Progression im Krankheitsverlauf anhand der 5-Jahres-Prävalenz in Schritt 3b zu einer Überschätzung.

Analog zu Schritt 2 basiert die Untergrenze in Schritt 3b (14 %) auf einer unklaren Berechnung [21].

### ***Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen***

Der herangezogene Anteilswert stammt aus einer Auswertung von Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom, die weder auf NSCLC noch auf ein fortgeschrittenes Stadium eingegrenzt wurden [14]. Die Anwendung dieses Anteilswertes auf Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC führt daher zu Unsicherheit. Ebenso ist unklar, ob der Anteil für eine METex14-Skipping-Veränderung gleichermaßen auf neu erkrankte Patientinnen und Patienten sowie auf die 5-Jahres-Prävalenz übertragbar ist.

### ***Zu den Schritten 5a bis 5c: Patientinnen und Patienten in verschiedenen Therapielinien***

Die aus den jeweiligen Quellen hergeleiteten Anteilswerte wurden jeweils anhand einer Verlaufsbeobachtung über unterschiedliche Zeiträume (Beobachtungszeitraum: 36 Monate bzw. bis zum Versterben [15] oder minimal 6 Monate bzw. bis zum Versterben oder Loss-to-Follow-up [6]) ermittelt. Die Übertragbarkeit auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 ist daher fraglich.

Die Anteilswerte der Studie MS200095-0015 (50 % bzw. 25,9 %) [6] beinhalten Doppelzählungen von Patientinnen und Patienten, die im Zeitverlauf sowohl eine Zweit- als auch Drittlinientherapie erhalten haben. Dies führt für die Obergrenze zu einer Überschätzung, da Anteilswerte mit Doppelzählung nicht auf eine 5-Jahres-Prävalenz (bzw. den hier vorliegenden Ansatz der Obergrenze aus 5-Jahres-Prävalenz in Kombination mit der Inzidenz) übertragbar sind.

Des Weiteren ist in diesem Schritt die unterschiedliche Operationalisierung der Therapielinien zu beachten: Während bei Hardtstock et al. [15] der Beginn einer neuen Therapielinie definiert wurde, als Verschreibung eines anderen Wirkstoffes mindestens 22 Tage nach Beginn der vorangegangenen Therapie, musste in der Studie MS200095-0015 [6] der Beginn einer neuen Therapielinie immer mit einer Krankheitsprogression verbunden sein. Therapiewechsel, die aufgrund anderer Ursachen erfolgten (z. B. Toxizität), wurden hingegen als sequenzielle Therapie innerhalb derselben Therapielinie erfasst.

Zudem sind u. a. folgende Aspekte zu beachten:

- Hinsichtlich der GKV-Routinedatenanalyse [15] ist u. a. zu beachten, dass Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die eine Therapie erhalten haben, die sowohl für die Behandlung des NSCLC als auch des kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen ist. Somit wurden beispielsweise Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die eine platinhaltige Therapie mit Cisplatin oder Carboplatin oder eine Therapie mit den Drittgenerationszytostatika Gemcitabin oder Paclitaxel erhalten haben. Dies kann zu Unsicherheit bei der Übertragbarkeit der Anteilswerte für die Therapielinien führen, da diese Wirkstoffe nach wie vor empfohlene Bestandteile des Therapiespektrums für die Behandlung des NSCLC gemäß Leitlinien [24,25] sind und auch in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA Berücksichtigung finden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass im Anschluss an den vorliegenden Betrachtungszeitraum (01.01.2011 bis 31.12.2016) weitere Behandlungsoptionen zugelassen wurden, die die Verteilung bzw. die Anzahl der durchlaufenen Therapielinien beeinflussen kann.
- Bei der Studie MS200095-0015 [6] und der Publikation von Clarey et al. [16] ist zu beachten, dass es sich hierbei um den US-amerikanischen Versorgungskontext der Jahre 2004 bis 2020 bzw. um eine monozentrische australische Studie zu Fällen der Jahre 2007 und 2008 handelt. Die Anwendung der hieraus abgeleiteten Anteilswerte auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext ist daher ebenfalls mit Unsicherheit behaftet.

#### ***Zu Schritt 6a: Patientinnen und Patienten mit PD-1-/PD-L1-Antikörper und / oder platinhaltiger Chemotherapie in der Erstlinie***

Die vom pU herangezogenen Anteilswerte beziehen sich auf die Diagnosejahre 2015 bis 2018 [17] bzw. auf eingeschlossene Patientinnen und Patienten ab Studienbeginn zum Juni 2016 [18]. Da im Anschluss an diese Betrachtungszeiträume weitere Therapieoptionen für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC zugelassen wurden (insbesondere PD-1-

/PD-L1-Antikörper sowohl als Mono- als auch als Kombinationstherapie), ist für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine platinhaltige Chemotherapie erhalten, von einer Überschätzung und für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper (als Mono- oder Kombinationstherapie) in der Erstlinientherapie von einer Unterschätzung auszugehen. Der pU gibt in Modul 4 A in Bezug auf die Publikation von Kron et al. selbst an, dass im deutschen Versorgungskontext ein zunehmender Einsatz von Immuncheckpointinhibitoren als Mono- und besonders als Kombinationstherapie in der Erstlinientherapie anzunehmen sei.

Wie der pU in Modul 3 A korrekt beschreibt, unterscheiden sich die verwendeten Anteilswerte der beiden Quellen zudem darin, dass die Angaben aus Kron et al. unabhängig davon sind, ob die Patientinnen und Patienten im Anschluss eine Zweitlinientherapie erhielten. Die Angaben aus der VISION-Studie beziehen sich hingegen ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie (mit Tepotinib) erhalten haben. Ferner geht aus der Publikation von Kron et al. [17] nicht hervor, ob die erfasste Chemotherapie jeweils eine Platinkomponente enthält.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht anhand des in Schritt 1 beschriebenen Vorgehens von einem Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms aus. Ebenso prognostiziert er einen leichten Anstieg der Anzahl der Neuerkrankungen auf Basis einer Datenbankabfrage beim ZfKD, dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ sowie den Ergebnissen der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes [8-10]. Für das Jahr 2027 schätzt der pU eine Anzahl von 60 548 Neuerkrankungen sowie eine 5-Jahres-Prävalenz von 107 271 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

### 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper als Monotherapie:
  - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed [außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie]) oder
  - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed [außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie]) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder
  - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder
  - Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)
- Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie:
  - Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren) oder
  - Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder
  - Nivolumab oder
  - Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, Tumor Proportion Score (TPS)  $\geq 1$  %) oder
  - Atezolizumab oder
  - Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)
- Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie
  - patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin.

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden.

Die Einteilung in einzelne Fragestellungen und die Zuordnung der Vergleichstherapien entspricht nur teilweise der Festlegung des G-BA. In den nachfolgenden Abschnitten werden die Angaben des pU jeweils für diejenigen Fragestellungen kommentiert und dargestellt, für die sie Bestandteil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [4,26-39].

Für Erlotinib gibt der pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.3.1) zwar ein von der Fachinformation [33] abweichendes Behandlungsschema an, für die weitere Verbrauchs- und Kostenberechnung geht er jedoch korrekt von einer 1-mal täglichen Gabe aus.

Gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie wird für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [40]. Der pU legt für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde. Des Weiteren geht er bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Gemcitabin, Vinorelbin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

Für Pembrolizumab und Atezolizumab ist darauf hinzuweisen, dass gemäß den Fachinformationen [35,37] neben den vom pU jeweils angegebenen Behandlungsmodi (200 mg Pembrolizumab alle 3 Wochen bzw. 1200 mg Atezolizumab alle 3 Wochen [jeweils 17,4 Behandlungstage pro Jahr] oder 840 mg Atezolizumab alle 2 Wochen [26,1 Behandlungstage pro Jahr]) auch abweichende Behandlungsmodi möglich sind. So kann Pembrolizumab auch in einer geringeren Frequenz mit höherer Dosierung (400 mg alle 6 Wochen; 8,7 Behandlungstage pro Jahr) verabreicht werden, während Atezolizumab auch in einer geringeren Frequenz mit höherer Dosierung (1680 mg alle 4 Wochen; 13 Behandlungstage pro Jahr) verabreicht werden kann.

Da in den Fachinformationen [4,26-39] und in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [40] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung für alle Wirkstoffe rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [4,26-39].

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Tepotinib, Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Nintedanib, Afatinib und Erlotinib – richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen geschlechtsspezifischen Körpermaße für Erwachsene gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [41] zugrunde, aus denen er eine durchschnittliche KOF von 1,90 m<sup>2</sup> für Frauen und Männer berechnet.

Der Verbrauch von Ramucirumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen von 77 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [41] zugrunde.

Den Fachinformationen lässt sich für den Verbrauch von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin keine explizite Dosierungsempfehlung entnehmen. Für den Verbrauch von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin setzt der pU – analog zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin – eine Dosierung für Cisplatin von 75 bis 100 mg/m<sup>2</sup> KOF an.

Der pU setzt für seine Berechnung für Carboplatin jeweils eine Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF an. Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [40] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m<sup>2</sup> KOF bzw. Area under the Curve (AUC) 6 mg/ml \* min pro Gabe angegeben. Zusätzlich wird gemäß der Fachinformation von nab-Paclitaxel [26] für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine Dosierung für Carboplatin empfohlen, die einer AUC von 6 mg \* min/ml entspricht.

### 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tepotinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2022, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2021 wieder.

Für Cisplatin und Gemcitabin kombiniert der pU zur Erreichung der Zieldosis jeweils Präparate verschiedener Hersteller.

Für Paclitaxel gibt der pU an, Präparate mit einer Wirkstärke von jeweils 150 mg und 100 mg heranzuziehen. Bei dem Präparat mit einer Wirkstärke von 150 mg gemäß pU handelt es sich gemäß Lauer-Taxe um ein Präparat mit einer Wirkstärke von lediglich 100 mg. Demnach setzt der pU für seine Berechnung Präparate an, mit der die Zieldosierungen nicht erreicht werden. Dies führt in der Konsequenz zu einer Unterschätzung der Arzneimittelkosten.

Für Carboplatin und Docetaxel lässt sich mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen jeweils eine wirtschaftlichere Alternative darstellen (Carboplatin: 2-mal 450 mg und 1-mal 50 mg statt 1-mal 600 mg und 1-mal 450 mg; Docetaxel: 2-mal 80 mg statt 1-mal 160 mg).

Für Gemcitabin lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen eine zweckmäßigere Stückelung darstellen, die jedoch unwirtschaftlicher als die vom pU veranschlagte Stückelung ist.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung und die forcierte Diurese mit Mannitol. Diese sind nachvollziehbar.

Für Pemetrexed und Paclitaxel setzt er die Kosten für eine Prämedikation an, die überwiegend nachvollziehbar sind. Für Pemetrexed setzt der pU für die intramuskuläre Vitamin B12-Gabe ein Präparat an, welches gemäß den Angaben der Lauer-Taxe nicht verordnungsfähig ist. Für die Gabe von Folsäure (bei der Anwendung von Pemetrexed) setzt der pU ein Nahrungsergänzungsmittel an.

Für alle Therapieregime – mit Ausnahme von Tepotinib, Afatinib und Erlotinib – setzt der pU Kosten für die Infusionstherapie an. Hierfür veranschlagt er die Gebührenordnungspositionen (GOP) 02100 (Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten), 02101 (Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten), 01510 (Beobachtung und Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden) bzw. 01512 (Beobachtung und Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs der Kassenärztlichen Bundesvereinigung an [42]. Insgesamt ist zu beachten, dass bei Kombinationstherapien die Gesamtdauer der Behandlung betrachtet werden muss und die verschiedenen GOP nicht nebeneinander berechnungsfähig sind, wodurch abweichende Infusionskosten entstehen.

Für alle Therapieregime – mit Ausnahme von Afatinib und Erlotinib – fallen gemäß Fachinformationen [4,26-32,35-39,43] weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU setzt für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Tepotinib, Nintedanib, Afatinib und Erlotinib – Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Diese Angaben sind bis auf die Angaben zu Ramucirumab plausibel. Für Ramucirumab setzt der pU einen Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung in Höhe von 81 € statt einen Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern in Höhe von 71 € pro Gabe an. Demnach sind die vom pU angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe für Ramucirumab überschätzt.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

#### **Zu bewertende Therapie**

Der pU ermittelt für Tepotinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 120 195,23 €, die ausschließlich Arzneimittelkosten beinhalten. Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten jeweils Arzneimittelkosten und – mit Ausnahme von Afatinib und Erlotinib – Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

#### **Arzneimittelkosten**

Für Gemcitabin ergeben sich bei Veranschlagung von Präparaten desselben Herstellers (siehe Abschnitt 3.2.3) keine abweichenden Arzneimittelkosten.

Für Therapieregime mit Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten unterschätzt, da für Paclitaxel bei Veranschlagung von Präparaten desselben Herstellers und bei Berücksichtigung der erforderlichen Wirkstärken (siehe Abschnitt 3.2.3) höhere Kosten anfallen.

Für Therapieregime mit Cisplatin – ausgenommen Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel – liegen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten trotz der abweichenden Kosten bei Verwendung von Präparaten mit Cisplatin desselben Herstellers (siehe Abschnitt 3.2.3) in einer plausiblen Größenordnung.

Die angegebenen Arzneimittelkosten für die weiteren Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel.

#### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe**

Die Kosten für die Infusionstherapie weichen teilweise von den Angaben des pU ab.

Für Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel vernachlässigt der pU für die Untergrenze die Kosten für die Prämedikation von Paclitaxel.

Für alle Therapieregime – mit Ausnahme von Afatinib und Erlotinib – fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU berücksichtigt die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika – mit Ausnahme der Angaben für Ramucirumab – korrekt gemäß

Hilfstaxe. Für Ramucirumab setzt der pU zu hohe Kosten gemäß Hilfstaxe an. Für Pembrolizumab und Atezolizumab können zudem je nach Behandlungsmodus (siehe Abschnitt 3.2.1) auch geringere Kosten für die Infusionstherapie sowie für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe anfallen.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU führt aus, dass eine genaue Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile aufgrund verschiedener Einflussfaktoren (wie z. B. die Identifikation von MET-Alterationen oder die Zulassung weiterer Arzneimittel zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit METex14-Veränderungen) nur schwer zu treffen sei. Zudem erwartet er, dass Tepotinib fast vollständig im Rahmen der ambulanten Versorgung verabreicht wird.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Tepotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einem fortgeschrittenen <sup>b</sup> NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen			
1	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>c</sup> als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin<sup>d</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>e</sup>) oder</li> <li>▪ Carboplatin<sup>d</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>e</sup>) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>f</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel<sup>g</sup> oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>h</sup> oder</li> <li>▪ Nivolumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab<sup>i</sup> oder</li> <li>▪ Atezolizumab oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>j</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>c</sup> in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>c</sup> und einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 6: Tepotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben und zum Zeitpunkt der Therapie mit Tepotinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb Best supportive Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>b. entspricht dem Krankheitsstadium des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC</p> <p>c. Die Anwendung eines PD-1-/PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.</p> <p>d. Die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren (vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)</p> <p>e. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, TPS <math>\geq 1</math> %</p> <p>j. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal-Growth-Factor Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-Ros Oncogen 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>
--

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Tepotinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, davon	427–2305 <sup>a</sup>	<p>Für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aus folgenden Gründen insgesamt von einer Überschätzung auszugehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ separate Berechnung und Addition der Patientinnen und Patienten mit Progression im Krankheitsverlauf anhand der 5-Jahres-Prävalenz (Schritt 3b)</li> <li>▪ Doppelzählungen von Patientinnen und Patienten, die im Zeitverlauf mehrere Therapielinien erhalten haben für die Obergrenze in Schritt 5</li> </ul> <p>Zudem bilden die Anteilswerte zur Bestimmung der Wirkstoffgruppen in der Erstlinientherapie nicht den aktuellen Versorgungskontext ab: für den Anteil der Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie ist von einer Überschätzung und für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper (als Mono- oder Kombinationstherapie) in der Erstlinientherapie von einer Unterschätzung auszugehen ist.</p>
	Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Fragestellung 1)	40–256 <sup>a</sup>	
	Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 2)	184–1062 <sup>a</sup>	
	Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 3)	203–760 <sup>b</sup>	
<p>a. Angabe des pU b. eigene Berechnung als Summe aus den Angaben des pU für die Teilpopulationen 3a und 3b</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Tepotinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen	120 195,23	0	0	120 195,23	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>b</sup> als Monotherapie (Fragestellung 1)					Für Therapieregime mit Paclitaxel sind die angegebenen Arzneimittelkosten unterschätzt. Die angegebenen Arzneimittelkosten für die weiteren Therapieregime sind (in der Größenordnung) plausibel. Für alle Therapieregime fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
+ Vinorelbin		6674,81–8172,43	3101,47–3193,87	4228,20	14 004,48–15 594,50	
+ Gemcitabin		10 007,78–10 536,05	3101,47–3193,87	4228,20	17 337,45–17 958,12	
+ Docetaxel		23 188,46	776,83–869,23	2818,80	26 784,09–26 876,49	
+ Paclitaxel		18 973,31	3699,68–4064,28	2818,80	25 491,79–25 838,39	
+ Pemetrexed <sup>c</sup>	11 171,15	883,04–1003,83	2818,80	14 872,99–14 993,78		

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Carboplatin	siehe oben					siehe oben
+ Vinorelbin		13 433,84– 14 403,20	388,89	4.228,20	18 050,93– 19 020,29	
+ Gemcitabin		16 766,81	388,89	4228,20	21 383,90	
+ Docetaxel		29 947,49	449,09	2818,80	33 215,38	
+ Paclitaxel		25 468,03	1241,30	2818,80	29 528,13	
+ Pemetrexed <sup>c</sup>		17 930,18	365,47–393,86	2818,80	21 114,45– 21 142,84	
+ nab-Paclitaxel		47 805,28	518,52	5637,60	53 961,40	
Gemcitabin <sup>d</sup>		6995,82	290,55	3159,00	10 445,37	
Vinorelbin <sup>d</sup>	7061,89– 8513,14	388,15	4220,10	11 670,14– 13 121,39		
Docetaxel <sup>c</sup>	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 2)	21 230,61	319,46	1409,40	22 959,47	Die angegebenen Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.  Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.  Für Pembrolizumab und Atezolizumab können je nach Behandlungsmodus auch geringere Kosten für die Infusionstherapie sowie geringere Kosten gemäß Hilfstaxe anfallen.
Pemetrexed <sup>f</sup>		9213,30	235,84–264,23	1409,40	10 858,54– 10 886,93	
Nivolumab		79 613,87	194,45	1853,10	81 661,42	
Pembrolizumab <sup>g</sup>		99 706,18	129,63	1235,40	101 071,21	
Atezolizumab		67 766,91– 71 590,73	129,63–194,45	1235,40– 1853,10	69 131,94– 73 638,28	
Docetaxel + Nintedanib <sup>h</sup>		53 238,03	319,46	1409,40	54 966,89	

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Veränderungen nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>b</sup> in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper <sup>b</sup> und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 3)					Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Mit Ausnahme von Afatinib und Erlotinib fallen für alle Therapieregime weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Für Ramucirumab veranschlagt der pU zu hohe Kosten gemäß Hilfstaxe. Die weiteren angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Afatinib		30 932,06	0	0	30 932,06	
Pemetrexed		9213,30	235,84–264,23	1409,40	10 858,54–10 886,93	
Erlotinib		8699,17	0	0	8699,17	
Docetaxel		21 230,61	319,46	1409,40	22 959,47	
Docetaxel + Ramucirumab		78 064,58	638,92	2818,80	81 522,30	
Docetaxel + Nintedanib		53 238,03	319,46	1409,40	54 966,89	
Vinorelbin		7061,89–8513,14	388,15	4220,10	11 670,14–13 121,39	

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die Anwendung eines PD-1-/PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.</p> <p>c. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>d. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, TPS <math>\geq</math> 1 %</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

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

*Metabolismus und In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke CYP3A-Inhibitoren und P-gp-Inhibitoren sind, die Tepotinib-Exposition möglicherweise erhöhen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Dies könnte zu einer Zunahme der Inzidenz und Schwere der Nebenwirkungen von Tepotinib führen. Eine gleichzeitige Anwendung von TEPMETKO mit dualen starken CYP3A- und P-gp-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir) ist zu vermeiden. Auch bei P-gp-Inhibitoren, die keine starken Inhibitoren von CYP3A sind (z. B. Chinidin, Verapamil), kann eine erhöhte Tepotinib-Exposition nicht ausgeschlossen werden. Deshalb ist im Fall einer gleichzeitigen Anwendung Vorsicht geboten, und zu einer Überwachung auf Nebenwirkungen wird geraten.*

*Tepotinib ist ein P-gp-Inhibitor. Die orale Verabreichung von Tepotinib 450 mg einmal täglich über 8 Tage führte zu einem Anstieg der AUC des sensitiven P-gp-Substrats*

*Dabigatranetexilat um etwa 50 % und der Cmax um etwa 40 %. Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung kann eine Dosisanpassung von Dabigatranetexilat erforderlich werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von anderen P-gp-abhängigen Substanzen mit enger therapeutischer Breite (z. B. Digoxin, Aliskiren, Everolimus, Sirolimus) und TEPMETKO ist Vorsicht geboten, und es wird eine Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen.*

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

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

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

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

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

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

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

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tepotinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, METex14-Skipping, vorbehandelte Patienten); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/807/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
4. Merck. TEPMETKO 225 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 25.02.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Paik PK, Felip E, Veillon R et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. N Engl J Med 2020; 383(10): 931-943. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004407>.
6. Merck Healthcare. Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Alterations or MET Amplification; study MS200095-0015; Non-Interventional Study Data Final Report for Data; Update #2 Part A [unveröffentlicht]. 2020.
7. Merck Healthcare. 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; study MS200095-0035; Non-Interventional Study Report; Version 2.0 [unveröffentlicht]. 2020.
8. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile).
9. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage für ICD-10 Code C33-34. Stand: 16. März [online]. 2021 [Zugriff: 11.11.2021]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html;jsessionid=BF895D62CE5AA675075D2A16542E3E5.2\\_cid298](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=BF895D62CE5AA675075D2A16542E3E5.2_cid298).

10. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2021. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1619190961245&code=12421>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. 2021 [Zugriff: 27.10.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7323/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Entrectinib\\_D-558\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7323/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-558_TrG.pdf).
12. Eberle A, Jansen L, Castro F et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. Lung Cancer 2015; 90(3): 528-533. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.10.007>.
13. Roche Pharma. Entrectinib (ROZLYTREK); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 03.05.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/587/#dossier>.
14. Schrock AB, Frampton GM, Suh J et al. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. J Thorac Oncol 2016; 11(9): 1493-1502. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.06.004>.
15. Hardtstock F, Myers D, Li T et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. BMC Cancer 2020; 20(1): 260. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-06738-z>.
16. Clarey J, Kao SC, Clarke SJ et al. The eligibility of advanced non-small-cell lung cancer patients for targeted therapy clinical trials. Ann Oncol 2012; 23(5): 1229-1233. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr443>.
17. Kron A, Scheffler M, Heydt C et al. Genetic Heterogeneity of MET-Aberrant NSCLC and Its Impact on the Outcome of Immunotherapy. J Thorac Oncol 2021; 16(4): 572-582. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.017>.
18. Merck Healthcare Germany. MS200095-0022: Tepotinib Phase II in NSCLC harboring MET alterations - Zusatzanalysen - Vorherige Antitumorthherapie bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung. 2021.
19. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar -September 2021. Stand: 4. Oktober [online]. 2021 [Zugriff: 15.11.2021]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2020\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2020_bf.pdf).

20. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht [online]. 2021 [Zugriff: 09.11.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Entrectinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-75\\_entrectinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-75_entrectinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
22. Blum T, Barlag H. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. 2018 [Zugriff: 25.01.2022]. URL: [https://www.adt-netzwerk.de/Forschung\\_mit\\_Krebsregisterdaten/Qualitaetskonferenzen/Allgemein/bisherige\\_Auswertungen/7\\_BOQK\\_2018/thumbID.php?id=X%2FA%2FqwAMDuIwUz6Ba8UO9Fj2O ccENwu4YVEz226SDvFeqmySUzcEvmYOPIlnkw6nVKQ8k1I3D7phVDqLYpALq1fyMpI FbQjpNFo8tmDACqtA4CqLBAUN6Q%3D%3D](https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Qualitaetskonferenzen/Allgemein/bisherige_Auswertungen/7_BOQK_2018/thumbID.php?id=X%2FA%2FqwAMDuIwUz6Ba8UO9Fj2O ccENwu4YVEz226SDvFeqmySUzcEvmYOPIlnkw6nVKQ8k1I3D7phVDqLYpALq1fyMpI FbQjpNFo8tmDACqtA4CqLBAUN6Q%3D%3D).
23. Blum T, Kleihues van Tol K. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom [online]. 2020 [Zugriff: 25.01.2022]. URL: [https://download.adt-netzwerk.com/8\\_qk\\_2020/8\\_boqk\\_2020\\_lunge.pdf](https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf).
24. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Onkopedia Leitlinie. Stand Juli [online]. 2021 [Zugriff: 27.10.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
25. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0 [online]. 2018 [Zugriff: 08.06.2021]. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>.
26. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion (nab-Paclitaxel). Stand: April. 2021.
27. Eli Lilly Nederland. Fachinformation ALIMTA 100 mg und 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed). Stand: April. 2020.
28. AxioNovo. Fachinformation axigem 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Gemcitabin). Stand: Oktober. 2019.
29. Bendalis. Fachinformation Bendatax 6 mg/ ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Paclitaxel). Stand: November. 2019.
30. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Cisplatin). Stand: Juni. 2021.
31. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ramucirumab). Stand: August. 2021.

32. AxioNovo. Fachinformation docetaxel axios 20 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel). Stand: September. 2020.
33. Zentiva Pharma. Fachinformation Erlotinib Zentiva 25 mg, 100 mg, 150 mg Filmtabletten (Erlotinibhydrochlorid). Stand: Mai. 2021.
34. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation GIOTRIF 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: November. 2019.
35. Merck Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: November. 2021.
36. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab). Stand: Oktober. 2021.
37. Roche Registration. Fachinformation Tecentriq 840 mg/1200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Atezolizumab). Stand: September. 2021.
38. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation Vargatef 100 mg, 150 mg Weichkapseln (Nintedanib). Stand: April. 2021.
39. AxioNovo. Fachinformation vinorelbis axios 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Vinorelbis[(R,R)-tartrat]). Stand: Oktober. 2019.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.
41. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2021 [Zugriff: 27.10.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
42. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) - Stand: 1. Oktober [online]. 2021 [Zugriff: 23.11.2021]. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.
43. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Carboplatin). Stand: Februar. 2020.

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
tepotinib OR emd-1214063 OR msc-2156119J

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
tepotinib* OR emd-1214063 OR emd1214063 OR (emd 1214063) OR msc-2156119* OR msc2156119* OR (msc 2156119*)

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
tepotinib OR emd-1214063 OR emd1214063 OR emd 1214063 OR msc-2156119* OR msc2156119* OR msc 2156119*

## Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?