

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Capmatinib (Tabrecta)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Fortgeschrittenes NSCLC mit einer METex14-Skipping-Mutation nach vorheriger Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie

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

Stand: 12.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	80
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	84
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	87
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	88
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	90
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	90
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	98
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	102
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	102
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	103
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet	9
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach TNM-Klassifikation (8. Auflage).....	16
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC (8. Auflage).....	18
Tabelle 3-4: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34) [86]	26
Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34), [86].....	28
Tabelle 3-6: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34) [53].....	29
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-8: Berechnung der jährlichen Ereignisrate auf Basis der kumulativen Inzidenz eines Progressionsereignisses (erstes Auftreten einer Fernmetastase).....	33
Tabelle 3-9: Berechnung der Anzahl von Patienten mit NSCLC im Stadium I bis III mit einem Progressionsereignis (Fernmetastase)	33
Tabelle 3-10: Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	36
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	74
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	76
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	80
Tabelle 3-20: Dosisreduktionsschema für Tabrecta.....	91
Tabelle 3-21: Dosisanpassung von Tabrecta zum Management von Nebenwirkungen	91
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Häufigkeit bekannter Treibermutationen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom [4, 69, 77]	15
Abbildung 3-2: Verteilung der Patienten nach Stadium bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34 nach UICC-Klassifikation 7. Auflage (oben) und 8. Auflage (unten), Deutschland 2017 bis 2018 [63].....	19
Abbildung 3-3: Relatives 5-Jahres Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage) und Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 2017 bis 2018 [63].....	20
Abbildung 3-4: Relatives Überleben für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach UICC Stadium [79]	20
Abbildung 3-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei Patienten mit NSCLC in Abhängigkeit von einer <i>MET</i> ex14-Skipping-Mutation [77].....	21
Abbildung 3-6: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 2017 bis 2018 [63].....	27
Abbildung 3-7: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34 [63]	27
Abbildung 3-8: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34 [63]	28
Abbildung 3-9: Herleitung der Zielpopulation von Capmatinib	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve extrapolated to infinity
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRAF	Protoonkogen BRAF
C	Concentration
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRISP	Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients
CT	Computertomografie
CYP	Cytochrome P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DCO	Death certificate only
Destatis	Deutsches Statistisches Bundesamt
Dfl.	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
ErbB	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FACT-L	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungspauschale
HGF	Hepatocyte Growth Factor
HGFR	Hepatocyte Growth Factor Receptor
HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
LowDoseCT	Niedrigdosis-Computertomografie
MAP	Mitogen-activated Protein
Max	Maximum
MD	Mean difference (Mittelwertsdifferenz)
MET	Mesenchymal epithelialer Transitionsfaktor Gen
<i>MET</i> ex14	Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen
Min	Minimum
mRNA	Messenger ribonucleic acid
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptorkinase
NTWTND	Patients not tested/no test result/test result wild type/test result non-

Abkürzung	Bedeutung
	druggable alteration
ONG	Obere Normgrenze
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechen)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PBPK	Physiologie-basierte pharmakokinetische Modelle
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	P Glykoprotein
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PSUR	Periodic Safety Update Report
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
ROS1	Protoonkogen ROS1
RT-PCR	Real-time polymerase chain reaction
SCLC	Small cell lung cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Capmatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit Veränderungen, die zu *MET*ex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach einer

Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen [3]. Für dieses Anwendungsgebiet wird gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) in Abhängigkeit von der Vortherapie in vier Teilpopulationen aufgeteilt und wie in Tabelle 3-1 dargestellt definiert [2].

Die zVT für die Nutzenbewertung von Capmatinib wurde im Beratungsgespräch auf Basis des geplanten Anwendungsgebietes bestimmt. Dieses umfasste auch die Erstlinientherapie, die allerdings nicht Bestandteil der vorliegenden Nutzenbewertung ist. Daher entfallen die vom G-BA im Schreiben vom 21. September 2020 (Vorgangsnummer 2020-B-239-z) definierten Teilpopulationen a (Erstlinientherapie von Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 50 %) und b (Erstlinientherapie von Patienten mit einem TPS < 50 %). Für das in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtete Anwendungsgebiet sind die in Tabelle 3-1 benannten Teilpopulationen und zweckmäßigen Vergleichstherapien relevant.

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)
c) Zweitlinientherapie nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper als Monotherapie	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <i>oder</i> Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)
d) Zweitlinientherapie nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren) <i>oder</i> Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei plattenepithelialer Histologie) <i>oder</i> Nivolumab <i>oder</i> Pembrolizumab (nur für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %)) <i>oder</i> Atezolizumab <i>oder</i> Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)
e) Zweitlinientherapie nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit 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
f) Drittlinientherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand unter Auswahl von Afatinib, Erlotinib, Docetaxel, Vinorelbin, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pembrolizumab, Pemetrexed, Nivolumab und Atezolizumab.
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score. Quelle: 2	

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 08. August 2019 statt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Capmatinib wurde auf Basis des geplanten Anwendungsgebietes bestimmt und im Rahmen der finalen Fassung der Niederschrift zur Beratungsanforderung 2019-B-130 schriftlich mitgeteilt [1].

Mit Schreiben vom 21. September 2020 (Vorgangsnummer 2020-B-239-z) erfolgte die Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Capmatinib. Auf Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes hat der G-BA darin die in Abschnitt 3.1.1, Tabelle 3-1 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die jeweiligen Teilpopulationen festgelegt [2].

Novartis folgt der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet von Capmatinib. Die Nutzenbewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte auf Basis der Zulassungsstudie im vorliegenden Anwendungsgebiet (GEOMETRY mono-1 (CINC280A2201)) sowie klinischer Evidenz der vergleichenden, nicht-randomisierten Studie RECAP (CINC280ADE01). Um einen robusteren und aussagekräftigeren Vergleich von Capmatinib gegenüber den benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu berichten, wurden im Rahmen der RECAP Studie zusätzlich auch Analysen gesamthaft für die Zweitlinie durchgeführt. Entsprechende Analysen gesamthaft für

die Zweitlinie sind sowohl aus medizinischer Sicht als auch in Anbetracht der sehr geringen Patientenzahlen in den Teilpopulationen sinnvoll.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1.2 beruhen auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2019-B-130) sowie der Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (2020-B-239-z).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-130. Vertraulich. 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2019-B-130 (2020-B-239-z). Vertraulich. 2020.
3. Novartis Pharma GmbH. Tabrecta® Filmtabletten: Stand der Information: 07/2022. 2022. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Lungenkarzinome (ICD-10 C33 bis C34), sind primär in der Lunge entstandene epitheliale Malignome [29]. Nachfolgend wird die Erkrankung anhand von Ätiologie, Pathogenese, Klinik, Klassifikation, Stadien-Einteilung und Prognose des Lungenkarzinoms mit Fokus auf Patienten in der Zielpopulation von Capmatinib beschrieben.

Ätiologie und Pathogenese

Die Entstehung eines Lungenkarzinoms unterliegt einem komplexen mehrstufigen Prozess. Neben einer genetischen Disposition spielen vor allem Umweltfaktoren und der Lebensstil eine zentrale Rolle. In den meisten Fällen ist die Exposition mit krebserregenden Substanzen (Karzinogene) die Ursache für ein erhöhtes Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken [29].

Zu den bekanntesten Karzinogenen für Lungenkrebs gehören die Inhaltsstoffe von Tabak. Unabhängig von der Form des inhalativen Tabakkonsums ist das Rauchen der Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs. Mehr als vier von fünf Lungenkrebstodesfälle sind auf Rauchen zurückzuführen. Hierbei bestimmt die Dauer und das Ausmaß des Rauchens die Höhe des Lungenkrebsrisikos. Je höher die Anzahl der täglich gerauchten Zigarettenpackungen, desto höher ist das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken. Auch das passive Rauchen erhöht das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken. Dieses liegt für Passivraucher 20 % bis 30 % höher als für Nicht-Raucher [44].

Weitere Risikofaktoren umfassen vor allem berufsbedingte Expositionen wie Asbestfasern, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Chrom VI-Verbindungen, Arsenverbindungen, Haloether, Quarzstaub und Nickelverbindungen. Daneben sind umweltbedingte Karzinogene wie ionisierende Strahlung, Feinstaub und Industrie-/Verkehrsabgase für die Entstehung des Lungenkarzinoms mitverantwortlich. Treten sie parallel zum Rauchen auf, potenzieren sie das Lungenkrebsrisiko [26, 60].

Aktuell gibt es in Deutschland kein flächendeckendes Screening-Programm zur Früherkennung des Lungenkrebses. Eine vom Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung über das Screening auf Lungenkrebs mittels Niedrigdosis-Computertomografie (LowDoseCT) im Vergleich zu keinem (bzw. keinem systematischen) Screening bei Personen mit erhöhtem Lungenkrebsrisiko aufgrund vonzeitigem oder

ehemaligem starken Tabakkonsum kommt zu dem Ergebnis, dass für (ehemalige) starke Raucher der Nutzen des Low-Dose-CT-Lungenkrebscreenings den potenziellen Schaden überwiegt. Schätzungsweise 5 von 1000 Personen könnten innerhalb von etwa 10 Jahren mittels LowDoseCT davor bewahrt werden, an Lungenkrebs zu versterben [37].

Derzeit wird eine gezielte, flächendeckende Früherkennung in Deutschland nicht als Kassenleistung angeboten. Die initiale Diagnose erfolgt weiterhin zufallsbasiert auf Basis von Symptomen.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Häufigkeit von Lungenkarzinomen ist abhängig vom Alter und Geschlecht, wobei auch die bereits genannten Risikofaktoren einen Einfluss auf die Entstehung eines Lungenkarzinoms haben. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken. Das Erkrankungsalter liegt im Median bei etwa 70 Jahren für Männer und 69 Jahren für Frauen [60].

Für Männer liegt die standardisierte Erkrankungsrate für das Lungenkarzinom nach einer Prognose des Robert-Koch-Instituts für 2022 mit 52,1 pro 100.000 Personen deutlich höher als für Frauen (34,4 pro 100.000). Auch die altersstandardisierten Sterberaten des Lungenkarzinoms liegen bei Männern höher als bei Frauen. Im Jahr 2018 lag diese bei Männern bei 42,8 pro 100.000 und bei Frauen bei 22,0 pro 100.000. Demnach gehen 22,8 % aller krebisbedingten Todesfälle bei Männern und 15,8 % bei Frauen auf ein Lungenkarzinom zurück [60]. Allerdings entwickeln sich die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten bei beiden Geschlechtern gegenläufig. Während sie bei Männern seit Ende der 1990er Jahre kontinuierlich sinken, steigen sie bei Frauen im gleichen Zeitraum kontinuierlich an. Diese Verschiebung hängt möglicherweise mit veränderten Rauchgewohnheiten in den vorangegangenen Jahrzehnten zusammen [60].

Klinik

Im Frühstadium des Lungenkarzinoms gibt es meistens keine klinischen Beschwerden. Entsprechend wird der Lungenkrebs oft erst in einem späteren Stadium, in dem er Beschwerden verursacht, erkannt. Symptome, die Patienten bei der Erstvorstellung zeigen, sind häufig bereits Auswirkungen einer fortgeschrittenen Primärerkrankung oder Metastasierung. Bedingt durch die lokale Tumorausbreitung kommt es insbesondere zu Husten, Bluthusten (Hämoptyse), Atemnot (Dyspnoe) und Thoraxschmerz. Zusätzliche allgemeine Symptome umfassen unter anderem Gewichtsverlust, Schwäche, Fieber und Nachtschweiß [29, 44].

Mit fortschreitender Erkrankung nehmen Prävalenz und Ausprägung der Symptome im Allgemeinen zu. Ca. 90 % der Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium zeigen Symptome, von denen Dyspnoe, Husten und Schmerzen die Leitsymptome darstellen [69]. Die Belastung der Patienten durch Krankheitssymptome ist im Vergleich zu anderen Tumoren beim Lungenkarzinom besonders gravierend. Insbesondere die Atemnot, die häufig als bedrohlich empfunden wird und bis zur Panik führen kann, stellt eine ernstzunehmende Belastung für die Patienten dar [8, 47].

Metastasen sind ebenfalls eine Ursache für die Symptombelastung und können in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind neben den Lymphknoten, die ipsi- oder kontralaterale Lunge, das Skelett, die Leber, die Nebennieren und das zentrale Nervensystem (ZNS). Die Symptome manifestieren sich in Abhängigkeit vom jeweils befallenen Organ und umfassen häufig Schmerzen bei Knochenbefall, Schwächegefühl, Gewichtsverlust und Ikterus bei Leberbefall [15, 69].

ZNS-Metastasen treten bei 20 % bis 30 % aller nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome auf [7, 16, 67]. Typische Symptome sind Kopfschmerzen und Übelkeit, Schwindel, verschwommenes Sehen, schwerwiegende neurokognitive und psychische Symptome sowie Krampfanfälle [21, 41, 71]. Hirnmetastasen tragen zudem in erheblichem Umfang zur Mortalität und einer ungünstigeren Prognose bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen bei [68].

Als Resultat der hohen Symptomlast weisen Patienten in der Regel bereits bei der Diagnose eine reduzierte Lebensqualität auf. Betroffen sind davon neben Einschränkungen der Körperfunktion und der sozialen Kontakte auch das psychische Empfinden und die Gesamtlebensqualität. Auch hat sich bei einigen Patienten bei Diagnosestellung bereits eine Depression entwickelt [72].

In einer multinationalen Querschnittsstudie mit 613 Patienten aus Frankreich und 600 Patienten aus Deutschland mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium IIIB/IV wurde die Auswirkung der Symptombelastung auf die krankheitsspezifische Lebensqualität anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) Fragebogens bewertet [40]. Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Kurzatmigkeit und Schmerzen erwiesen sich als signifikante Prädiktoren für die lungenkrebspezifische Lebensqualität. Über 90 % der Patienten berichteten diese Symptome [40].

Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom leiden somit unter einer ausgeprägten Symptom- und Krankheitslast, die zu einem erheblichen Verlust der Lebensqualität führt [12].

Histologie

Lungenkarzinome werden nach den Kriterien der World Health Organization/International Agency for Research on Cancer (WHO/IARC) auf Basis ihrer Histologie in kleinzellige (small cell lung cancer, SCLC) und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (non-small cell lung cancer, NSCLC) unterschieden. NSCLC ist mit ca. 80 % die häufigste Form, bei ca. 10 % der Patienten handelt es sich um SCLC [1]. Innerhalb des NSCLC stellen Adenokarzinome mit ca. 40 % den häufigsten histologischen Subtyp dar, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen mit ca. 25 % bis 30 % und anderen seltenen Subtypen [1, 74].

Molekularpathologie

Neben der histopathologischen Klassifikation hat die molekulare Charakterisierung der Tumore zunehmend an Bedeutung gewonnen. Für das NSCLC wurden zahlreiche genetische Veränderungen, sogenannte Treibermutationen in den Krebszellen identifiziert, die für das Krebszellwachstum verantwortlich sind (Abbildung 3-1).

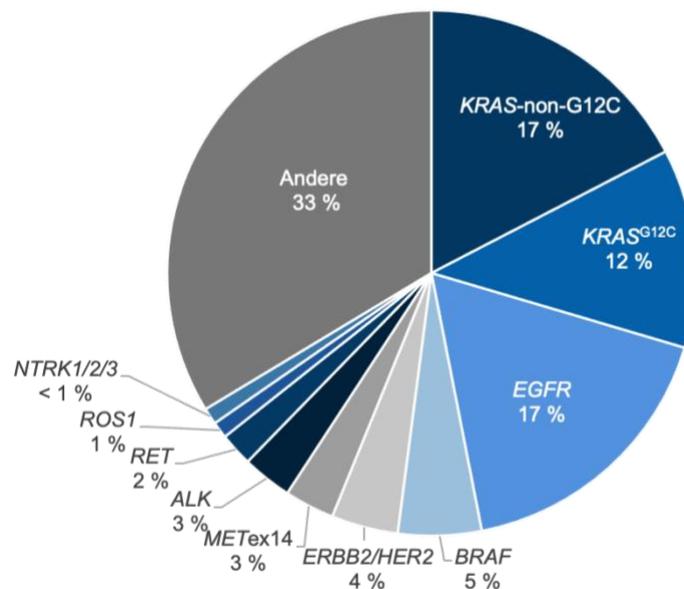


Abbildung 3-1: Häufigkeit bekannter Treibermutationen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom [4, 65, 73]

Das Tumorwachstum kann bei einigen Mutationen (sogenannten onkogenen Treibermutationen) durch die Inhibition eines einzelnen bzw. einiger weniger onkogener Zielstrukturen effizient blockiert werden. Daher bietet die Identifizierung dieser Treibermutationen die Möglichkeit, zielgerichtete Therapien einzusetzen [53, 55, 61, 64, 80]. Das gilt in besonderem Maß für die Adenokarzinome, für die bereits eine signifikante klinische Wirksamkeit bestimmter zielgerichteter Therapien nachgewiesen werden konnte. Zu den Treibermutationen, für die bereits zielgerichtete Behandlungen zur Verfügung stehen, zählen verschiedene genetische Veränderungen, wie beispielsweise Mutationen im *EGFR* (Epidermal Growth Factor Receptor)-Gen, Translokationen im *ALK* (Anaplastische Lymphomkinase)-Gen und Mutationen in den Protoonkogenen *BRAF* oder *ROS1* [29, 44].

***MET* als Treibermutation beim NSCLC**

Mit der Identifikation von genetischen Veränderungen, die zum Skipping des Exon 14 im Gen des mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktors, einer sog. *MET*^{ex14}-Skipping-Mutation führen, steht ein weiteres Onkogen im Fokus der Etablierung neuer zielgerichteter Therapien [25, 59, 76].

Das *MET*-Gen kodiert für die Rezeptor-Tyrosinkinase MET, auch Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Hepatocyte Growth Factor Receptor, HGFR) genannt. MET und sein Ligand HGF (Hepatocyte Growth Factor) sind an zahlreichen, die Tumorprogression stimulierenden Prozessen, wie Proliferation, Invasion und Angiogenese beteiligt und spielen bei der tumorrelevanten Signalübertragung eine essentielle Rolle [3, 48]. Die durch den Liganden HGF ausgelöste Dimerisierung und Phosphorylierung des Rezeptors aktiviert die Rezeptor-Tyrosinkinase MET. Dadurch kommt es zur Aktivierung verschiedener intrazellulärer Signalwege, welche das Überleben, die Proliferation und Migration von Zellen steuern [2].

Aktivierende Mutationen im *MET*-Gen spielen somit eine zentrale Rolle für das Tumorwachstum. Beim NSCLC können Amplifikationen, Überexpressionen und Splicing die Ursache für das Tumorwachstum sein [13]. Durch die gesteigerte Aktivierung bzw. Aktivität der Rezeptor-Tyrosinkinase MET kommt es zur Fehlregulation der nachgelagerten MET-Signalwege [30, 34, 63]. Die häufigsten *MET*-Genalterationen sind die *MET*_{ex14}-Skipping-Mutation und die Genamplifikation, die mit einer schlechten Prognose für die Patienten einhergehen [79, 81].

Mehr als 160 verschiedene genetische Veränderungen sind bisher bekannt, die zu einem Herausschneiden (Splicing) der Exon 14-Region im *MET*-Gen und damit zu einer verkürzten Form der Rezeptor-Tyrosinkinase MET führen [22]. Diese herausgeschnittene Region enthält den Tyrosin-Rest (Tyr1003), welcher für den kontrollierten Abbau von MET notwendig ist, sowie einen Serin-Rest (S985), der die MET-Aktivität reduziert [14, 19, 34]. Der Verlust dieser regulierenden Region führt in der Konsequenz zu einer konstitutiven Aktivierung der MET-Rezeptor-Tyrosinkinase, was eine anhaltende bzw. verstärkte Aktivierung nachgelagerter potentiell onkogener Signalwege wie z.B. der PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase)/Akt- und der RAS/MAPK-Kaskade nach sich zieht [2, 76]. Im Ergebnis kommt es zur dauerhaften Stimulierung der Zellproliferation, Migration, Angiogenese und damit zum Tumorwachstum [9, 25, 63, 66].

Klassifikation und Stadien-Einteilung

Neben der histopathologischen und molekularpathologischen Klassifizierung erfolgt eine Stadieneinteilung, auch Staging genannt, welche die Ausbreitung des Tumors beschreibt. Das Tumorstadium wird auf der Basis der TNM-Klassifikation anhand der Tumorgöße (T-Status), Anzahl der befallenen Lymphknoten (N-Status) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Status) bestimmt [33]. Die aktualisierte Überarbeitung des TNM-Staging-Systems in Form der 8. Auflage wurde von der Union for International Cancer Control (UICC) und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) auf der Grundlage von Vorschlägen der International Association for the Study of Lung Cancer angenommen und enthält neben Änderungen der T- und M-Deskriptoren, neue Empfehlungen für die Stadieneinteilung von Patienten mit multipler Lungenbeteiligung und Empfehlungen für die Läsionsmessung (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach TNM-Klassifikation (8. Auflage)

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumorausdehnung)	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster ≤ 3 cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil < 5 mm Durchmesser)
	T1a	Größter Durchmesser ≤ 1 cm
	T1b	Größter Durchmesser > 1 und ≤ 2 cm

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
	T1c	Größter Durchmesser > 2 und ≤ 3 cm
	T2	Größter Durchmesser > 3 cm und ≤ 5 cm oder <ul style="list-style-type: none"> - Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina <i>oder</i> - Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i> - tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	Größter Durchmesser > 3 und ≤ 4 cm
	T2b	Größter Durchmesser > 4 und ≤ 5 cm
	T3	Größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7 cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> - Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard <i>oder</i> - zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	Größter Durchmesser > 7cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> - mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, oder Carina <i>oder</i> - zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N (Lymphknoten)	N0	Keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M (Fernmetastasen)	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastase(n)
	M1a	Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen <i>oder</i> Pleura mit knotigem Befall <i>oder</i> maligner Pleuraerguss <i>oder</i> maligner Perikarderguss
	M1b	Eine solitäre Fernmetastase in einem solitären extrathorakalen Organ
	M1c	Mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren Organen
Abkürzungen: TNM: Tumor-Nodus-Metastasen; UICC: Union for International Cancer Control		
Quelle: 10		

Anhand der TNM-Klassifikation wird die Erkrankung in vier UICC-Stadien eingeteilt, welche mit der Prognose und der Therapie der Erkrankung assoziiert sind (Tabelle 3-3). Während der Tumor in den frühen Stadien (Stadium I und II) klein und lokal auf die Lunge oder einige wenige regionäre Lymphknoten beschränkt ist, sind in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III und IV) bereits größere Primärtumoren vorhanden oder weiter entfernt liegende Lymphknoten befallen. Eine chirurgische Resektion, die in den Stadien I und II und oft auch im Stadium IIIA noch möglich ist, kommt im Stadium IIIB gewöhnlich nicht mehr in Frage [29]. Das Lungenkarzinom im Stadium IV stellt das Endstadium der Erkrankung dar und weist eine infauste Prognose auf; ein kurativer therapeutischer Ansatz ist nicht mehr gegeben [29].

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC (8. Auflage)

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b
IVB	Jedes T	Jedes N	M1c

Abkürzungen: T1a(mi): minimal invasive carcinoma; Tis: carcinoma in situ; UICC: Union for International Cancer Control

Quelle: 10

Prognose

Die Prognose von Patienten mit Lungenkrebs ist nach wie vor außerordentlich schlecht. Über 30 % der Patienten versterben innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung. Über alle Stadien hinweg liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen bei nur ca. 22 % und ist bei Männern mit ca. 17 % noch geringer [60].

Die schlechte Prognose des Lungenkarzinoms resultiert im Wesentlichen daraus, dass die Diagnose oft erst im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium gestellt wird, da die Symptome wie Husten unspezifisch sind und häufig erst spät im Krankheitsverlauf auftreten. Bei drei Viertel der Fälle liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein fortgeschrittenes Stadium (> Stadium III) vor; mehr als die Hälfte der Patienten befindet sich bereits in Stadium IV [60, 75]. Abbildung 3-2 zeigt die Verteilung der Patienten nach Stadium zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose nach UICC-Klassifikation 7. Auflage (oben) und 8. Auflage (unten). Der death certificate only (DCO)-Anteil, d.h. Krebsfall, der dem Krebsregister ausschließlich über eine Todesbescheinigung bekannt wurde, betrug 10 %. Für 32 % der Fälle konnte kein UICC-Stadium zugeordnet werden.

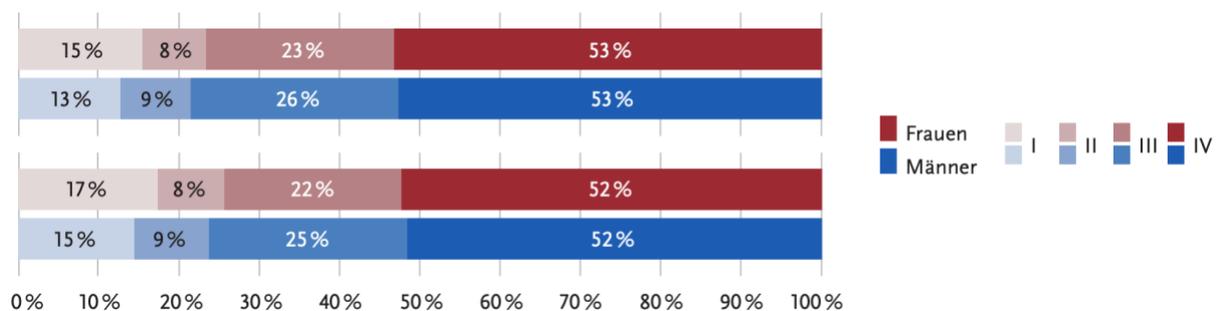


Abbildung 3-2: Verteilung der Patienten nach Stadium bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34 nach UICC-Klassifikation 7. Auflage (oben) und 8. Auflage (unten), Deutschland 2017 bis 2018 [60]

Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium haben eine deutlich schlechtere Prognose, da die Überlebenswahrscheinlichkeit mit dem Fortschreiten der Erkrankung zunehmend sinkt. Das Robert Koch-Institut (RKI) berichtet Überlebensdaten für Patienten mit bösartigen Tumoren der Lunge in Abhängigkeit von Stadium und Geschlecht (Abbildung 3-3). Das relative Überleben von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Stadium III) belief sich nach 5 Jahren auf 27 % bei Frauen und 20 % bei Männern. Von den Patienten mit bereits metastasierter Erkrankung bei Diagnose (Stadium IV) sind nach 5 Jahren noch 4 % der Männer und 7 % der Frauen am Leben [60].

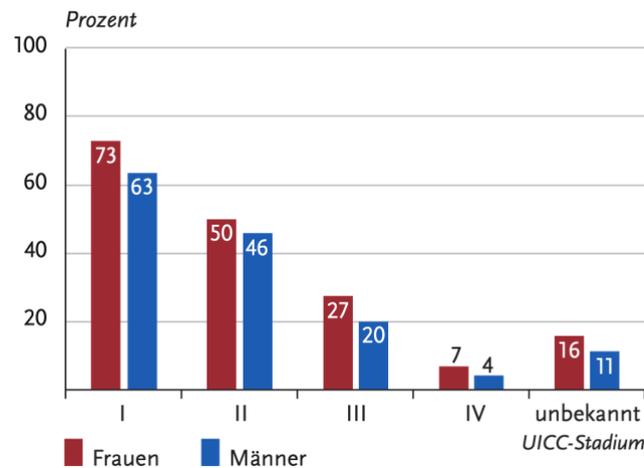


Abbildung 3-3: Relatives 5-Jahres Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage) und Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 2017 bis 2018 [60]

Im Tumorregister München (TRM) sind für 17.736 Patienten mit NSCLC aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2020 Angaben zur Klassifikation vorhanden [75]. Das relative Überleben nach 5 Jahren betrug bei Patienten im Stadium III ca. 20 %, bei Patienten im Stadium IV noch 7,8 %. Nach 10 Jahren waren in dieser Auswertung noch 13,8 % bzw. 5,4 % der Patienten in den Stadien III und IV am Leben (Abbildung 3-4)

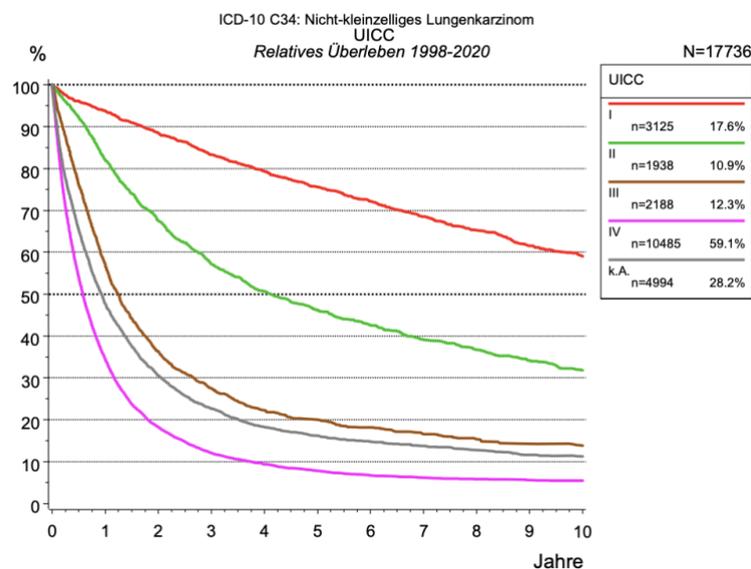


Abbildung 3-4: Relatives Überleben für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach UICC Stadium [75]

Das Vorliegen einer *MET*ex14-Skipping-Mutation ist verglichen mit Patienten ohne *MET*ex14-Mutation mit einer besonders ungünstigen Prognose verbunden. Park et al. beobachteten in einer Kohorte von 380 Patienten mit NSCLC, dass Patienten mit einer *MET*-Überexpression ein statistisch signifikant kürzeres Gesamtüberleben nach chirurgischer Resektion aufwiesen als Patienten ohne erhöhte *MET*-Expression. In der univariaten Überlebensanalyse unter Verwendung des Cox Proportional Hazard war ein immunhistochemischer *MET*-Nachweis mit einem signifikant höheren Sterberisiko verbunden (HR: 1,63; 95 % KI [1,12-2,41]; $p = 0,011$). Dieses Ergebnis wurde durch eine multivariate Analyse bestätigt (HR: 1,61; 95 % KI [1,06-2,45]; $p = 0,024$) [54].

Eine Meta-Analyse, in welcher die Ergebnisse von 18 retrospektiven Studien analysiert wurden, zeigte ebenfalls, dass eine Überexpression von *MET* zu einer signifikanten Erhöhung des Mortalitätsrisikos führt (HR: 1,52, 95 % KI [1,08-2,15]; $p = 0,017$) [30]. Insbesondere das Vorliegen einer *MET*ex14-Skipping-Mutation als Ursache für die *MET*-Überexpression hat sich als negativer prognostischer Faktor erwiesen. In einer Univariate-Analyse wurde nachgewiesen, dass eine *MET*ex14-Skipping-Mutation signifikant mit einem kürzeren Überleben assoziiert ist ($p = 0,043$) und einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt (HR: 2,15; 95 % KI, [1,09–4,24]; $p = 0,026$) [73].

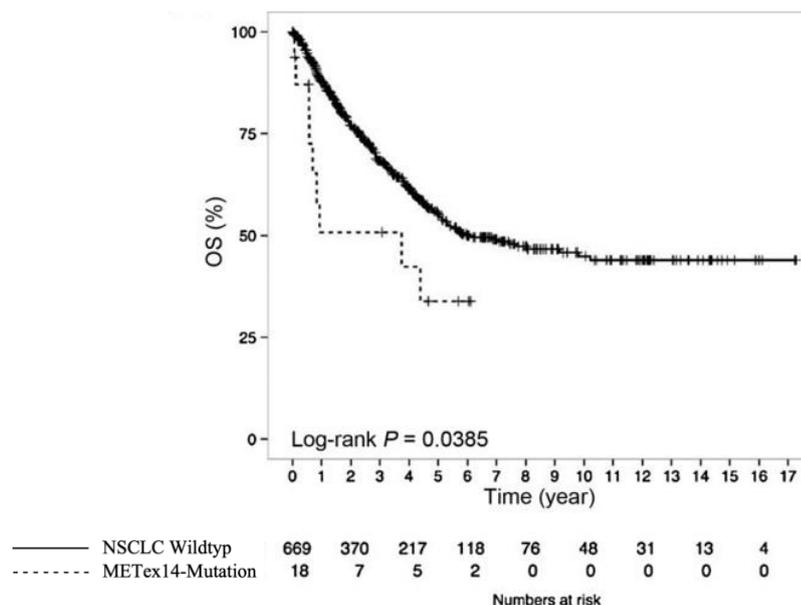


Abbildung 3-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei Patienten mit NSCLC in Abhängigkeit von einer *MET*ex14-Skipping-Mutation [73].

Dies wurde in einer umfassenden Meta-Analyse bestätigt. Die Auswertung von 12 Studien mit insgesamt 18.464 Patienten zeigte ebenfalls, dass das Vorliegen einer *MET*ex14-Skipping-Mutation mit einer schlechteren Prognose (HR:1,82; 95% KI [1,04-3,19]) verbunden ist [78].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu *METex14*-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen [51].

Im Gesamtkollektiv der vorbehandelten Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium liegt das mediane Überleben nach Versagen der Erstlinientherapie mit einer Chemotherapie bei unter 10 Monaten [23, 28, 31, 57, 77].

Das Vorliegen einer *METex14*-Skipping-Mutation fördert durch eine Überaktivierung des MET-Signalwegs das Tumorstadium und die Metastasenbildung. Patienten leiden damit an einem vergleichsweise aggressiven Krankheitsverlauf mit einer starken Symptombelastung. Zudem wurde beobachtet, dass Patienten mit einer *METex14*-Skipping-Mutation häufig Hirn-, Knochen- und Lebermetastasen aufweisen [4, 5, 18, 52].

Die zuvor erwähnte Meta-Analyse von 12 Studien mit 18.464 Patienten mit NSCLC zeigte, dass die *METex14*-Skipping-Mutation häufiger bei Frauen (OR: 0,55; 95 % KI [0,33 - 0,90]) sowie bei Patienten im fortgeschrittenen Alter (MD: 7,48; 95 % KI [3,99-10,98]) auftritt als bei Patienten mit anderen Treibermutationen [78]. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer *METex14*-Skipping-Mutation und Rauchen ist uneinheitlich. [43, 45, 78].

Darüber hinaus wurde die *METex14*-Skipping-Mutation als prognostischer Faktor für ein signifikant verkürztes Gesamtüberleben identifiziert [73]. Die Therapieziele in dieser palliativen Situation liegen vor allem in der Symptomlinderung, Verbesserung oder Erhalt der Lebensqualität, Tumoransprechen und der Verlängerung des Überlebens [29, 44].

Zusammenfassend stellen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer *METex14*-Skipping-Mutation eine Population mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf, einer höheren Krankheitslast und einer schlechteren Überlebensprognose dar, verglichen mit entsprechenden Patienten ohne diese Treibermutation.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten und therapeutischer Bedarf

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu *METex14*-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen [51]. Eine Heilung ist bei diesen Patienten im Allgemeinen nicht mehr zu erwarten, die Therapie erfolgt

palliativ mit dem Ziel, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu erhalten und das Gesamtüberleben zu verlängern [29, 44].

Die aktuellen Therapieempfehlungen berücksichtigen die histologische Klassifikation des Tumors, molekular-pathologische Alterationen (molekular-stratifizierte Therapie) und den Grad der PD-L1-Expression. Bei Vorliegen einer behandelbaren Treibermutation ist aufgrund der besseren Wirksamkeit eine zielgerichtete molekular stratifizierte Therapie zu bevorzugen und stellt generell die Therapie der Wahl dar [29]. Für Patienten ohne behandelbare Treibermutation ist die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit einer Platinbasierten Chemotherapie der Therapiestandard in der Erstlinientherapie. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ kann darüber hinaus eine Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Pembrolizumab, Cemiplimab oder Atezolizumab) erwogen werden [29, 44, 49, 56].

Therapeutischer Bedarf bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC

Trotz der signifikanten Verbesserung der Prognose durch die Einführung der Immuntherapie wird eine langfristige Krankheitskontrolle bei nur etwa 15-20 % der Patienten erreicht [24]. Die meisten Patienten erleiden innerhalb weniger Monate nach Beginn der Behandlung einen Progress oder versterben [35]. Daten aus der deutschen Registerstudie CRISP (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non)-small cell lung carcinoma Patients; AIO-TRK-0315) zeigen, dass das mediane progressionsfreie Überleben bei Patienten mit NSCLC ohne behandelbare Treibermutation nach der Erstlinienbehandlung in Abhängigkeit von der Histologie bei 5,5 bis 6,1 Monaten liegt. Die Zeit bis zur Zweitlinientherapie betrug bei Patienten mit einem TPS $\geq 50\%$ im Median 8,7 bis 9,8 Monaten, bei Patienten mit einem TPS $< 50\%$ im Median 5,8 bis 6,1 Monaten [39].

Nach Versagen der Erstlinientherapie sind die weiteren Therapiemöglichkeiten limitiert, da ein großer Teil der Patienten entsprechend der aktuellen Empfehlungen bereits in der Erstlinie eine Immun- bzw. Immunchemotherapie erhalten haben [29, 44, 49, 56]. Die Zweitlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor wird für Patienten empfohlen, die in der Erstlinientherapie eine reine Chemotherapie erhalten haben. Eine Wiederbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor wird nicht empfohlen, da die Wirksamkeit bei Patienten mit entsprechender Erstlinientherapie bisher nicht nachgewiesen ist [29].

Alternativ kommt für diese Patienten gemäß Leitlinien die Behandlung mit Docetaxel als Monotherapie oder in Kombination mit Nintedanib oder Ramucirumab sowie unabhängig vom EGFR-Status Afatinib oder Erlotinib infrage [29]. Allerdings wurde für keine der aktuell in der Zweitlinientherapie empfohlenen Substanzen die Wirksamkeit nach Versagen des aktuellen Therapiestandards in der Erstlinientherapie (Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination mit Platinhaltiger Chemotherapie) in prospektiv randomisierten Studien geprüft. Die Studien zu Docetaxel, ggf. in Kombination mit Angiogenese- bzw. Multikinaseinhibitoren erfolgten sämtlich nach platinbasierter Chemotherapie und können folgendermaßen zusammengefasst werden: Docetaxel und Pemetrexed weisen in der Zweitlinientherapie eine vergleichbare 1-Jahres-Überlebensrate von jeweils 29,7 % auf, wobei unter Pemetrexed signifikant weniger

unerwünschte Ereignisse auftraten [31]. Die Ansprechraten sowohl auf Docetaxel als auch auf Pemetrexed betragen zwischen 8,8 % und 12 % mit einer medianen progressionsfreien Überlebensdauer von 2,5 bis 2,9 Monaten, bzw. einer medianen Gesamtüberlebensdauer von 6,4 bis 8,3 Monaten [31, 77]. Zusammenfassend zeigen beide Substanzen in der Monotherapie nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie eine begrenzte Wirksamkeit.

Die Hinzunahme von Kombinationspartnern konnte die Wirksamkeit der Zweitlinientherapie lediglich geringfügig verbessern. Bei Patienten mit Adenokarzinom führte die Kombination von Docetaxel und Nintedanib zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,83; Median 2,3 Monate) im Vergleich zu Docetaxel allein [57]. In der Kombination mit Ramucirumab konnte in der Zweitlinientherapie des NSCLC unabhängig von der Histologie eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit von im Median 10,5 Monaten gegenüber der Docetaxel-Monotherapie von im Median 9,1 Monaten erreicht werden (Hazard Ratio 0,86; Median 1,4 Monate) [23]. Darüber hinaus sind die EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren Afatinib und Erlotinib unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus zugelassen für Patienten mit Plattenepithelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie. In einer randomisierten Studie wurde Afatinib versus Erlotinib getestet. Afatinib zeigte eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu Erlotinib (Median 7,8 Monate versus 6,8 Monate, Hazard Ratio 0,84; 95 % KI [0,73-0,97; $p = 0,0193$]) [28]. Allerdings wurden bei einer Analyse von 245 der 795 in der Studie behandelten Patienten festgestellt, dass 21,6 % der mit Afatinib behandelten Patienten eine Mutation einer Tyrosinkinase der ErbB-Rezeptorfamilie aufwiesen. Diese zeigten ein längeres progressionsfreies Überleben (Median 4,9 versus 3,0 Monate; HR: 0,62; 95 % KI [0,37-1,02; $p = 0,06$]) und Gesamtüberleben (Median 10,6 versus 8,1 Monate; HR: 0,75; 95 % KI [0,47-1,17; $p = 0,21$]) als Patienten ohne Mutation, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die beobachtete Wirkung mit dem selektiven ErbB-Inhibitor Afatinib auf den Anteil an ErbB-positiven Patienten zurück geführt werden kann [27].

Weitere wirksame und in dieser Zielpopulation gut untersuchte Therapieoptionen sind demnach dringend geboten, um die Behandlungsmöglichkeiten sowie die Prognose dieser Patienten relevant zu verbessern.

Therapeutischer Bedarf bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer *METex14-Skipping-Mutation*

Beim NSCLC mit einer *METex14-Skipping-Mutation* handelt es sich um einen vergleichsweise aggressiven Subtyp der Erkrankung [34]. Das Vorliegen einer *METex14-Skipping-Mutation* als negativer prognostischer Faktor ist mit einer signifikanten Verkürzung des Gesamtüberlebens assoziiert (siehe Kapitel Prognose in Abschnitt 3.2.1) [54, 73, 78].

Spezifisch für Patienten mit einer *METex14-Skipping-Mutation* gibt es bislang wenig Evidenz zur Wirksamkeit der nicht molekular stratifizierten Therapien, sodass die Wirksamkeit sowohl der Chemotherapie als auch der Immuntherapie bzw. deren Kombination bei diesen Patienten unklar ist. Bisherige Beobachtungen und Datenanalysen deuten darauf hin, dass diese Patienten aufgrund der aggressiveren Tumorbiologie schlechter auf die verfügbaren Therapieoptionen ansprechen [42, 58, 62].

Demnach besteht insbesondere für Patienten mit einer *MET*ex14-Skipping-Mutation ein hoher therapeutischer Bedarf nach wirksamen und sicheren Arzneimitteln, welche das Tumorwachstum durch die zielgerichtete Inhibition von MET effizient hemmen und welche die Prognose der Patienten verbessern. In der internationalen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) werden Capmatinib oder Tepotinib bereits als bevorzugte Therapie für Patienten mit einer *MET*ex14-Skipping-Mutation (Kategorie 2A) empfohlen [49].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Capmatinib

Capmatinib ist ein hochselektiver, potenter Inhibitor der MET-Rezeptor-Tyrosinkinase für die zielgerichtete Therapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer *MET*ex14-Skipping-Mutation, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen. Durch die spezifische Bindung hemmt Capmatinib sowohl die Autophosphorylierung als auch die Liganden-vermittelte Aktivierung des MET-Tyrosinkinase-Rezeptors und damit die MET-vermittelte Aktivierung nachgelagerter Signalwege. Dies führt zur Hemmung der Zellproliferation und Migration sowie zur Apoptose von MET-abhängigen Krebszellen [6, 46].

Capmatinib zeigte bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer *MET*ex14-Skipping-Mutation eine klinisch bedeutsame Antitumorwirkung. Im Vergleich zum Therapiestandard im deutschen Versorgungskontext wurde im Rahmen der vergleichenden, nicht-randomisierten Studie RECAP (CINC280ADE01) ein verlängertes Gesamtüberleben, ein vermindertes Risiko einer Progression sowie erhöhte Ansprechraten beobachtet. Darüber hinaus zeigte Capmatinib eine klinisch relevante ZNS-Wirksamkeit und verhinderte das Neuauftreten von ZNS-Metastasen. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ist insbesondere durch die Möglichkeit einer Dosisreduktion und -unterbrechung gut handhabbar. (siehe Modul 4).

Zusammenfassend handelt es sich beim fortgeschrittenen NSCLC mit einer *MET*ex14-Skipping-Mutation um eine seltene, schwerwiegende Erkrankung. In der Zweitlinientherapie sind die Therapiemöglichkeiten in der Regel sehr begrenzt, bzw. zeigen eine nur unzureichende Wirksamkeit. In der Konsequenz ist die weitere Prognose schlecht. Mit dem hochspezifischen Tyrosinkinase-Inhibitor Capmatinib steht nun für diese Patienten eine potente, zielgerichtete und wirksame Therapie zur Verfügung, welche die dauerhaft aktivierte Rezeptor-Tyrosinkinase MET selektiv inhibiert und so das Fortschreiten der Erkrankung verzögert.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

In Deutschland werden epidemiologische Daten am RKI auf Bundesebene zusammengeführt. Epidemiologische Maßzahlen werden in den Datenbanken des ZfKD nach ICD-10 zur Verfügung gestellt. Bundesweite Daten zum NSCLC im fortgeschrittenen Stadium liegen für Deutschland nicht vor. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz auf das Lungenkarzinom in der Gesamtheit (ICD-10 C33 "Bösartige Neubildung der Trachea" und ICD-10 C34 "Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge").

Inzidenz der Erkrankung

Lungenkrebs gehört in Deutschland zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen – bei Männern ist sie die zweithäufigste, bei Frauen nach Brust- und Darmkrebs die dritthäufigste Krebserkrankung [60].

Tabelle 3-4: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34) [82]

Jahr	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner								
Frauen	44,6	46,1	47,8	49,0	50,7	51,8	52,2	52,2
Männer	92,2	91,4	91,5	91,0	90,9	88,9	90,1	86,3
Gesamt	67,8	68,2	69,2	69,6	70,5	70,1	70,9	69,0
Inzidenz, Fallzahlen								
Frauen	18.318	18.936	19.696	20.231	21.053	21.607	21.868	21.930
Männer	36.125	35.926	36.116	36.133	36.533	36.117	36.744	35.288
Gesamt	54.443	54.862	55.812	56.364	57.586	57.724	58.612	57.218

Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter (Abbildung 3-6). Das Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose des Lungenkarzinoms lag im Jahr 2016 im Median bei 70 Jahren bei Männern und bei 69 Jahren bei Frauen [60].

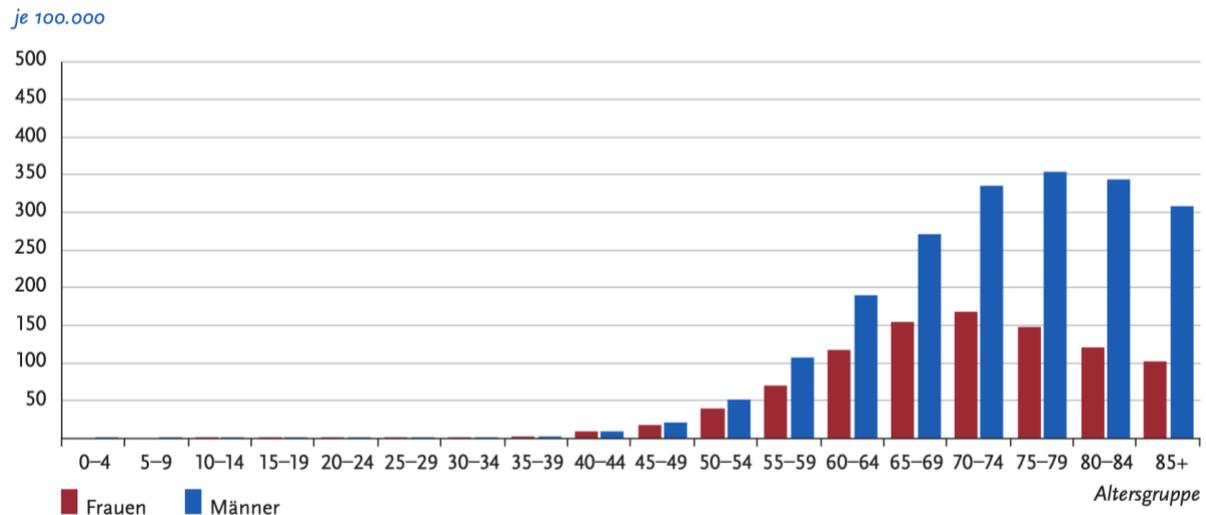


Abbildung 3-6: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 2017 bis 2018 [60]

Die altersstandardisierten Erkrankungsrate entwickeln sich bei beiden Geschlechtern gegenläufig. Seit Ende der 1990er Jahre steigt die Erkrankungsrate bei Frauen kontinuierlich an, während die Erkrankungs- und Sterberate bei Männern im gleichen Zeitraum zurückging (Abbildung 3-7). Diese unterschiedliche Entwicklung kann auf die bereits länger zurückliegende Veränderung der Rauchgewohnheiten zurückgeführt werden und wird sich vermutlich noch weiter fortsetzen [60].

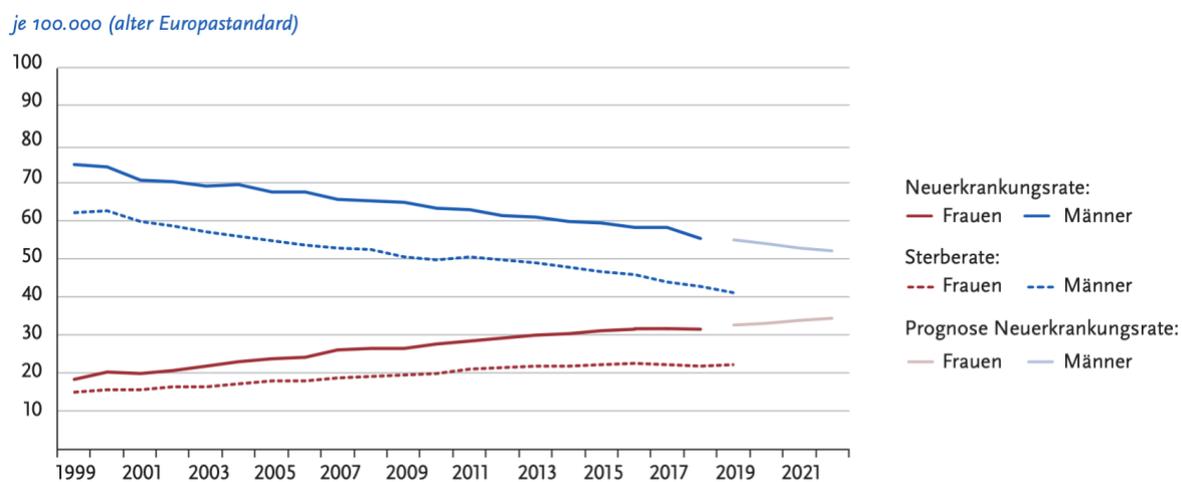


Abbildung 3-7: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34 [60]

Obwohl die Inzidenzrate bei Männern in den letzten Jahren abnahm, stieg die absolute Anzahl von Neuerkrankungen aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland bis 2010 leicht an, um dann auf etwa gleichem Niveau zu bleiben (Abbildung 3-8). Bei Frauen führten

die Zunahme der Inzidenzrate und die demografische Entwicklung insgesamt zu einer Zunahme der Anzahl der Neuerkrankungen.

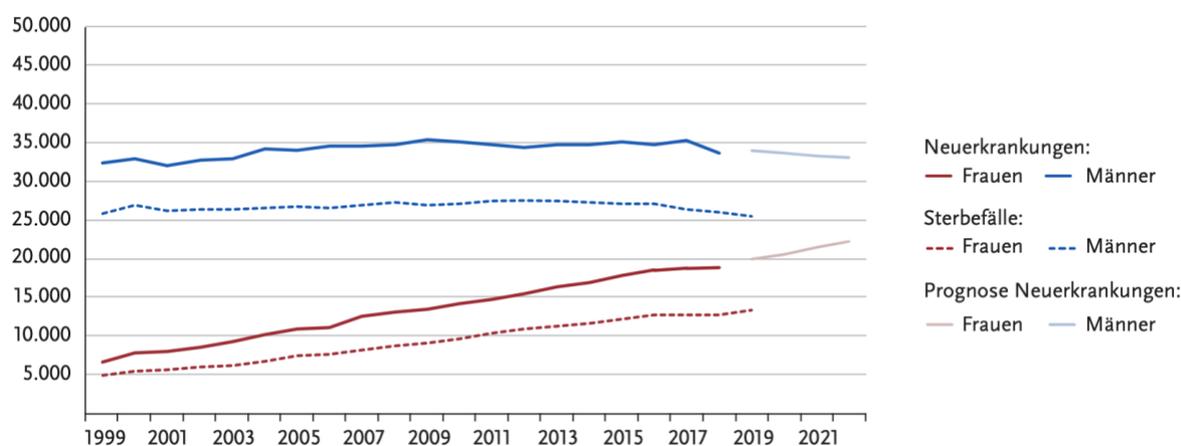


Abbildung 3-8: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34 [60]

Prävalenz der Erkrankung

Die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms lag nach Angaben des RKI im Jahr 2018 bei insgesamt etwa 91.600 Fällen (37.600 Frauen und 54.000 Männer). In Tabelle 3-5 sind die rohen Raten sowie die Fallzahlen der zum jeweiligen Stichtag lebenden Personen angegeben, die innerhalb der fünf vorangegangenen Jahre neu an einem bösartigen Tumor der Lunge erkrankt sind.

Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34), [82]

Jahr	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner								
Frauen	67,2	70,5	74,1	77,6	81,6	85,2	87,9	89,5
Männer	125,8	128,7	129,3	129,9	130,4	130,3	133,5	131,9
Gesamt	96,0	99,0	101,1	103,3	105,6	107,5	110,4	110,4
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen								
Frauen	27.980	29.010	30.551	32.090	34.003	35.645	36.887	37.634
Männer	50.586	50.691	51.130	51.750	52.811	53.044	54.520	54.044
Gesamt	78.566	79.701	81.681	83.840	86.814	88.689	91.407	91.678

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

Um abzuschätzen, inwieweit sich die Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms innerhalb der nächsten Jahre verändern wird, wurde eine Vorausberechnung auf Basis der publizierten Daten des ZfKD vorgenommen. Basierend auf den für die letzten fünf Jahre verfügbaren Daten wurde die durchschnittliche Wachstumsrate anhand folgender Formel ermittelt:

$$\text{Durchschnittliche Wachstumsrate [\%]} = \left(\sqrt[5]{\frac{\text{Fallzahl 2018}}{\text{Fallzahl 2013}}} - 1 \right) * 100$$

Für die Inzidenz ergibt sich daraus eine durchschnittliche Wachstumsrate von 2,17 % für Frauen und -0,46 % für Männer. Für die 5-Jahres-Prävalenz wurde eine Wachstumsrate von 4,26 % für Frauen und 1,11 % für Männer ermittelt [50]. Für die Gesamtheit der Patienten ergibt sich eine durchschnittliche Wachstumsrate von 0,50 % für die Inzidenz bzw. von 2,34 % für die 5-Jahres-Prävalenz. Unter Anwendung dieser Wachstumsraten können ausgehend von den Daten des letzten verfügbaren Jahres die Fallzahlen bis zum Jahr 2027 fortgeschrieben werden (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34) [50]

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
<i>Inzidenz, prognostizierte Fallzahlen</i>									
Frauen	22.406	22.893	23.390	23.898	24.417	24.948	25.490	26.043	26.609
Männer	35.125	34.962	34.800	34.639	34.479	34.319	34.161	34.003	33.845
Gesamt	57.503	57.790	58.079	58.368	58.659	58.952	59.246	59.542	59.839
<i>5-Jahres-Prävalenz, prognostizierte Fallzahlen</i>									
weiblich	39.237	40.907	42.649	44.466	46.359	48.333	50.392	52.537	54.775
männlich	54.646	55.256	55.872	56.494	57.124	57.761	58.405	59.056	59.714
Gesamt	93.820	96.011	98.254	100.550	102.899	105.302	107.762	110.280	112.856

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt

3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Capmatinib	263 bis 446	232 bis 393

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Capmatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom NSCLC mit einer *MET*ex14-Skipping-Mutation, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen [51]. Für dieses Anwendungsgebiet stehen keine spezifischen epidemiologischen Daten zur Verfügung. Aus diesem Grund wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Capmatinib ausgehend von der Anzahl der Patienten mit einem Lungenkarzinom schrittweise berechnet (Abbildung 3-9).

Für die Berechnung wurden folgende grundsätzliche Annahmen getroffen:

- Das Anwendungsgebiet umfasst nur erwachsene Patienten. Die Inzidenz von Lungenkrebs bei unter 18-jährigen ist vernachlässigbar gering. Kinder und Jugendliche werden daher bei der Ableitung der Zielpopulation nicht herausgerechnet.
- Der nachfolgend verwendete Begriff „Stadium“ bezieht sich, wenn nicht anders angegeben, auf die TNM Klassifikation maligner Tumoren nach UICC-Klassifikation 8. Auflage

Die Berechnung der Anzahl der Patienten im epidemiologischen Modell erfolgte anhand exakter Werte. Die Angaben im nachfolgenden Modul sind zur besseren Lesbarkeit auf ganze Zahlen aufgerundet.

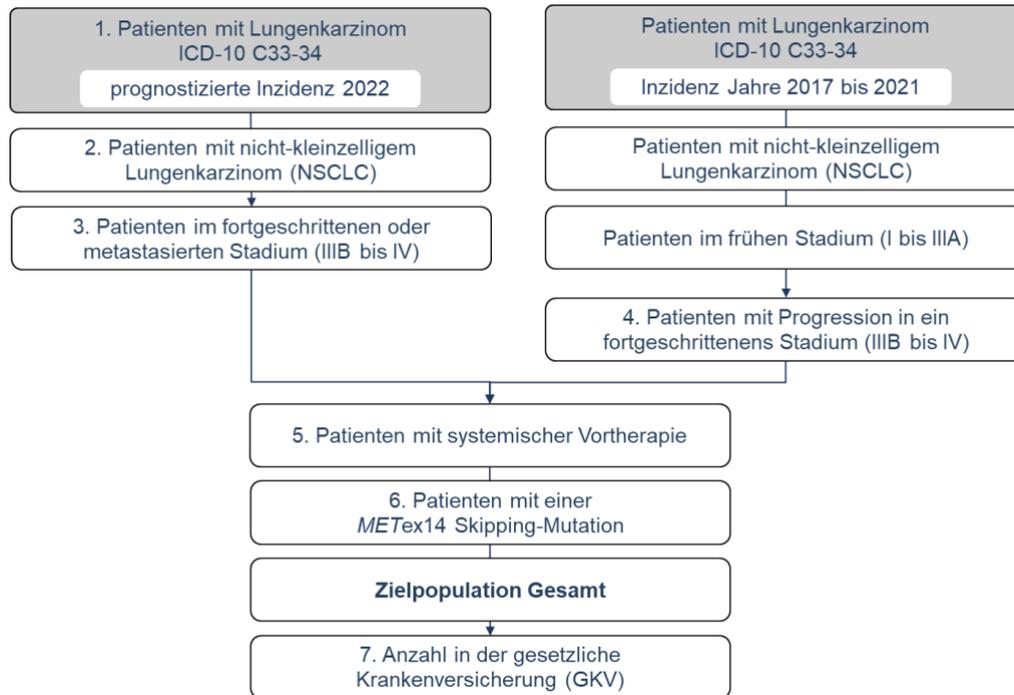


Abbildung 3-9: Herleitung der Zielpopulation von Capmatinib

Schritt 1: Patienten mit Lungenkarzinom

Für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Capmatinib wurde die Anzahl der für das Jahr 2022 in Deutschland prognostizierten neuerkrankten Patienten (Inzidenz) mit Lungenkrebs (ICD-10 C33-34) von 58.368 Patienten zugrunde gelegt (Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6).

Schritt 2: Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom

Der Anteil der Patienten mit NSCLC an der Gesamtzahl der Patienten mit einem Lungenkarzinom wurde mittels einer umfangreichen Registereauswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) vom Februar 2020 bestimmt [1]. Diese Analyse ist die umfassendste Auswertung deutscher Krebsregister und beruht auf 281.482 Datensätzen von 27 Krebsregistern aus 14 Bundesländern. Im aktuellen Bericht liegen aus den Jahren 2000 bis 2018 für 218.907 Patienten Informationen zum histologischen Subtyp vor. Bei 38.180 Patienten wurde ein kleinzelliges Karzinom dokumentiert, was einem Anteil von 17,4 % entspricht. Im Umkehrschluss liegt der Anteil der Patienten mit einem NSCLC somit bei 82,6 % [1].

Das IQWiG hat im Rahmen der Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) zur Bestimmung der bundesweiten Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) den Anteil von Patienten mit NSCLC an allen Patienten mit einem Lungenkarzinom berichtet. Von den Fallmeldungen der neu diagnostizierten Lungenkarzinomen der Jahre 2009 bis 2014 (261.707 Patienten) ermittelt das IQWiG einen Anteil von Patienten mit NSCLC von 73,6 % bis 83,6 % [36].

Zusammenfassend liefern sowohl das ADT als auch die Erhebung des IQWiG valide und repräsentative Daten für den Anteil der Patienten mit NSCLC, weshalb die aus diesen beiden Quellen ergebende Spanne von 73,6 % bis 83,6 % für die weitere Berechnung der Patienten mit NSCLC zugrunde gelegt wird. Bezogen auf die prognostizierte Inzidenz der Patienten mit Lungenkarzinom für das Jahr 2022 ergibt sich damit eine Anzahl von 42.959 bis 48.796 Patienten mit NSCLC.

Schritt 3: Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC

Entsprechend der Zulassung ist Capmatinib zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC indiziert. Dies umfasst gemäß der UICC-Klassifikation, 8. Auflage die Stadien IIIB, IIIC und IV. Die 8. Auflage der UICC-Klassifikation unterscheidet sich von der 7. Auflage primär durch das neu hinzugekommene Stadium IIIC, welches zuvor innerhalb der Kriterien des Stadiums IIIB erfasst war.

Der Anteil der Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose im Stadium IIIB bis IV befinden, wurde anhand der Daten der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), den Ergebnissen des IQWiG und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) berechnet.

Die Auswertungen der DKG berücksichtigen die UICC-Klassifikation, 8. Auflage. In der Analyse von aktuell 22.712 Patienten mit NSCLC lag der Anteil der Patienten im Stadium IIIB bei 9,0 % und im Stadium IIIC bei 3,9 %, also in Summe auf insgesamt 12,9 %. Der Anteil an NSCLC-Patienten im Stadium IV betrug 45,5 % [17].

Im Report des IQWiG zur Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD zur Bestimmung der Zielpopulation in der GKV werden die Anteile der Patienten nach Stadium gemäß der UICC-Klassifikation, 7. Auflage, berichtet. Von 109.146 analysierten Patienten lagen bei 9,6 % ein Stadium IIIB vor und bei 50,4 % ein Stadium IV [36].

Die Analyse der groß angelegten, repräsentativen Registerstudie der GEKID beruht auf 12 von 16 Krebsregistern der Bundesländer und umfasst aktuell 132.612 Patienten, die im Zeitraum zwischen 2002 und 2010 mit Lungenkarzinom diagnostiziert wurden. Unter Berücksichtigung der Patienten mit NSCLC und nach Abzug der Patienten ohne Ergebnis ergibt sich aus dieser Analyse ein Anteil an Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB von 16,3 % (Frauen 13,9 % und Männer 17,2 %) und im Stadium IV von 48,4 % (Frauen 52,6 % und Männer 47,0 %) [20].

Auf Basis dieser Datenlage kann angenommen werden, dass der Anteil der Patienten, die mit Stadium IIIB/IIIC diagnostiziert werden, bei 9,6 % bis 16,3 % liegt. Bezogen auf die 42.959 bis 48.796 Patienten mit NSCLC ergeben sich 4.124 bis 7.954 Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IIIC. Zudem ist bei 45,5 % bis 50,4 % der Patienten bei Diagnose die Erkrankung bereits metastasiert (Stadium IV), was 19.546 bis 24.593 der Patienten mit NSCLC entspricht.

In Summe befinden sich 55,1 % bis 66,7 % der Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium IIIB bis IV der Erkrankung. Das entspricht 23.670 bis 32.547 der NSCLC Patienten.

Schritt 4: Patienten mit Progress zu einem fortgeschrittenen Stadium

Die Betrachtung von Patienten, die sich bei Diagnose bereits in den Stadien IIIB bis IV befinden, lässt Patienten unberücksichtigt, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Krankheitsverlauf einen Progress oder Rezidiv in ein fortgeschrittenes Stadium zeigen.

Die Datenlage zum Progressionsgeschehen von Patienten mit einer NSCLC-Diagnose in den Stadien I bis IIIA ist limitiert. Lediglich das Tumorregister München (TRM) erfasst die Zeit bis zum ersten Progressionsereignis (Fernmetastasierung) für NSCLC Patienten im Zeitverlauf, geschätzt als kumulative Inzidenzfunktion. In den Jahren 1998 bis 2020 wurden 22.645 Patienten erfasst, die bei der Erstdiagnose keine Fernmetastasen aufwiesen [75]. Innerhalb von 5 Jahren entwickelten 34,2 % der Patienten eine Fernmetastase (Tabelle 3-8). Die jährliche Ereignisraten für eine Metastasierung aus frühen Stadien können aus dem Zuwachs der kumulativen Inzidenz in den Jahren 1 bis 5 nach Diagnose abgeleitet werden.

Tabelle 3-8: Berechnung der jährlichen Ereignisrate auf Basis der kumulativen Inzidenz eines Progressionsereignisses (erstes Auftreten einer Fernmetastase)

Jahre nach Diagnose	1	2	3	4	5
Kumulative Inzidenz eines Progressionsereignisses (TRM)	19,9 %	28,1 %	31,2 %	33,0 %	34,2 %
Jährliche Ereignisrate	19,9 %	8,2 %	3,1 %	1,8 %	1,2 %
TRM: Tumorregister München Quelle: 50, 75					

Für eine Schätzung der Anzahl der Patienten mit einer Progression müssen die so berechneten Ereignisraten auf die Zahl der inzidenten Patienten mit NSCLC im Stadium I bis III angewendet werden. Diese lassen sich ausgehend von den in den letzten 5 Jahren neu diagnostizierten Patienten mit Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) ermitteln. Von den in den jeweiligen Diagnosejahren inzidenten Patienten liegt bei 73,6 % bis 83,6 % ein NSCLC vor (siehe Schritt 2). Der Anteil der Patienten, deren Erkrankung in einem frühen Stadium diagnostiziert wird, ergibt sich aus Schritt 3. Da in Summe bei 55,1 % bis 66,7 % der Patienten bei Diagnose ein fortgeschrittenes NSCLC (Stadium IIIB bis IV) festgestellt wird, befinden sich im Umkehrschluss 33,3 % bis 44,9 % der Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung (Stadium I bis IIIA) (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Berechnung der Anzahl von Patienten mit NSCLC im Stadium I bis III mit einem Progressionsereignis (Fernmetastase)

Diagnosejahr	2017	2018	2019	2020	2021
Inzidenz Lungenkarzinom, (ICD-10 C33-C34)	58.612	57.218	57.503	57.790	58.079
Patienten mit NSCLC	43.138 bis 49.000	42.112 bis 47.834	42.323 bis 48.073	42.534 bis 48.313	42.746 bis 48.554

Diagnosejahr	2017	2018	2019	2020	2021
Patienten mit NSCLC im Stadium I bis IIIA	14.365 bis 22.001	14.023 bis 21.478	14.093 bis 21.585	14.164 bis 21.692	14.234 bis 21.801
Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium I bis IIIA mit einem Progressionsereignis	172 bis 264	252 bis 387	437 bis 669	1161 bis 1779	2833 bis 4338
Abkürzungen: NSCLC: Non-small cell lung cancer. Quellen: 50, 82					

Unter Berücksichtigung der jährlichen Ereignisrate kann so die Zahl der Patienten ermittelt werden, die innerhalb von 5 Jahren nach einer Diagnose des NSCLC im frühen Stadium eine Fernmetastase entwickelt. In Summe tritt im Betrachtungsjahr 2022 voraussichtlich bei 4.855 bis 7.437 Patienten ein Progressionsereignis (erstmaliges Auftreten einer Fernmetastase) auf (Tabelle 3-9). Diese Patienten werden damit Teil des Anwendungsgebietes von Capmatinib und sind zu den im Jahr 2022 voraussichtlich neu diagnostizierten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zu addieren. In Summe lässt sich die Zahl der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Jahr 2022 auf 28.525 bis 39.984 Patienten schätzen.

Diese Betrachtung lässt Patienten unberücksichtigt, die aus frühen Stadien in ein Stadium IIIB/C fortschreiten. Gleichzeitig werden Progressionsereignisse von Stadium IIIB nach Stadium IV mitbetrachtet. Es ergeben sich gegenläufige Abweichungen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass sich diese Effekte weitestgehend gegenseitig aufheben.

Schritt 5: Patienten, die bereits vortherapiert sind

Das Anwendungsgebiet bezieht sich auf Patienten, die bereits vortherapiert sind. Die Schätzung des Anteils dieser Patienten beruht auf zwei deutschen Datenquellen: einer publizierten Krankenkassendatenanalyse sowie Daten aus der deutschen Registerstudie CRISP (AIO-TRK-0315). Beide Quellen liefern valide Daten und stellen damit die beste verfügbare Evidenz in Bezug auf die Behandlung von Patienten mit NSCLC dar.

Bei der Krankenkassendatenanalyse handelt es sich um eine Auswertung 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. Insgesamt wurden 1.741 geeignete Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC im Stadium IIIB oder IV identifiziert. Für 1.009 Patienten standen Daten über 36 Monate nach der Diagnose zur Verfügung. Im Beobachtungszeitraum verstorbene Patienten wurden ebenfalls mit ausgewertet. Von diesen Patienten erhielten 3,89 % keine systemische Therapie und 58,97 % ausschließlich eine Erstlinientherapie. Für 22,30 % der Patienten wurde eine Zweitlinientherapie, für 9,71 % eine Drittlinientherapie und 5,15 % eine weitere Folgelinientherapie dokumentiert [32]. In Summe sind demnach 37,16 % der Patienten vorbehandelt.

Dieses Muster zeigt sich in vergleichbarer Weise in der Auswertung der CRISP-Registerdaten. Das CRISP-Register ist eine an deutschen Studienzentren durchgeführte offene, prospektive, multizentrische nicht-interventionelle Studie, die Daten zu molekularen Tests, Therapiesequenzen und anderen Behandlungsmodalitäten sowie zum Krankheitsverlauf erfasst. Beteiligt an der Datenerhebung sind zertifizierte (Lungen-)Krebszentren, Krankenhäuser und onkologische Praxen in ganz Deutschland. Zum Zeitpunkt der aktuellen Analyse standen Daten aus 167 Einrichtungen aus allen Bundesländern zur Verfügung [39]. Demzufolge kann die Datenbasis aufgrund der Größe der Stichprobe und der beteiligten Zentren als repräsentativ für die Zielpopulation von Capmatinib im deutschen Versorgungskontext betrachtet werden. Mit Datenschnitt zum 30. Juni 2021 sind von insgesamt 6.490 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC (Stadium IIB/C oder IV) Daten zu den erhaltenen Therapielinien erfasst. Alle Patienten erhielten eine Erstlinientherapie. Für 2.304 der Patienten (35,5 %) wurde mindestens eine Zweitlinientherapie dokumentiert [39]. Diese Patienten sind damit als bereits vorbehandelt zu betrachten.

Aus diesen beiden Quellen lässt sich ableiten, dass 35,5 % bis 37,16 % der Patienten vorbehandelt sind. Bezogen auf die Zahlen der Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Schritt 3 plus Schritt 4) von 28.525 bis 39.984 Patienten sind 10.127 bis 14.858 Patienten bereits vorbehandelt.

Schritt 6: Patienten mit einer *MET*14-Skipping-Mutation

Eine *MET*14-Skipping-Mutation wird für circa 3 % der Patienten mit einem NSCLC [78] berichtet. In umfassenden Screening-Studien zur Untersuchung der Häufigkeit von Veränderungen im *MET*-Gen wurden Patienten mit NSCLC im Hinblick auf die zugrundeliegende Treibermutation untersucht. Awad et al. wiesen bei 28 von 933 Patienten (3,0 %) mit einem nicht-kleinzelligen NSCLC eine *MET*14-Skipping-Mutation nach [4]. In der Untersuchung von Tong et al. wurden bei 2,6 % der 687 Patienten mit NSCLC genetische Veränderungen nachgewiesen, die ein *MET*14-Skipping zur Folge haben [73]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer Untersuchung von 11.205 Patienten mit NSCLC von Schrock et al. In dieser lag bei 298 (2,7 %) der Patienten eine genetische Veränderung vor, die ein *MET*14-Skipping verursacht [65].

Zusammenfassend liegt unter Berücksichtigung der genannten Quellen bei 2,6 % bis 3,0 % der Patienten eine *MET*14-Skipping-Mutation vor. Angewendet auf Patienten mit einer NSCLC-Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium, liegt bei 263 bis 446 Patienten eine *MET*14-Skipping-Mutation vor.

Schritt 7: Patienten in der GKV

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu berücksichtigen sind ausschließlich in der GKV versicherte Patienten. Für die Anzahl der GKV-Versicherten wurde die Angabe des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) sowie die Angaben zur Gesamtbevölkerung Deutschlands vom Deutschen Statistischen Bundesamt (Destatis) im selben Jahr herangezogen. Aktuelle Zahlen liegen für das Jahr 2020 vor. Bei 73.274.131 gesetzlich Versicherten und einem Bevölkerungsstand von 83.155.031 Personen

ergibt sich ein Anteil von 88,1 % Personen in der GKV [11, 70]. Entsprechend beläuft sich die Anzahl der GKV-Zielpopulation auf 232 bis 393 Patienten.

Tabelle 3-10: Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Anzahl Patienten
1. Patienten mit Lungenkarzinom – prognostizierte Inzidenz 2022	58.368
2. Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom	42.959 bis 48.796
3. Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	23.670 bis 32.547
4. Patienten mit Progression in ein fortgeschrittenes / metastasiertes Stadium	4.855 bis 7.437
Summe Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC im Jahr 2022	28.525 bis 39.984
5. Patienten, die bereits vortherapiert sind	10.127 bis 14.858
6. Patienten mit einer <i>MET</i> ex14-Skipping-Mutation	263 bis 446
7. Patienten in der GKV	232 bis 393
Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; <i>MET</i> ex14: Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen, NSCLC: Non-small cell lung cancer. Quelle: 50	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Capmatinib	Erwachsene Patienten mit einem NSCLC mit Veränderungen, die zu <i>MET</i> ex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen <u>Teilpopulation c)</u> - nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper als Monotherapie <u>Teilpopulation d)</u> - nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie <u>Teilpopulation e)</u> - nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	Nicht quantifizierbar	25 bis 42 21 bis 36 93 bis 158
	<u>Teilpopulation f)</u> Erwachsene Patienten mit einem NSCLC mit Veränderungen, die zu <i>MET</i> ex14-Skipping führen, die eine Drittlinientherapie benötigen	Nicht quantifizierbar	93 bis 157
Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; <i>MET</i> ex14: Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen; NSCLC: Non-small cell lung cancer; PD-(L)1: Programmed Death (Ligand)-1. Quelle: 50			

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

Die in Tabelle 3-11 angegebene Gesamtanzahl der Patienten entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl von gesetzlichen versicherten Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Capmatinib.

Das Anwendungsgebiet von Capmatinib wurde vom G-BA in insgesamt vier Teilpopulationen unterschieden (Abschnitt 3.1.1).

Wie bereits in Schritt 4 der Herleitung der Patientenzahlen beschrieben, lässt die Analyse der AOK Rückschlüsse zur Verteilung der Patienten auf die Therapielinien zu. Innerhalb einer Nachbeobachtung von 36 Monaten waren Daten von 1.009 Patienten verfügbar. Von diesen

erhielten 3,87 % der Patienten gar keine Therapie und 58,97 % der Patienten lediglich eine Erstlinientherapie. Diese sind von der Betrachtung auszuschließen. Die verbleibenden 37,16 % der Patienten haben mindestens eine weitere Therapie erhalten. Von diesen 375 Patienten erhielten 225 Patienten lediglich eine Zweitlinientherapie. Das entspricht 60,0 % der Patienten, die mehr als eine Therapie erhalten haben. Die verbleibenden 150 Patienten erhielten nach der Zweitlinientherapie eine weitere Folgetherapie. Das entspricht 40,0 % der Patienten, die mehr als eine Therapie erhalten haben [50].

Angewendet auf die Patienten in der GKV-Zielpopulation entfallen damit 139 bis 236 Patienten auf die Zweitlinientherapie (Teilpopulationen c, d und e) und 93 bis 157 Patienten auf die Drittlinien- oder Folgetherapie (Teilpopulation f).

Für die weitere Quantifizierung der Patienten in der Zweitlinientherapie unter Berücksichtigung ihrer Vorbehandlung in der Erstlinientherapie wurde auf die Daten des CRISP-Registers mit Datenschnitt vom 30. Juni 2021 zurückgegriffen [39]. Für das letzte vollständig erfasste Jahr 2020 liegen für 1.056 Patienten Daten zur Art der Erstlinientherapie vor. Von diesen haben 12,7 % eine zytotoxische Chemotherapie und 14,6 % eine Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten. Mehr als die Hälfte (55,7 %) aller Patienten erhielt eine Kombinationstherapie aus einem Immuncheckpoint-Inhibitor und zytotoxischer Chemotherapie. 14,3 % der Patienten haben eine Behandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor erhalten und 2,7 % eine andere, nicht näher benannte Therapie [38]. Letztere Patienten können keiner der vom G-BA definierten Teilpopulation zugeordnet werden und werden aus der weiteren Berechnung ausgeschlossen. Unter Abzug der nicht für die Aufteilung der Populationen relevanten 17 % können die verbleibenden Patienten als Grundgesamtheit betrachtet werden, anhand derer sich die Verteilung auf die drei relevanten Therapieregime ableiten lässt. Bezogen auf die verbleibenden 876 Patienten haben 17,6 % der Patienten einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie bzw. 15,3 % eine alleinige Chemotherapie in der Erstlinie erhalten und entsprechen damit den Populationen c bzw. d. Die verbleibenden 67,1 % der Patienten haben in der Erstlinie einen Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten und entsprechen damit der Population e.

Übertragen auf die 139 bis 236 Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten, ergeben sich 24 bis 41 Patienten in der Zweitlinientherapie, die mit einem PD-(L)1-Antikörper vortherapiert wurden und somit der Teilpopulation c entsprechen. Die Zahl der Patienten, die eine Zweitlinientherapie nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie erhalten (Teilpopulation d), lässt sich auf 21 bis 36 Patienten beziffern. 93 bis 158 Patienten erhalten die Zweitlinientherapie nach einer Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer Chemotherapie und entsprechen damit der Teilpopulation e.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen

verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Die für die Beschreibung der Erkrankung und der Zielpopulation herangezogenen Quellen wurden mit Hilfe einer Literaturrecherche mit entsprechenden Schlagwörtern (z. B. „non-small cell lung cancer“) in der Datenbank Medline (über „PubMed“) sowie über eine Freihandsuche im Internet identifiziert. Für die Beschreibung der aktuellen Therapiesituation und des therapeutischen Bedarfes innerhalb der Erkrankung wurden zudem aktuelle nationale und internationale Leitlinien sowie gleichwertige Empfehlungen relevanter Fachgesellschaften berücksichtigt.

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des NSCLC in Deutschland erfolgte auf Basis der publizierten Daten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI.

Für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde ausgehend von der laut RKI publizierten Patientenzahlen die Patientenzahlen für das Jahr 2022 geschätzt und anschließend eine schrittweise Eingrenzung der Patienten in Hinblick auf die Zielpopulation definierende Charakteristika vorgenommen. Die Berechnungen inklusive aller zugrundeliegenden Quellen sind in einer Excel Tabelle dokumentiert [50].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

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

1. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT). 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 -Versorgungssituation beim Lungenkarzinom: Krebsregisterdaten zeigen Versorgung. 2020. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf. Zugriff am: 16.07.21.
2. Ariyawutyakorn W, Saichaemchan S, Varella-Garcia M. Understanding and Targeting MET Signaling in Solid Tumors - Are We There Yet? *J Cancer*. 2016;7:633–49.
3. Arnheim K. MET: neuer Angriffspunkt beim NSCLC. *Im Focus Onkologie*. 2018;21:35.
4. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34:721–30.
5. Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, Dahlberg SE, Drilon A, Noonan SA, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2019;133:96–102.
6. Baltschukat S, Engstler BS, Huang A, Hao H-X, Tam A, Wang HQ, et al. Capmatinib (INC280) Is Active Against Models of Non-Small Cell Lung Cancer and Other Cancer Types with Defined Mechanisms of MET Activation. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2019;25:3164–75.
7. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22:2865–72.
8. Bausewein C, Simon ST. Shortness of breath and cough in patients in palliative care. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110:563-71; quiz 572.
9. Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, Vande Woude GF. Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4:915–25.
10. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Hoboken: Wiley Blackwell; 2017.
11. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. 2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf. Zugriff am: 19.07.22.
12. Cella D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. *Semin Oncol*. 2004;31:16–20.

13. Comoglio PM, Trusolino L, Boccaccio C. Known and novel roles of the MET oncogene in cancer: a coherent approach to targeted therapy. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:341–58.
14. Cortot AB, Kherrouche Z, Descarpentries C, Wislez M, Baldacci S, Furlan A, Tulasne D. Exon 14 Deleted MET Receptor as a New Biomarker and Target in Cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109:1–12.
15. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6:101–14.
16. Davis FG, Dolecek TA, McCarthy BJ, Villano JL. Toward determining the lifetime occurrence of metastatic brain tumors estimated from 2007 United States cancer incidence data. *Neuro Oncol*. 2012;14:1171–7.
17. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2021. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren: Auditjahr 2020 / Kennzahlenjahr 2019. 2021. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20SBN/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2021-A1_210730.pdf. Zugriff am: 19.07.22.
18. Digumarthy SR, Mendoza DP, Zhang EW, Lennerz JK, Heist RS. Clinicopathologic and Imaging Features of Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *Cancers (Basel)*. 2019;11:1–11.
19. Drilon A. MET Exon 14 Alterations in Lung Cancer: Exon Skipping Extends Half-Life. *Clin Cancer Res*. 2016;22:2832–4.
20. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K, et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2015;90:528–33.
21. Fernandes AW, Wu B, Turner RM. Brain metastases in non-small cell lung cancer patients on epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: symptom and economic burden. *J Med Econ*. 2017;20:1136–47.
22. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov*. 2015;5:850–9.
23. Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2014;384:665–73.
24. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn M-J, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37:2518–27.

25. Garon EB, Brodrick P. Targeted Therapy Approaches for MET Abnormalities in Non-Small Cell Lung Cancer. *Drugs*. 2021;81:547–54.
26. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branschoid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. *Pneumologie*. 2010;64 Suppl 2:e1-164.
27. Goss GD, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al. Association of ERBB Mutations With Clinical Outcomes of Afatinib- or Erlotinib-Treated Patients With Lung Squamous Cell Carcinoma: Secondary Analysis of the LUX-Lung 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:1189–97.
28. Goss GD, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, Göker E, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung: Final analysis of the randomised phase 3 LUX-Lung 8 trial. *EClinicalMedicine*. 2021;37:100940.
29. Griesinger F, Absenger G, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): ICD-10 C34.-. 2021. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>. Zugriff am: 19.07.22.
30. Guo B, Cen H, Tan X, Liu W, Ke Q. Prognostic value of MET gene copy number and protein expression in patients with surgically resected non-small cell lung cancer: a meta-analysis of published literatures. *PLoS One*. 2014;9:e99399.
31. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, Marinis F de, Pawel J von, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589–97.
32. Hardtstock F, Myers D, Li T, Cizova D, Maywald U, Wilke T, Griesinger F. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. *BMC Cancer*. 2020;20:260.
33. Hodler J, Kubik-Huch RA, Schulthess GK von, editors. Current Concepts in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer: In: Chapter 8. Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging. Cham (CH): Springer; 2019.
34. Hong L, Zhang J, Heymach JV, Le X. Current and future treatment options for MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:1758835921992976.
35. Insa A, Martín-Martorell P, Di Liello R, Fasano M, Martini G, Napolitano S, et al. Which treatment after first line therapy in NSCLC patients without genetic alterations in the era of immunotherapy? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;169:103538.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation: IQWiG-Berichte – Nr. 798. 2019. URL: https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf?rev=186378. Zugriff am: 19.07.22.

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie: IQWiG-Berichte – Nr. 982. 2020. URL: https://www.iqwig.de/download/s19-02_lungenkrebscreening-mittels-low-dose-ct_abschlussbericht_v1-0.pdf. Zugriff am: 19.07.22.
38. iOMEDICO and AIO-Studien-gGmbH. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP). AIO-TRK-0315. Interim Analysis - Supplementary data. Vertraulich. 2021.
39. iOMEDICO and AIO-Studien-gGmbH. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP). AIO-TRK-0315. Interim Analysis. Vertraulich. 2021.
40. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer*. 2013;81:288–93.
41. Jena A, Taneja S, Talwar V, Sharma JB. Magnetic resonance (MR) patterns of brain metastasis in lung cancer patients: correlation of imaging findings with symptom. *J Thorac Oncol*. 2008;3:140–4.
42. Kron A, Scheffler M, Heydt C, Ruge L, Schaeppers C, Eisert A-K, et al. Genetic Heterogeneity of MET-Aberrant NSCLC and Its Impact on the Outcome of Immunotherapy. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2021;16:572–82.
43. Lee JK, Madison R, Classon A, Gjoerup O, Rosenzweig M, Frampton GM, et al. Characterization of Non-Small-Cell Lung Cancers With MET Exon 14 Skipping Alterations Detected in Tissue or Liquid: Clinicogenomics and Real-World Treatment Patterns. *JCO Precis Oncol* 2021. doi:10.1200/PO.21.00122.
44. Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe und AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: S3-Leitlinie Lungenkarzinom. Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf. Zugriff am: 19.07.22.
45. Le X, Heymach JV. New Verse for a Familiar Song: Small Molecule Inhibitors for MET exon 14 Skipping Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2020;25:822–5.
46. Liu X, Wang Q, Yang G, Marando C, Koblisch HK, Hall LM, et al. A novel kinase inhibitor, INCB28060, blocks c-MET-dependent signaling, neoplastic activities, and cross-talk with EGFR and HER-3. *Clin Cancer Res*. 2011;17:7127–38.
47. McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *J Support Oncol*. 2012;10:1–9.
48. Naldini L, Vigna E, Narsimhan RP, Gaudino G, Zarnegar R, Michalopoulos GK, Comoglio PM. Hepatocyte growth factor (HGF) stimulates the tyrosine kinase activity of the receptor encoded by the proto-oncogene c-MET. *Oncogene*. 1991;6:501–4.

49. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. 2022. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Zugriff am: 19.07.22.
50. Novartis Pharma GmbH. Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Capmatinib. Vertraulich. 2022.
51. Novartis Pharma GmbH. Tabrecta® Filmtabletten: Stand der Information: 07/2022. 2022. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.
52. Offin M, Luo J, Guo R, Lyo JK, Falcon C, Dienstag J, et al. CNS Metastases in Patients With MET Exon 14-Altered Lung Cancers and Outcomes With Crizotinib. *JCO Precis Oncol.* 2020;4:871–6.
53. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology.* 2011;12:175–80.
54. Park S, Choi Y-L, Sung CO, An J, Seo J, Ahn M-J, et al. High MET copy number and MET overexpression: poor outcome in non-small cell lung cancer patients. *Histol Histopathol.* 2012;27:197–207.
55. Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108:525–31.
56. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29:iv192-iv237.
57. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2014;15:143–55.
58. Reis H, Metzenmacher M, Goetz M, Savvidou N, Darwiche K, Aigner C, et al. MET Expression in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Effect on Clinical Outcomes of Chemotherapy, Targeted Therapy, and Immunotherapy. *Clin Lung Cancer.* 2018;19:e441-e463.
59. Reungwetwattana T, Liang Y, Zhu V, Ou S-HI. The race to target MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer: The Why, the How, the Who, the Unknown, and the Inevitable. *Lung Cancer.* 2017;103:27–37.
60. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile. Zugriff am: 19.07.22.
61. Rothschild SI. Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer-Beyond EGFR and ALK. *Cancers (Basel).* 2015;7:930–49.
62. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, Umeton R, Montecalvo J, Ni A, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol.* 2018;29:2085–91.

63. Sadiq AA, Salgia R. MET as a possible target for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:1089–96.
64. Sampsonas F, Ryan D, McPhillips D, Breen DP. Molecular testing and personalized treatment of lung cancer. *Curr Mol Pharmacol.* 2014;7:22–32.
65. Schrock AB, Frampton GM, Suh J, Chalmers ZR, Rosenzweig M, Erlich RL, et al. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. *J Thorac Oncol.* 2016;11:1493–502.
66. Smyth EC, Sclafani F, Cunningham D. Emerging molecular targets in oncology: clinical potential of MET/hepatocyte growth-factor inhibitors. *Onco Targets Ther.* 2014;7:1001–14.
67. Sørensen JB, Hansen HH, Hansen M, Dombernowsky P. Brain metastases in adenocarcinoma of the lung: frequency, risk groups, and prognosis. *J Clin Oncol.* 1988;6:1474–80.
68. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012;30:419–25.
69. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132:149S-160S.
70. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. 2019. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html?view=main[Print]). Zugriff am: 13.07.22.
71. Steindl A, Yadavalli S, Gruber K-A, Seiwald M, Gatterbauer B, Dieckmann K, et al. Neurological symptom burden impacts survival prognosis in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer.* 2020;126:4341–52.
72. Stremmel C, Meister B, Fritzsche K, Passlick B. Systematische Untersuchung zur Lebensqualität bei Patienten in der Thoraxchirurgie mit Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom. *Pneumologie.* 2010;64:P334.
73. Tong JH, Yeung SF, Chan AWH, Chung LY, Chau SL, Lung RWM, et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. *Clin Cancer Res.* 2016;22:3048–56.
74. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2011;32:669–92.
75. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C34: Nicht kleinzell. BS: Survival. 2021. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. Zugriff am: 19.07.22.
76. van der Steen N, Giovannetti E, Pauwels P, Peters GJ, Hong DS, Cappuzzo F, et al. cMET Exon 14 Skipping: From the Structure to the Clinic. *J Thorac Oncol.* 2016;11:1423–32.

77. Vergnenegre A, Corre R, Berard H, Paillotin D, Dujon C, Robinet G, et al. Cost-effectiveness of second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer: an economic, randomized, prospective, multicenter phase III trial comparing docetaxel and pemetrexed: the GFPC 05-06 study. *J Thorac Oncol.* 2011;6:161–8.
78. Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA, Nakazawa T, Katoh R, Kondo T. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer - A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2018;123:76–82.
79. Wang Q, Yang S, Wang K, Sun S-Y. MET inhibitors for targeted therapy of EGFR TKI-resistant lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2019;12:63.
80. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res.* 2008;68:3077-80; discussion 3080.
81. Wu Y-L, Soo RA, Locatelli G, Stammberger U, Scagliotti G, Park K. Does c-Met remain a rational target for therapy in patients with EGFR TKI-resistant non-small cell lung cancer? *Cancer Treat Rev.* 2017;61:70–81.
82. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. 2021. URL: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage>. Zugriff am: 19.07.22.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe*	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Capmatinib		2 x täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Capmatinib				
Teilpopulation c - nach Erstlinienbehandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper				
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
+ Vinorelbin		2 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	2
Cisplatin		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
+ Gemcitabin		2 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	2
Cisplatin		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
+ Docetaxel		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
Cisplatin		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
+ Paclitaxel		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
Cisplatin		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
+ Pemetrexed		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
+ Vinorelbin		2 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	2
Carboplatin		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
+ Gemcitabin		2 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	2
Carboplatin		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
+ Docetaxel		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe*	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Carboplatin + Paclitaxel		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
Carboplatin + Pemetrexed		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
Carboplatin + nab-Paclitaxel		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
		3 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	3
Monotherapien				
Gemcitabin		3 x alle 28 Tage	13,0 Zyklen	3
Vinorelbin		1 x alle 7 Tage	52,1 Zyklen	1
Teilpopulation d - nach Erstlinienbehandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie				
Docetaxel		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
Pemetrexed		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
Nivolumab		1 x alle 14 Tage	26,1 Zyklen	1
Pembrolizumab		1 x alle 21 Tage oder	17,4 Zyklen	1
		1 x alle 42 Tage	8,7 Zyklen	1
Atezolizumab		1 x alle 14 Tage oder	26,1 Zyklen	1
		1 x alle 21 Tage oder	17,4 Zyklen	1
		1 x alle 28 Tage	13,0 Zyklen	1
Nintedanib + Docetaxel		20 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	20
		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
Teilpopulation e - nach Erstlinienbehandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie				
Afatinib		täglich	365	1
Erlotinib		täglich	365	1
Pemetrexed		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
Docetaxel		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
Ramucirumab + Docetaxel		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
Nintedanib + Docetaxel		20 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
Teilpopulation f - nach zwei vorangegangenen Therapien				
Afatinib		täglich	365	1
Erlotinib		täglich	365	1
Pemetrexed		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
Docetaxel		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
Ramucirumab + Docetaxel		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
Nintedanib + Docetaxel		20 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	20
		1 x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe*	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Vinorelbin		1 x alle 7 Tage	52,1 Zyklen	1
Pembrolizumab		1 x alle 21 Tage oder 1 x alle 42 Tage	17,4 Zyklen 8,7 Zyklen	1 1
Nivolumab		1 x alle 14 Tage	26,1 Zyklen	1
Atezolizumab		1 x alle 14 Tage oder 1 x alle 21 Tage 1 x alle 28 Tage	26,1 Zyklen 17,4 Zyklen 13,0 Zyklen	1 1 1
<p>*Die detaillierte Bezeichnung der entsprechenden Population bzw. Patientengruppe für das zu bewertende Arzneimittel sowie die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Abschnitt 3.1 sowie in Tabelle 3-1 zu finden.</p> <p>Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: MET Exon 14 Skipping-Mutation; NSCLC: Non-small cell lung cancer; PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand) 1; TPS: Tumor Proportion Score.</p> <p>Quellen: 1–4, 6, 12, 14, 17–20, 23–26, 28</p>				

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

Tabelle 3-12 beschreibt den Behandlungsmodus für Capmatinib und die vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet (Abschnitt 3.1.1).

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe entnommen [1–4, 6, 12, 14, 17–20, 23–26, 28].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe*	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe*	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Capmatinib		2 x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Capmatinib			
Teilpopulation c - nach Erstlinienbehandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper			
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>			
Cisplatin		1 x alle 21 Tage	17,4
+ Vinorelbin		2 x alle 21 Tage	34,8
Cisplatin		1 x alle 21 Tage	17,4
+ Gemcitabin		2 x alle 21 Tage	34,8
Cisplatin		1 x alle 21 Tage	17,4
+ Docetaxel		1 x alle 21 Tage	17,4
Cisplatin		1 x alle 21 Tage	17,4
+ Paclitaxel		1 x alle 21 Tage	17,4
Cisplatin		1 x alle 21 Tage	17,4
+ Pemetrexed		1 x alle 21 Tage	17,4
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>			
Carboplatin		1 x alle 21 Tage	17,4
+ Vinorelbin		2 x alle 21 Tage	34,8
Carboplatin		1 x alle 21 Tage	17,4
+ Gemcitabin		2 x alle 21 Tage	34,8
Carboplatin		1 x alle 21 Tage	17,4
+ Docetaxel		1 x alle 21 Tage	17,4
Carboplatin		1 x alle 21 Tage	17,4
+ Paclitaxel		1 x alle 21 Tage	17,4
Carboplatin		1 x alle 21 Tage	17,4
+ Pemetrexed		1 x alle 21 Tage	17,4
Carboplatin		1 x alle 21 Tage	17,4
+ nab-Paclitaxel		3 x alle 21 Tage	52,2
<i>Monotherapien</i>			
Gemcitabin		3 x alle 28 Tage	39,0
Vinorelbin		1 x alle 7 Tage	52,1
Teilpopulation d - nach Erstlinienbehandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie			
Docetaxel		1 x alle 21 Tage	17,4
Pemetrexed		1 x alle 21 Tage	17,4
Nivolumab		1 x alle 14 Tage	26,1
Pembrolizumab		1 x alle 21 Tage oder 1 x alle 42 Tage	17,4 8,7
Atezolizumab		1 x alle 14 Tage oder 1 x alle 21 Tage oder 1 x alle 28 Tage	26,1 17,4 13,0

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe*	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Nintedanib + Docetaxel		20 x alle 21 Tage 1 x alle 21 Tage	348,0 17,4
Teilpopulation e - nach Erstlinienbehandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie			
Afatinib		1 x alle 1 Tage	365
Erlotinib		1 x alle 1 Tage	365
Pemetrexed		1 x alle 21 Tage	17,4
Docetaxel		1 x alle 21 Tage	17,4
Ramucirumab + Docetaxel		1 x alle 21 Tage 1 x alle 21 Tage	17,4 17,4
Nintedanib + Docetaxel		20 x alle 21 Tage 1 x alle 21 Tage	348,0 17,4
Teilpopulation f - nach zwei vorangegangenen Therapien			
Afatinib		1 x alle 1 Tage	365
Erlotinib		1 x alle 1 Tage	365
Pemetrexed		1 x alle 21 Tage	17,4
Docetaxel		1 x alle 21 Tage	17,4
Ramucirumab + Docetaxel		1 x alle 21 Tage 1 x alle 21 Tage	17,4 17,4
Nintedanib + Docetaxel		20 x alle 21 Tage 1 x alle 21 Tage	348,0 17,4
Vinorelbin		1 x alle 7 Tage	52,1
Pembrolizumab		1 x alle 21 Tage oder 1 x alle 42 Tage	17,4 8,7
Nivolumab		1 x alle 14 Tage	26,1
Atezolizumab		1 x alle 14 Tage oder 1 x alle 21 Tage oder 1 x alle 28 Tage	26,1 17,4 13,0
<p>*Die detaillierte Bezeichnung der entsprechenden Population bzw. Patientengruppe für das zu bewertende Arzneimittel sowie die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Abschnitt 3.1 sowie in Tabelle 3-1 zu finden.</p> <p>Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: MET Exon 14 Skipping-Mutation; NSCLC: Non-small cell lung cancer; PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand) 1; TPS: Tumor Proportion Score.</p> <p>Quellen: 1–4, 6, 12, 14, 17–20, 23–26, 28</p>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe*	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe*	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Capmatinib		365	800 mg 4 Tabletten à 200 mg	292.000 mg 365 x 4 Tabletten à 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Capmatinib				
Teilpopulation c - nach Erstlinienbehandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper				
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin		17,4	75 bis 100 mg/m ² KOF = 143 bis 190 mg 1 Dfl. à 100 mg + 1 Dfl. à 50 mg bis 2 Dfl. à 100 mg	2.610 bis 3.480 mg 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg bis 17,4 x 2 Dfl. à 100 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe*	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)**
+ Vinorelbin		34,8	25 bis 30 mg/m ² KOF = 48 bis 57 mg 1 Dfl. à 50 mg bis 1 Dfl. à 50 mg + 1 Dfl. à 10 mg	1.740 bis 2.088 mg 34,8 x 1 Dfl. à 50 mg bis 34,8 x 1 Dfl. à 50 mg + 34,8 x 1 Dfl. à 10 mg
Cisplatin		17,4	75 bis 100 mg/m ² KOF = 143 bis 190 mg 1 Dfl. à 100 mg + 1 Dfl. à 50 mg bis 2 Dfl. à 100 mg	2.610 bis 3.480 mg 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg bis 17,4 x 2 Dfl. à 100 mg
+ Gemcitabin		34,8	1.250 mg/m ² KOF = 2.375 mg 1 Dfl. à 2.000 mg + 2 Dfl. à 200 mg	83.520 mg 34,8 x 1 Dfl. à 2.000 mg + 34,8 x 2 Dfl. à 200 mg
Cisplatin		17,4	75 mg/m ² KOF = 143 mg 1 Dfl. à 100 mg + 1 Dfl. à 50 mg	2.610 mg 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg
+ Docetaxel		17,4	75 mg/m ² KOF = 143 mg 2 Dfl. à 80 mg	2.784 mg 17,4 x 2 Dfl. à 80 mg
Cisplatin		17,4	80 mg/m ² KOF = 152 mg 1 Dfl. à 100 mg + 1 Dfl. à 50 mg + 1 Dfl. à 10 mg	2.784 mg 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 10 mg
+ Paclitaxel		17,4	175 mg/m ² KOF = 333 mg 1 Dfl. à 150 mg + 2 Dfl. à 100 mg	6.090 mg 17,4 x 1 Dfl. à 150 mg + 17,4 x 2 Dfl. à 100 mg
Cisplatin		17,4	75 mg/m ² KOF = 143 mg 1 Dfl. à 100 mg + 1 Dfl. à 50 mg	2.610 mg 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg
+ Pemetrexed		17,4	500 mg/m ² KOF = 950 mg 2 Dfl. à 500 mg	17.400 mg 17,4 x 2 Dfl. à 500 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe*	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)**
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin		17,4	500 mg/m ² KOF = 950 mg 2 Dfl. à 450 mg + 1 Dfl. à 50 mg	16.530 mg 17,4 x 2 Dfl. à 450 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg
+ Vinorelbin		34,8	25 bis 30 mg/m ² KOF = 48 bis 57 mg 1 Dfl. à 50 mg bis 1 Dfl. à 50 mg + 1 Dfl. à 10 mg	1.740 bis 2.088 mg 34,8 x 1 Dfl. à 50 mg bis 34,8 x 1 Dfl. à 50 mg + 34,8 x 1 Dfl. à 10 mg
Carboplatin		17,4	500 mg/m ² KOF = 950 mg 2 Dfl. à 450 mg + 1 Dfl. à 50 mg	16.530 mg 17,4 x 2 Dfl. à 450 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg
+ Gemcitabin		34,8	1.250 mg/m ² KOF = 2.375 mg 1 Dfl. à 2.000 mg + 2 Dfl. à 200 mg	83.520 mg 34,8 x 1 Dfl. à 2.000 mg + 34,8 x 2 Dfl. à 200 mg
Carboplatin		17,4	500 mg/m ² KOF = 950 mg 2 Dfl. à 450 mg + 1 Dfl. à 50 mg	16.530 mg 17,4 x 2 Dfl. à 450 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg
+ Docetaxel		17,4	75 mg/m ² KOF = 143 mg 2 Dfl. à 80 mg	2.784 mg 17,4 x 2 Dfl. à 80 mg
Carboplatin		17,4	500 mg/m ² KOF = 950 mg 2 Dfl. à 450 mg + 1 Dfl. à 50 mg	16.530 mg 17,4 x 2 Dfl. à 450 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg
+ Paclitaxel		17,4	175 mg/m ² KOF = 333 mg 1 Dfl. à 150 mg + 2 Dfl. à 100 mg	6.090 mg 17,4 x 1 Dfl. à 150 mg + 17,4 x 2 Dfl. à 100 mg
Carboplatin		17,4	500 mg/m ² KOF = 950 mg 2 Dfl. à 450 mg + 1 Dfl. à 50 mg	16.530 mg 17,4 x 2 Dfl. à 450 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe*	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)**
+ Pemetrexed		17,4	500 mg/m ² KOF = 950 mg 2 Dfl. à 500 mg	17.400 mg 17,4 x 2 Dfl. à 500 mg
Carboplatin		17,4	500 mg/m ² KOF = 950 mg 2 Dfl. à 450 mg + 1 Dfl. à 50 mg	16.530 mg 17,4 x 2 Dfl. à 450 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg
+ nab-Paclitaxel		52,2	100 mg/m ² KOF = 190 mg 2 Dfl. à 100 mg	10.440 mg 52,2 x 2 Dfl. à 100 mg
<i>Monotherapien</i>				
Gemcitabin		39	1.000 mg/m ² KOF = 1.900 mg 1 Dfl. à 2.000 mg	78.000 mg 39 x 1 Dfl. à 2.000 mg
Vinorelbin		52,1	25 bis 30 mg/m ² KOF = 48 bis 57 mg 1 Dfl. à 50 mg bis 1 Dfl. à 50 mg + 1 Dfl. à 10 mg	2.605 bis 3.126 mg 52,1 x 1 Dfl. à 50 mg bis 52,1 x 1 Dfl. à 50 mg + 52,1 x 1 Dfl. à 10 mg
Teilpopulation d - nach Erstlinienbehandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie				
Docetaxel		17,4	75 mg/m ² KOF = 143 mg 2 Dfl. à 80 mg	2.784 mg 17,4 x 2 Dfl. à 80 mg
Pemetrexed		17,4	500 mg/m ² KOF = 950 mg 2 Dfl. à 500 mg	17.400 mg 17,4 x 2 Dfl. à 500 mg
Nivolumab		26,1	240 mg 2 Dfl. à 100 mg + 1 Dfl. à 40 mg	6.264 mg 26,1 x 2 Dfl. à 100 mg + 26,1 x 1 Dfl. à 40 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe*	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)**
Pembrolizumab		17,4 oder 8,7	200 mg oder 400 mg 2 Dfl. à 100 mg oder 4 Dfl. à 100 mg	3.480 mg 17,4 x 2 Dfl. à 100 mg oder 8,7 x 4 Dfl. à 100 mg
Atezolizumab		13,0 17,4 26,1	1.680 mg 2 Dfl. à 840 mg 1.200 mg 1 Dfl. à 1.200 mg 840 mg 1 Dfl. à 840 mg	21.840 mg 13,0 x 2 Dfl. à 840 mg 20.880 mg 17,4 x 1 Dfl. à 1.200 mg 21.924 mg 26,1 x 1 Dfl. à 840 mg
Nintedanib		348,0	400 mg 4 Tabletten à 100 mg	139.200 mg 348,0 x 4 Tabletten à 100 mg
+ Docetaxel		17,4	75 mg/m ² KOF = 143 mg 2 Dfl. à 80 mg	2.784 mg 17,4 x 2 Dfl. à 80 mg
Teilpopulation e - nach Erstlinienbehandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie				
Afatinib		365	40 mg 1 Tablette à 40 mg	14.600 mg 365 x 1 Tablette à 40 mg
Erlotinib		365	150 mg 1 Tablette à 150 mg	54.750 mg 365 x 1 Tablette à 150 mg
Pemetrexed		17,4	500 mg/m ² KOF = 950 mg 2 Dfl. à 500 mg	17.400 mg 17,4 x 2 Dfl. à 500 mg
Docetaxel		17,4	75 mg/m ² KOF = 143 mg 2 Dfl. à 80 mg	2.784 mg 17,4 x 2 Dfl. à 80 mg
Ramucirumab		17,4	10 mg/kg = 770 mg 1 Dfl. à 500 mg + 3 Dfl. à 100 mg	13.920 mg 17,4 x 1 Dfl. à 500 mg + 17,4 x 3 Dfl. à 100 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe*	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)**
+ Docetaxel		17,4	75 mg/m ² KOF = 143 mg 2 Dfl. à 80 mg	2.784 mg 17,4 x 2 Dfl. à 80 mg
Nintedanib		348,0	400 mg 4 Tabletten à 100 mg	139.200 mg 348,0 x 4 Tabletten à 100 mg
+ Docetaxel		17,4	75 mg/m ² KOF = 143 mg 2 Dfl. à 80 mg	2.784 mg 17,4 x 2 Dfl. à 80 mg
Teilpopulation f - nach zwei vorangegangenen Therapien				
Afatinib		365	40 mg 1 Tablette à 40 mg	14.600 mg 365 x 1 Tablette à 40 mg
Erlotinib		365	150 mg 1 Tablette à 150 mg	54.750 mg 365 x 1 Tablette à 150 mg
Pemetrexed		17,4	500 mg/m ² KOF = 950 mg 2 Dfl. à 500 mg	17.400 mg 17,4 x 2 Dfl. à 500 mg
Docetaxel		17,4	75 mg/m ² KOF = 143 mg 2 Dfl. à 80 mg	2.784 mg 17,4 x 2 Dfl. à 80 mg
Ramucirumab		17,4	10 mg/kg = 770 mg 1 Dfl. à 500 mg + 3 Dfl. à 100 mg	13.920 mg 17,4 x 1 Dfl. à 500 mg + 17,4 x 3 Dfl. à 100 mg
+ Docetaxel		17,4	75 mg/m ² KOF = 143 mg 2 Dfl. à 80 mg	2.784 mg 17,4 x 2 Dfl. à 80 mg
Nintedanib		348,0	400 mg 4 Tabletten à 100 mg	139.200 mg 348,0 x 4 Tabletten à 100 mg
+ Docetaxel		17,4	75 mg/m ² KOF = 143 mg 2 Dfl. à 80 mg	2.784 mg 17,4 x 2 Dfl. à 80 mg
Vinorelbin		52,1	25 bis 30 mg/m ² KOF = 48 bis 57 mg 1 Dfl. à 50 mg bis 1 Dfl. à 50 mg + 1 Dfl. à 10 mg	2.605 bis 3.126 mg 52,1 x 1 Dfl. à 50 mg bis 52,1 x 1 Dfl. à 50 mg + 52,1 x 1 Dfl. à 10 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe*	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)**
Pembrolizumab		17,4 oder 8,7	200 mg oder 400 mg 2 Dfl. à 100 mg oder 4 Dfl. à 100 mg	3.480 mg 17,4 x 2 Dfl. à 100 mg oder 8,7 x 4 Dfl. à 100 mg
Nivolumab		26,1	240 mg 2 Dfl. à 100 mg + 1 Dfl. à 40 mg	6.264 mg 26,1 x 2 Dfl. à 100 mg + 26,1 x 1 Dfl. à 40 mg
Atezolizumab		13,0 17,4 26,1	1.680 mg 2 Dfl. à 840 mg 1.200 mg 1 Dfl. à 1.200 mg 840 mg 1 Dfl. à 840 mg	21.840 mg 13,0 x 2 Dfl. à 840 mg 20.880 mg 17,4 x 1 Dfl. à 1.200 mg 21.924 mg 26,1 x 1 Dfl. à 840 mg
<p>*Die detaillierte Bezeichnung der entsprechenden Population bzw. Patientengruppe für das zu bewertende Arzneimittel sowie die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Abschnitt 3.1 sowie in Tabelle 3-1 zu finden.</p> <p>**gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes.</p> <p>Abkürzungen: Dfl: Durchstechflasche; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; KOF: Körperoberfläche; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: MET Exon 14 Skipping-Mutation; NSCLC: Non-small cell lung cancer; PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand) 1; TPS: Tumor Proportion Score.</p> <p>Quellen: 1–4, 6, 12, 14, 17–20, 23–26, 28</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Informationen in Tabelle 3-14 zum durchschnittlichen Jahresverbrauch pro Patient ergeben sich aus den eingesetzten Dosierungen der Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen gemäß der jeweiligen Fachinformationen [1–4, 6, 12, 14, 17–20, 23–26, 28].

Der Verbrauch von Wirkstoffen, deren Dosierung sich auf die Körperoberfläche (KOF) bezieht, wurde anhand der Du-Bois-Formel für die erwachsene deutsche Bevölkerung wie folgt ermittelt [5]:

$$\text{KOF [m}^2\text{]} = (\text{Körpergewicht}^{0,425} \text{ [kg]} * \text{Körpergröße}^{0,725} \text{ [cm]} * 71,84 \text{ [m}^2\text{/kg * cm]}) / 10.000.$$

Laut Mikrozensus 2017 beträgt das über alle Altersgruppen ab 18 Jahren gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland 77 kg und die durchschnittliche Größe 1,72 m². Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,9 m² [27].

Mögliche Darreichungsformen wurden der Lauer-Taxe entnommen. Für den Verbrauch pro Gabe wurde die zweckmäßigste und wirtschaftlichste Kombination gewählt.

Bei intravenösen Behandlungen wurden ganze Durchstechflaschen berechnet. Somit ist der Verwurf im Verbrauch pro Gabe und im Jahresverbrauch enthalten. Bei oralen Darreichungsformen wurden die Kosten für die Zahl der tatsächlich benötigten Tabletten basierend auf dem Preis der wirtschaftlichsten Packung berechnet [16].

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Capmatinib	Capmatinib; PZN 17614516; 200 mg; 10.540,69 € 120 Filmtabletten	9.940,23 € (1,77 €; 598,69 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Capmatinib		
Teilpopulation c – nach Erstlinienbehandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>		
Cisplatin	Cisplatin; PZN 00368668; 10 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	17,49 € 15,42 € (1,77 €; 0,30 €)
	Cisplatin; PZN 03736227; 50 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	47,70 € 41,32 € (1,77 €; 4,61 €)
	Cisplatin; PZN 00370955; 100 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	76,55 € 71,68 € (1,77 €; 3,10 €)
+ Vinorelbin	Vinorelbin; PZN 10837615; 50 mg; 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung	1.424,53 € 1.355,69 € (1,77 €; 67,07 €)
	Vinorelbin; PZN 10837590; 10 mg; 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung	293,98 € 278,79 € (1,77 €; 13,42 €)
+ Gemcitabin	Gemcitabin; PZN 03068501; 2000 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	194,20 € 183,75 € (1,77 €; 8,68 €)
	Gemcitabin; PZN 03068470; 200 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	28,81 € 26,21 € (1,77 €; 0,83 €)
+ Docetaxel	Docetaxel; PZN 11354190; 80 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	415,86 € 394,89 € (1,77 €; 19,20 €)
+ Paclitaxel	Paclitaxel; PZN 15383165; 100 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	289,43 € 274,46 € (1,77 €; 13,20 €)
	Paclitaxel; PZN 6443715; 150 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mg	450,83 € 428,2 € (1,77 €; 20,86 €)
+ Pemetrexed	Pemetrexed; PZN 16836485; 500 mg; 1 Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	266,85 € 252,95 € (1,77 €; 12,13 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>		
Carboplatin	Carboplatin; PZN 09492418; 450 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mg	228,21 € 216,15 € (1,77 €; 10,29 €)
	Carboplatin; PZN 00877370; 50 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mg	34,62 € 31,74 € (1,77 €; 1,11 €)
+ Vinorelbin	Vinorelbin; PZN 10837615; 50 mg; 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung	1.424,53 € 1.355,69 € (1,77 €; 67,07 €)
	Vinorelbin; PZN 10837590; 10 mg; 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung	293,98 € 278,79 € (1,77 €; 13,42 €)
+ Gemcitabin	Gemcitabin; PZN 03068501; 2000 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	194,20 € 183,75 € (1,77 €; 8,68 €)
	Gemcitabin; PZN 03068470; 200 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	28,81 € 26,21 € (1,77 €; 0,83 €)
+ Docetaxel	Docetaxel; PZN 11354190; 80 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	415,86 € 394,89 € (1,77 €; 19,20 €)
+ Paclitaxel	Paclitaxel; PZN 15383165; 100 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	289,43 € 274,46 € (1,77 €; 13,20 €)
	Paclitaxel; PZN 6443715; 150 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mg	450,83 € 428,2 € (1,77 €; 20,86 €)
+ Pemetrexed	Pemetrexed; PZN 16836485; 500 mg; 1 Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	266,85 € 252,95 € (1,77 €; 12,13 €)
+ nab-Paclitaxel	nab-Paclitaxel; PZN 00672656; 100 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mg	429,33 € 374,65 € (1,77 €; 52,91 €)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Monotherapien</i>		
Gemcitabin	Gemcitabin; PZN 03068501; 2000 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	194,20 € 183,75 € (1,77 €; 8,68 €)
Vinorelbin	Vinorelbin; PZN 10837615; 50 mg; 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung	1.424,53 € 1.355,69 € (1,77 €; 67,07 €)
	Vinorelbin; PZN 10837590; 10 mg; 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung	293,98 € 278,79 € (1,77 €; 13,42 €)
Teilpopulation d – nach Erstlinienbehandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie		
Docetaxel	Docetaxel; PZN 11354190; 80 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	415,86 € 394,89 € (1,77 €; 19,20 €)
Pemetrexed	Pemetrexed; PZN 16836485; 500 mg; 1 Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	266,85 € 252,95 € (1,77 €; 12,13 €)
Nivolumab	Nivolumab; PZN 11024601; 40 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	523,35 € 493,23 € (1,77 €; 28,35 €)
	Nivolumab; PZN 11024618; 100 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1.291,47 € 1.218,82 € (1,77 €; 70,88 €)
Pembrolizumab	Pembrolizumab; PZN 10749897; 100 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3.037,30 € 2.865,36 € (1,77 €; 170,17 €)
Atezolizumab	Atezolizumab; PZN 11306050; 1200 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	4.151,65 € 3.916,07 € (1,77 €; 233,81 €)
	Atezolizumab; PZN 14239957; 840 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.923,44 € 2.758,00 € (1,77 €; 163,67 €)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Nintedanib	Nintedanib; PZN 14323391; 100 mg; 120 Weichkapseln	2.761,26 € 2.759,49 € (1,77 €; 0,00 €)
+ Docetaxel	Docetaxel; PZN 11354190; 80 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	415,86 € 394,89 € (1,77 €; 19,20 €)
Teilpopulation e – nach Erstlinienbehandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie		
Afatinib	Afatinib; PZN 02484367; 40 mg; 28 Tabletten	2.515,23 € 2.373,11 € (1,77 €; 140,35 €)
Erlotinib	Erlotinib; PZN 16163968; 150 mg; 30 Tabletten	880,24 € ¹ 809,74 € (1,77 €; 68,73 €)
Pemetrexed	Pemetrexed; PZN 16836485; 500 mg; 1 Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	266,85 € 252,95 € (1,77 €; 12,13 €)
Docetaxel	Docetaxel; PZN 11354190; 80 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	415,86 € 394,89 € (1,77 €; 19,20 €)
Ramucirumab	Ramucirumab; PZN 10852282; 100 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	441,14 € 415,57 € (1,77 €; 23,80 €)
	Ramucirumab; PZN 10852299; 500 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.141,31 € 2.020,54 € (1,77 €; 119,00 €)
+ Docetaxel	Docetaxel; PZN 11354190; 80 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	415,86 € 394,89 € (1,77 €; 19,20 €)
Nintedanib	Nintedanib; PZN 14323391; 100 mg; 120 Weichkapseln	2.761,26 € 2.759,49 € (1,77 €; 0,00 €)
+ Docetaxel	Docetaxel; PZN 11354190; 80 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	415,86 € 394,89 € (1,77 €; 19,20 €)
Teilpopulation f – nach zwei vorangegangenen Therapien		
Afatinib	Afatinib; PZN 02484367; 40 mg; 28 Tabletten	2.515,23 € 2.373,11 € (1,77 €; 140,35 €)
Erlotinib	Erlotinib; PZN 16163968; 150 mg; 30 Tabletten	880,24 € ¹ 809,74 € (1,77 €; 68,73 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Pemetrexed	Pemetrexed; PZN 16836485; 500 mg; 1 Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	266,85 € 252,95 € (1,77 €; 12,13 €)
Docetaxel	Docetaxel; PZN 11354190; 80 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	415,86 € 394,89 € (1,77 €; 19,20 €)
Ramucirumab	Ramucirumab; PZN 10852282; 100 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	441,14 € 415,57 € (1,77 €; 23,80 €)
	Ramucirumab; PZN 10852299; 500 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.141,31 € 2.020,54 € (1,77 €; 119,00 €)
+ Docetaxel	Docetaxel; PZN 11354190; 80 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	415,86 € 394,89 € (1,77 €; 19,20 €)
Nintedanib	Nintedanib; PZN 14323391; 100 mg; 120 Weichkapseln	2.761,26 € 2.759,49 € (1,77 €; 0,00 €)
+ Docetaxel	Docetaxel; PZN 11354190; 80 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	415,86 € 394,89 € (1,77 €; 19,20 €)
Vinorelbin	Vinorelbin; PZN 10837615; 50 mg; 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung	1.424,53 € 1.355,69 € (1,77 €; 67,07 €)
	Vinorelbin; PZN 10837590; 10 mg; 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung	293,98 € 278,79 € (1,77 €; 13,42 €)
Pembrolizumab	Pembrolizumab; PZN 10749897; 100 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3.037,30 € 2.865,36 € (1,77 €; 170,17 €)
Nivolumab	Nivolumab; PZN 11024601; 40 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	523,35 € 493,23 € (1,77 €; 28,35 €)
	Nivolumab; PZN 11024618; 100 mg; 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1.291,47 € 1.218,82 € (1,77 €; 70,88 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Atezolizumab	Atezolizumab; PZN 11306050; 1200 mg; 4.151,65 € 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3.916,07 € (1,77 €; 233,81 €)
	Atezolizumab; PZN 14239957; 840 mg; 2.923,44 € 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.758,00 € (1,77 €; 163,67 €)
<p>¹Festbetrag</p> <p>Für die Berechnung des GKV-Preises wurde ein Apothekenabschlag von jeweils 1,77 € gemäß § 130 Abs. 1 SGB V sowie Herstellerrabatte nach § 78 Abs. 3a AMG in Verbindung mit § 130 b SGB V abgezogen.</p> <p>Abkürzungen: Abs: Absatz; AMG: Arzneimittelgesetz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand) 1; PZN: Pharmazentralnummer; SGB Sozialgesetzbuch.</p> <p>Lauer-Steuer, Stand 01.06.2022</p> <p>Quelle: 16</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-15 sind die aktuellen Apothekenabgabepreise pro Packung inklusive dem aktuell gültigen Mehrwertsteuersatz von 19 % gemäß Lauer-Steuer mit Stand vom 01.06.2022 angegeben. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem günstigsten Preis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gewählt.

Zur Ermittlung der Kosten wurden folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Die Berechnungen der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte sind im Detail der zugrundeliegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen [16].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population*	Bezeichnung der Zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Capmatinib		keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Capmatinib in der Erstlinientherapie				
Teilpopulation c - nach Erstlinienbehandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper				

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population*	Bezeichnung der Zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 L bis 4,5 L / Tag	1 x pro Zyklus	17,4
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g / Tag	1 x pro Zyklus	17,4
		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	17,4
		Ambulante Betreuung 6h	1 x pro Zyklus	17,4
+ Vinorelbin		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	2 x pro Zyklus	34,8
+ Gemcitabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	2 x pro Zyklus	34,8
+ Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	17,4
+ Paclitaxel		Dexamethason 2 x 20 mg / Tag	1 x pro Zyklus	17,4
		Dimetindenmaleat 1 mg/10 kg KG / Tag	1 x pro Zyklus	17,4
		Cimetidin 300 mg / Tag	1 x pro Zyklus	17,4
		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	17,4
+ Pemetrexed		Dexamethason 2 x 4 mg / Tag	3 x pro Zyklus	52,2
		Vitamin B12 Injektion 1.000 µg / Tag	alle 3 Zyklen	5,8
		Folsäure 350 - 1.000 µg / Tag	1 x täglich	365
		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	17,4
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	17,4
+ Vinorelbin		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	2 x pro Zyklus	34,8
+ Gemcitabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	2 x pro Zyklus	34,8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population*	Bezeichnung der Zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
+ Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	17,4
+ Paclitaxel		Dexamethason 2 x 20 mg / Tag	1 x pro Zyklus	17,4
		Dimetindenmaleat 1 mg/10 kg KG / Tag	1 x pro Zyklus	17,4
		Cimetidin 300 mg / Tag	1 x pro Zyklus	17,4
		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	17,4
+ Pemetrexed		Dexamethason 2 x 4 mg / Tag	3 x pro Zyklus	52,2
		Vitamin B12 Injektion 1.000 µg / Tag	alle 3 Zyklen	5,8
		Folsäure 350 - 1.000 µg / Tag	1 x täglich	365
		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	17,4
+ nab-Paclitaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	3 x pro Zyklus	52,2
<i>Monotherapien</i>				
Gemcitabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	3 x pro Zyklus	39
Vinorelbin		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	52,1
Teilpopulation d - nach Erstlinienbehandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie				
Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	17,4
Pemetrexed		Dexamethason 2 x 4 mg / Tag	3 x pro Zyklus	52,2
		Vitamin B12 Injektion 1.000 µg / Tag	alle 3 Zyklen	5,8
		Folsäure 350 - 1.000 µg / Tag	1 x täglich	365
		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	17,4
Nivolumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion	1 x pro Zyklus	26,1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population*	Bezeichnung der Zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Pembrolizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion	1 x pro Zyklus	8,7 oder 17,4
Atezolizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion	1 x pro Zyklus	13,0 bis 26,1
Nintedanib		keine		
+ Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	17,4
Teilpopulation e - nach Erstlinienbehandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie				
Afatinib		keine	keine	keine
Erlotinib		keine	keine	keine
Pemetrexed		Dexamethason 2 x 4 mg / Tag Vitamin B12 Injektion 1.000 µg / Tag Folsäure 350 - 1.000 µg / Tag Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	3 x pro Zyklus alle 3 Zyklen 1 x täglich 1 x pro Zyklus	52,2 5,8 365 17,4
Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	17,4
Ramucirumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion	1 x pro Zyklus	17,4
+ Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	17,4
Nintedanib		keine	keine	keine
+ Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	17,4
Teilpopulation f - nach zwei vorangegangenen Therapien				
Afatinib		keine	keine	keine
Erlotinib		keine	keine	keine

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population*	Bezeichnung der Zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Pemetrexed		Dexamethason 2 x 4 mg / Tag Vitamin B12 Injektion 1.000 µg / Tag Folsäure 350 - 1.000 µg / Tag Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	3 x pro Zyklus alle 3 Zyklen 1 x täglich 1 x pro Zyklus	52,2 5,8 365 17,4
Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	17,4
Ramucirumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion	1 x pro Zyklus	17,4
+ Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	17,4
Nintedanib		keine	keine	keine
+ Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	17,4
Vinorelbin		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	52,1
Pembrolizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion	1 x pro Zyklus	8,7 oder 17,4
Nivolumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion	1 x pro Zyklus	26,1
Atezolizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion	1 x pro Zyklus	13,0 bis 26,1
<p>*Die detaillierte Bezeichnung der entsprechenden Population bzw. Patientengruppe für das zu bewertende Arzneimittel sowie die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Abschnitt 3.1 sowie in Tabelle 3-1 zu finden.</p> <p>Abkürzungen: Dfl: Durchstechflasche; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; KOF: Körperoberfläche; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: MET Exon 14 Skipping-Mutation; NSCLC: Non-small cell lung cancer; PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand) 1; TPS: Tumor Proportion Score.</p> <p>Quellen: 1–4, 6, 12, 14, 17–20, 23–26, 28</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-16 angegebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen. [1–4, 6, 12, 14, 17–20, 23–26, 28]. Berücksichtigt werden direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehende Kosten, sofern regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder sonstiger Leistungen bestehen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Die Art und die Anzahl der zusätzlichen notwendigen Leistungen pro Gabe einer jeweiligen Therapie ist unabhängig davon, ob der Wirkstoff als Monotherapie oder als Kombinationstherapie gegeben wird. Das heißt, in der Kombination wird davon ausgegangen, dass die einzelnen Wirkstoffe sukzessive/parallel administriert werden. Somit entsprechen die zusätzlich notwendigen Leistungen einer Kombinationstherapie der Summe der Leistungen der einzelnen Therapien.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel Capmatinib

Die Feststellung des Mutationsstatus stellt eine generelle Voraussetzung für die Einleitung einer Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC dar. Entsprechend der deutschen Leitlinien soll vor Einleitung einer medikamentösen Therapie eine molekulopathologische Diagnostik hinsichtlich aller therapeutisch relevanter Mutationen durchgeführt werden [9, 11].

Der Nachweis der vorliegenden Mutation ist somit als Routineuntersuchung vor Beginn jedweder Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC anzusehen, die dafür zusätzlich notwendigen GKV-Kosten werden nicht zur Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Cisplatin

Gemäß Fachinformation ist bei allen Cisplatin-Kombinationstherapien eine angemessene Hydrierung und eine forcierte Diurese ab einer Dosierung von über 60 mg/m² Körperoberfläche erforderlich [28]. Vor und nach der Anwendung von Cisplatin ist daher eine Hydrierung mit 3 bis 4,5 L einer physiologischen 0,9 %-Natriumchloridlösung und eine forcierte Diurese mittels intravenöser Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung) obligat. Die Behandlung mit einer Mannitol- bzw. Natriumchlorid-Lösung ist pro Zyklus erforderlich. Damit ergeben sich für die Anwendung von Cisplatin pro Patient pro Jahr 17,4 Gaben einer Mannitol- sowie einer Natriumchlorid-Infusionslösung als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Zudem sind Kosten für eine ambulante Betreuung nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) für eine Dauer von mehr als 6 Stunden anzusetzen (EBM 01512).

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Paclitaxel

Gemäß Fachinformation muss bei der Anwendung von Paclitaxel bei allen Patienten eine Begleitmedikation mit Kortikosteroiden (z.B. Dexamethason), einem H₁-Antihistaminikum und einem H₂-Rezeptor-Antagonisten erfolgen [19]. Dexamethason wird bei oraler Gabe mit einer Dosierung von zweimal 20 mg pro Tag verabreicht. Neben Dexamethason ist die begleitende Medikation mit Diphenhydramin 50 mg i.v. oder einem vergleichbaren Antihistaminikum erforderlich. Das Antihistaminikum Dimetindenmaleat wird in einer Dosierung von 1 mg pro 10 kg Körpergewicht verabreicht [7]. Für einen Standardpatienten mit 77,0 kg ergibt sich somit ein Verbrauch von 7,7 mg pro Gabe. Das entspricht zwei Ampullen mit je 4 mg Dimetindenmaleat pro Gabe. Darüber hinaus erfolgt die Medikation mit einem H₂-Rezeptor-Antagonisten, mit beispielsweise 300 mg Cimetidin i.v. Die einzige aktuell verfügbare Injektionsformulierung ist Cimetidin 200 mg/2 ml von Ratiopharm. Davon werden zwei Ampullen benötigt, um die erforderliche Dosierung von 300 mg Cimetidin pro Gabe zu ermöglichen [22]. Damit ergeben sich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Paclitaxel pro Jahr pro Patient 17,4 Gaben mit jeweils einem Kortikosteroid, einem H₁-Antihistaminikum und einem H₂-Rezeptor-Antagonist in der entsprechenden Dosierung.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Pemetrexed

Gemäß Fachinformation muss bei der Therapie mit Pemetrexed zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden. Das Kortikosteroid muss einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entsprechen [12]. Daraus resultieren pro Zyklus drei Behandlungstage je zweimal 4 mg Dexamethason. Zusätzliche müssen Patienten, die mit Pemetrexed behandelt werden, täglich orale Gaben von Folsäure (350 bis 1.000 µg) und eine intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus erhalten [12]. Die begleitende Behandlung mit Folsäure erfolgt kontinuierlich einmal am Tag. Die handelsübliche Wirkstoffmenge für apothekenpflichtige Folsäurepräparate ist 400 µg bzw. 0,4 mg pro Tablette. Für die Berechnung der Kosten wird deshalb mit einer Spanne von 400 µg bis 800 µg pro Tag gerechnet, was 1 bis 2 Tabletten pro Gabe entspricht. Vitamin B12 ist vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Zyklus anzuwenden. Zusammenfassend ergeben sich bei der Anwendung von Pemetrexed pro Jahr pro Patient 52,2 Behandlungen mit einem Corticosteroid, 5,8 Injektionen Vitamin B12 sowie 365 Gaben Folsäure als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Eine detaillierte Darstellung der Anzahl zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Patient pro Jahr sind der zugrundeliegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen [16].

Sonstige GKV-Leistungen

Neben den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden sonstige GKV-Leistungen bei der Berechnung der Therapiekosten berücksichtigt. Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatika-haltigen parenteralen

Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertige Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertige Einheit an. Die Höhe der Zuschläge zur Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern / Zytostatika wurden der Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe entnommen (Stand 1.12.2020).

Eine detaillierte Darstellung der sonstigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation sowie die Berechnung der damit einhergehenden Zusatzkosten pro Patient pro Jahr ist sowohl für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien der zugrundeliegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen [16].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zusätzlich notwendige Maßnahmen - Cisplatin	
Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 L	9,78 €
Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 4,5 L	15,13 €
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g / Tag	9,11 €
Ambulante Betreuung 6 h (EBM 01512)	146,35 €
Zusätzlich notwendige Maßnahmen – Paclitaxel	
Dexamethason 2 x 20 mg / Tag	4,68 €
Cimetidin 300 mg / Tag (2 x 200 mg / Tag)	3,52 €
Dimetindenmaleat 1 mg / 10 kg KG / Tag (2 Ampullen / Tag)	6,08 €
Zusätzlich notwendige Maßnahmen – Pemetrexed	
Dexamethason 2 x 4 mg / Tag	1,56 €
Folsäure 350 – 1.000 µg / Tag (400 – 800 µg / Tag)	0,13 € bis 0,26 €
Vitamin B12 Injektion 1.000 µg / Tag	0,67 €
Sonstige GKV-Leistungen	

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	71,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	81,00 €
Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; Inf.-Lsg.: Infusionslösung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KG: Körpergewicht. Lauer-Taxe, Stand 01.06.2022 Quelle: 16	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-17 angegebenen Kosten für Begleitmedikationen wurden der Lauer-Taxe (Stand 01.06.2022) entnommen. Es wurde jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste Darreichungsform pro Gabe gewählt. Alle Berechnungen zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte entsprechen der Vorgehensweise zur Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abschnitt 3.3.3 und sind im Detail der Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen [16].

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population*	Bezeichnung der Zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Capmatinib		keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Capmatinib				
Teilpopulation c - nach Erstlinienbehandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper				
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 L bis 4,5 L / Tag	1 x pro Zyklus	170,17 € bis 263,26 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g / Tag	1 x pro Zyklus	158,51 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	1.409,40 €
		Ambulante Betreuung 6h	1 x pro Zyklus	2.546,49 €
+ Vinorelbin		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	2 x pro Zyklus	2.818,80 €
+ Gemcitabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	2 x pro Zyklus	2.818,80 €
+ Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	1.409,40 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population*	Bezeichnung der Zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
+ Paclitaxel		Dexamethason 2 x 20 mg / Tag Dimetindenmaleat 1 mg / 10 kg KG / Tag (2 Ampullen / Tag) Cimetidin 300 mg / Tag (2 x 200 mg / Tag) Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus	81,43 € 105,79 € 61,25 € 1.409,40 €
+ Pemetrexed		Dexamethason 2 x 4 mg / Tag Vitamin B12 Injektion 1.000 µg / Tag Folsäure 350 - 1.000 µg / Tag (400 - 800 µg / Tag) Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	3 x pro Zyklus alle 3 Zyklen 1 x täglich 1 x pro Zyklus	81,43 € 3,89 € 47,45 € bis 94,90 € 1.409,40 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	1.409,40 €
+ Vinorelbin		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	2 x pro Zyklus	2.818,80 €
+ Gemcitabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	2 x pro Zyklus	2.818,80 €
+ Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	1.409,40 €
+ Paclitaxel		Dexamethason 2 x 20 mg / Tag Dimetindenmaleat 1 mg / 10 kg KG / Tag (2 Ampullen / Tag) Cimetidin 300 mg / Tag (2 x 200 mg / Tag) Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus	81,43 € 105,79 € 61,25 € 1.409,40 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population*	Bezeichnung der Zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
+ Pemetrexed		Dexamethason 2 x 4 mg / Tag Vitamin B12 Injektion 1.000 µg / Tag Folsäure 350 - 1.000 µg / Tag (400 - 800 µg / Tag) Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	3 x pro Zyklus alle 3 Zyklen 1 x täglich 1 x pro Zyklus	81,43 € 3,89 € 47,45 € bis 94,90 € 1.409,40 €
+ nab-Paclitaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	3 x pro Zyklus	4.228,20 €
<i>Monotherapien</i>				
Gemcitabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	3 x pro Zyklus	3.159,00 €
Vinorelbin		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	4.220,10 €
Teilpopulation d - nach Erstlinienbehandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie				
Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	1.409,40 €
Pemetrexed		Dexamethason 2 x 4 mg / Tag Vitamin B12 Injektion 1.000 µg / Tag Folsäure 350 - 1.000 µg / Tag (400 - 800 µg / Tag) Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	3 x pro Zyklus alle 3 Zyklen 1 x täglich 1 x pro Zyklus	81,43 € 3,89 € 47,45 € bis 94,90 € 1.409,40 €
Nivolumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Zyklus	1.853,10 €
Pembrolizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Zyklus	617,70 € oder 1.235,40 €
Atezolizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Zyklus	923,00 € bis 1.853,10 €
Nintedanib		keine		
+ Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	1.409,40 €
Teilpopulation e - nach Erstlinienbehandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie				
Afatinib		keine	keine	keine

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population*	Bezeichnung der Zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Erlotinib		keine	keine	keine
Pemetrexed		Dexamethason 2 x 4 mg / Tag Vitamin B12 Injektion 1.000 µg / Tag Folsäure 350 - 1.000 µg / Tag (400 - 800 µg / Tag) Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	3 x pro Zyklus alle 3 Zyklen 1 x täglich 1 x pro Zyklus	81,43 € 3,89 € 47,45 € bis 94,90 € 1.409,40 €
Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	1.409,40 €
Ramucirumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Zyklus	1.235,40 €
+ Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	1.409,40 €
Nintedanib		keine	keine	keine
+ Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	1.409,40 €
Teilpopulation f - nach zwei vorangegangenen Therapien				
Afatinib		keine	keine	keine
Erlotinib		keine	keine	keine
Pemetrexed		Dexamethason 2 x 4 mg / Tag Vitamin B12 Injektion 1.000 µg / Tag Folsäure 350 - 1.000 µg / Tag (400 - 800 µg / Tag) Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	3 x pro Zyklus alle 3 Zyklen 1 x täglich 1 x pro Zyklus	81,43 € 3,89 € 47,45 € bis 94,90 € 1.409,40 €
Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	1.409,40 €
Ramucirumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Zyklus	1.235,40 €
Nintedanib		keine	keine	keine
Vinorelbin		Herstellung einer zytostatikahaltigen Infusionslösung	1 x pro Zyklus	4.220,10 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population*	Bezeichnung der Zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Pembrolizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Zyklus	617,70 € oder 1.235,40 €
Nivolumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Zyklus	1.853,10 €
Atezolizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Zyklus	923,00 € bis 1.853,10 €

*Die detaillierte Bezeichnung der entsprechenden Population bzw. Patientengruppe für das zu bewertende Arzneimittel sowie die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Abschnitt 3.1 sowie in Tabelle 3-1 zu finden.

Abkürzungen: Dfl: Durchstechflasche; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; KOF: Körperoberfläche; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: MET Exon 14 Skipping-Mutation; NSCLC: Non-small cell lung cancer; PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand) 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Quellen: 1–4, 6, 12, 14, 17–20, 23–26, 28

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe*	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe*	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Capmatinib		120.939,47 €	0,00 €	0,00 €	120.939,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Capmatinib					
Teilpopulation c - nach Erstlinienbehandlung mit einem PD-(L)-Antikörper					
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					
Cisplatin		1.966,20 € bis 2.494,46 €	2.875,18 € bis 2.968,27 €	1.409,40 €	6.250,78 € bis 6.872,13 €
Vinorelbin		4.717,80 € bis 5.687,99 €	0,00 €	2.818,80 €	7.536,60 € bis 8.506,79 €
Cisplatin + Vinorelbin		6.684,00 € bis 8.182,45 €	2.875,18 € bis 2.968,27 €	4.228,20 €	13.787,38 € bis 15.378,92 €
Cisplatin		1.966,20 € bis 2.494,46 €	2.875,18 € bis 2.968,27 €	1.409,40 €	6.250,78 € bis 6.872,13 €
Gemcitabin		8.218,72 €	0,00 €	2.818,80 €	11.037,52 €
Cisplatin + Gemcitabin		10.184,92 € bis 10.713,18 €	2.875,18 € bis 2.968,27 €	4.228,20 €	17.288,29 € bis 17.909,65 €
Cisplatin		1.966,20 €	2.875,18 € bis 2.968,27 €	1.409,40 €	6.250,78 € bis 6.343,87 €
Docetaxel		13.742,17 €	0,00 €	1.409,40 €	15.151,57 €
Cisplatin + Docetaxel		15.708,37 €	2.875,18 € bis 2.968,27 €	2.818,80 €	21.402,35 € bis 21.495,44 €
Cisplatin		2.234,51 €	2.875,18 € bis 2.968,27 €	1.409,40 €	6.519,08 € bis 6.612,17 €
Paclitaxel		17.001,89 €	248,47 €	1.409,40 €	18.659,76 €
Cisplatin + Paclitaxel		19.236,40 €	3.123,65 € bis 3.216,74 €	2.818,80 €	25.178,84 € bis 25.271,93 €
Cisplatin		1.966,20 €	2.875,18 € bis 2.968,27 €	1.409,40 €	6.250,78 € bis 6.343,87 €
Pemetrexed		8.802,66 €	132,77 € bis 180,22 €	1.409,40 €	10.344,83 € bis 10.392,28 €
Cisplatin + Pemetrexed		10.768,86 €	3.007,94 € bis 3.148,48 €	2.818,80 €	16.595,60 € bis 16.736,14 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin		8.074,30 €	0,00 €	1.409,40 €	9.483,70 €
Vinorelbin		4.717,80 € bis 5.687,99 €	0,00 €	2.818,80 €	7.536,60 € bis 8.506,79 €
Carboplatin + Vinorelbin		12.792,10 € bis 13.762,29 €	0,00 €	4.228,20 €	17.020,30 € bis 17.990,49 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe*	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Carboplatin		8.074,30 €	0,00 €	1.409,40 €	9.483,70 €
Gemcitabin		8.218,72 €	0,00 €	2.818,80 €	11.037,52 €
Carboplatin + Gemcitabin		16.293,01 €	0,00 €	4.228,20 €	20.521,21 €
Carboplatin		8.074,30 €	0,00 €	1.409,40 €	9.483,70 €
Docetaxel		13.742,17 €	0,00 €	1.409,40 €	15.151,57 €
Carboplatin + Docetaxel		21.816,47 €	0,00 €	2.818,80 €	24.635,27 €
Carboplatin		8.074,30 €	0,00 €	1.409,40 €	9.483,70 €
Paclitaxel		17.001,89 €	248,47 €	1.409,40 €	18.659,76 €
Carboplatin + Paclitaxel		25.076,18 €	248,47 €	2.818,80 €	28.143,46 €
Carboplatin		8.074,30 €	0,00 €	1.409,40 €	9.483,70 €
Pemetrexed		8.802,66 €	132,77 € bis 180,22 €	1.409,40 €	10.344,83 € bis 10.392,28 €
Carboplatin + Pemetrexed		16.876,96 €	132,77 € bis 180,22 €	2.818,80 €	19.828,52 € bis 19.875,97 €
Carboplatin		8.074,30 €	0,00 €	1.409,40 €	9.483,70 €
nab-Paclitaxel		39.113,46 €	0,00 €	4.228,20 €	43.341,66 €
Carboplatin + nab-Paclitaxel		47.187,76 €	0,00 €	5.637,60 €	52.825,36 €
<i>Monotherapien</i>					
Gemcitabin		7.166,25 €	0,00 €	3.159,00 €	10.325,25 €
Vinorelbin		7.063,14 € bis 8.515,64 €	0,00 €	4.220,10 €	11.283,24 € bis 12.735,74 €
Teilpopulation d - nach Erstlinienbehandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie					
Docetaxel		13.742,17 €	0,00 €	1.409,40 €	15.151,57 €
Pemetrexed		8.802,66 €	132,77 € bis 180,22 €	1.409,40 €	10.344,83 € bis 10.392,28 €
Nivolumab		76.495,71 €	0,00 €	1.853,10 €	78.348,81 €
Pembrolizumab		99.714,53 €	0,00 €	617,70 € bis 1.235,40 €	100.332,23 € bis 100.949,93 €
Atezolizumab		68.139,62 € bis 71.983,80 €	0,00 €	923,00 € bis 1.853,10 €	69.062,62 € bis 73.836,90 €
Nintedanib		32.010,08 €	0,00 €	0,00 €	32.010,08 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe*	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Docetaxel		13.742,17 €	0,00 €	1.409,40 €	15.151,57 €
Nintedanib + Docetaxel		45.752,26 €	0,00 €	1.409,40 €	47.161,66 €
Teilpopulation e - nach Erstlinienbehandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie					
Afatinib		30.935,18 €	0,00 €	0,00 €	30.935,18 €
Erlotinib		9.851,84 €	0,00 €	0,00 €	9.851,84 €
Pemetrexed		8.802,66 €	132,77 € bis 180,22 €	1.409,40 €	10.344,83 € bis 10.392,28 €
Docetaxel		13.742,17 €	0,00 €	1.409,40 €	15.151,57 €
Ramucirumab		56.850,15 €	0,00 €	1.235,40 €	58.085,55 €
Docetaxel		13.742,17 €	0,00 €	1.409,40 €	15.151,57 €
Ramucirumab + Docetaxel		70.592,32 €	0,00 €	2.644,80 €	73.237,12 €
Nintedanib		32.010,08 €	0,00 €	0,00 €	32.010,08 €
Docetaxel		13.742,17 €	0,00 €	1.409,40 €	15.151,57 €
Nintedanib + Docetaxel		45.752,26 €	0,00 €	1.409,40 €	47.161,66 €
Teilpopulation f - nach zwei vorangegangenen Therapien					
Afatinib		30.935,18 €	0,00 €	0,00 €	30.935,18 €
Erlotinib		9.851,84 €	0,00 €	0,00 €	9.851,84 €
Pemetrexed		8.802,66 €	132,77 € bis 180,22 €	1.409,40 €	10.344,83 € bis 10.392,28 €
Docetaxel		13.742,17 €	0,00 €	1.409,40 €	15.151,57 €
Ramucirumab		56.850,15 €	0,00 €	1.235,40 €	58.085,55 €
Docetaxel		13.742,17 €	0,00 €	1.409,40 €	15.151,57 €
Ramucirumab + Docetaxel		70.592,32 €	0,00 €	2.644,80 €	73.237,12 €
Nintedanib		32.010,08 €	0,00 €	0,00 €	32.010,08 €
Docetaxel		13.742,17 €	0,00 €	1.409,40 €	15.151,57 €
Nintedanib + Docetaxel		45.752,26 €	0,00 €	1.409,40 €	47.161,66 €
Vinorelbin		7.063,14 € bis 8.515,64 €	0,00 €	4.220,10 €	11.283,24 € bis 12.735,74 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe*	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Pembrolizumab		99.714,53 €	0,00 €	617,70 € bis 1.235,40 €	100.332,23 € bis 100.949,93 €
Nivolumab		76.495,71 €	0,00 €	1.853,10 €	78.348,81 €
Atezolizumab		68.139,62 € bis 71.983,80 €	0,00 €	923,00 € bis 1.853,10 €	69.062,62 € bis 73.836,90 €

*Die detaillierte Bezeichnung der entsprechenden Population bzw. Patientengruppe für das zu bewertende Arzneimittel sowie die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Abschnitt 3.1 sowie in Tabelle 3-1 zu finden.

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-Lsg: Infusionslösung; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: MET Exon 14 Skipping-Mutation; NSCLC: Non-small cell lung cancer; PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand) 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Quellen: 16

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer METex14-Skipping-Mutation ist in der Regel keine Heilung mehr möglich, die Behandlung erfolgt palliativ. Die Patienten im Anwendungsgebiet benötigen nach einer Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platinbasierter Chemotherapie eine weitere systemische Therapie. Bei Vorliegen einer onkogenen Treibermutation ist generell eine molekular stratifizierte Therapie zu bevorzugen [9, 11, 15, 21]. Für Patienten mit einer METex14-Skipping-Mutation wird in der internationalen Leitlinie des NCCN die Behandlung mit einem hochspezifischen MET-Inhibitor empfohlen (Kategorie 2A) und auch in der Leitlinie der DGHO wird diese Option genannt [9, 15].

Nach Versagen der palliativen Erstlinientherapie sind die Therapiemöglichkeiten limitiert. Eine Wiederbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor wird in der Zweitlinientherapie nicht empfohlen, da deren Wirksamkeit, wenn ein Checkpoint-Inhibitor schon in einer früheren Therapiephase eingesetzt wurde, unklar ist [9, 15]. Alternativ kommt die Behandlung mit Docetaxel als Monotherapie oder in Kombination mit Nintedanib oder Ramucirumab sowie unabhängig vom EGFR-Status Afatinib oder Erlotinib infrage. Die Wirksamkeit der entsprechenden Therapiemöglichkeiten für NSCLC Patienten ist allerdings insbesondere für NSCLC Patienten mit *MET*ex14-Skipping-Mutation sehr begrenzt und nur unzureichend untersucht, die Ansprechraten sind nur gering. (siehe Abschnitt 3.2.2).

Seit diesem Jahr steht mit Tepotinib eine zielgerichtete Therapie für die Behandlung von Patienten mit einer *MET*ex14-Skipping-Mutation, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen, zur Verfügung [13]. Mit Capmatinib ist eine weitere hochselektive, potente Behandlungsoption verfügbar. Aufgrund der limitierten bzw. nicht nachgewiesenen Wirksamkeit verfügbarer Alternativen nach Versagen der Standard-Erstlinientherapie sowie den Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien zum bevorzugten Einsatz zielgerichteter Therapien kann davon ausgegangen werden, dass die Behandlung mit einem hochspezifischen MET-Inhibitor für einen Großteil der Patienten mit einer *MET*ex14-Skipping-Mutation im Rahmen des Anwendungsgebietes eingesetzt wird.

Testungsrate

Grundvoraussetzung für eine zielgerichtete Behandlung stellt der pathologische Nachweis der onkogenen Treibermutation dar. Der Nachweis einer *MET*ex14-Skipping-Mutation ist vor Beginn der Therapie mit Capmatinib obligat [17]. Somit hängt die Versorgung mit spezifischen Therapieoptionen auch wesentlich von der Testungsrate ab. In der Praxis zeigt sich zumeist eine anfangs geringere Testung auf neue Treibermutationen insbesondere bei Patienten, deren diagnostische Untersuchung bei Einführung einer neuen zielgerichteten Therapie bereits abgeschlossen war. Der Nachweis der *MET*ex14-Skipping-Mutation wurde aufgrund der Tatsache, dass erst seit Kurzem eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung steht, bisher nicht regelhaft bei Patienten mit NSCLC durchgeführt [10]. Laut Leitlinien sollen vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie generell molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (aktuelle Mindestanforderung: *EGFR*-Mutationen in den Exonen 18-21, *BRAF*-V600 Mutationen, *ALK*-Fusionen, *ROS1*-Fusionen, *RET*-Fusionen und *NTRK*-Fusionen) eingeleitet werden. Insofern ist davon auszugehen, dass die bestehende Routine-Diagnostik zügig um den Nachweis der *MET*ex14-Skipping-Mutation erweitert wird [9, 11].

Mit einer zunehmenden Testungsrate auf *MET*ex14-Skipping-Mutationen wird die Versorgung mit spezifischen MET-Inhibitoren steigen. In welchen zeitlichen Dimensionen diese Entwicklung abläuft und wie sich die Versorgung über die verfügbaren MET-Inhibitoren verteilt, ist aktuell nicht abzusehen. Auswertungen des CRISP Registers zeigen, dass in der Regel keine vollständige Testungsrate zu erreichen ist. Für die bereits lange etablierten

Biomarker ALK, BRAF, EGFR und ROS1 beim Nicht-Plattenepithel NSCLC lag die Testungsrate im Jahr 2021 bei circa 80 % [10].

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

Generell besteht für die Patienten im Anwendungsgebiet eine Indikation für eine aktive antineoplastische Therapie. Bei gutem oder mäßig reduziertem Allgemeinzustand sollte eine molekular stratifizierte Therapie erfolgen [9, 11, 15, 21]. Allerdings hängt die Versorgung auch von individuellen Faktoren und Präferenzen ab. Diese werden einerseits dazu führen, dass ein Teil der Patienten nicht mehr therapiert werden möchte oder kann. Auch eine individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit könnten gegen eine Therapie mit Capmatinib sprechen. Auf der anderen Seite könnte Capmatinib aufgrund seiner oralen Verfügbarkeit gegenüber intravenösen Therapie-Alternativen präferiert werden.

Kontraindikationen

Als Kontraindikation gegen eine Therapie mit Capmatinib wird in der Fachinformation die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile angegeben. Zudem darf Tabrecta während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Capmatinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist [17].

Therapieabbrüche

Daten zu Therapieabbrüchen unter Capmatinib können aus der Zulassungsstudie GEOMETRY Mono-1 gewonnen werden. In der Studie brachen 18 % der Patienten die Therapie mit Capmatinib aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (siehe Modul 4).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Behandlung mit Capmatinib findet sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich statt.

Zusammenfassend befindet sich die Versorgung des fortgeschrittenen NSCLC aktuell stark im Wandel, der vor allem durch die Identifikation neuer molekulargenetischer Subtypen bedingt ist, die zielgerichtet behandelbar sind. Zu den maßgeblichsten Einflussfaktoren gehören zum einen die Testungsrate als Grundvoraussetzung für die Einleitung einer zielgerichteten Therapie und zum anderen die Verfügbarkeit und Wirksamkeit von herkömmlichen Therapien. Die Wirksamkeit der bisher verfügbaren Zweitlinienbehandlung nach Versagen der Standard-Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor plus Chemotherapie ist begrenzt und im Anwendungsgebiet nur unzureichend untersucht. Zudem wird die Versorgung auch durch Patientenpräferenzen bedingt. Diese kommen vor allem dann zum Tragen, wenn neben einer besseren Wirksamkeit und Sicherheit auch eine Präferenz bzgl. der Darreichungsform besteht. In dieser dynamischen Situation können die Versorgungsanteile für Capmatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht abschließend bewertet werden.

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

Aufgrund der in Abschnitt 3.3.6 genannten Dynamik in der Versorgung der Patienten im Anwendungsgebiet und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten in Bezug auf die Versorgungsanteile mit Capmatinib kann nicht abschließend bewertet werden, inwiefern sich Änderungen für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Therapiekosten ergeben.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Informationen für die Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.6 beruhen auf den Angaben der aktuellen Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel. Berücksichtigt wurden neben dem zu bewertenden Arzneimittel alle vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definierten Wirkstoffe [8].

Die Kosten der jeweiligen Arzneimittel wurden auf Basis der Angaben in der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.06.2022 nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V, § 130a SGB V und § 130b SGB V bestimmt.

Die Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken sowie dem EBM (Stand: 04.04.2022) entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Boehringer Ingelheim International GmbH. GIOTRIF® Filmtabletten: Stand der Information: 12/2021. 2021. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 19.07.22.
2. Boehringer Ingelheim International GmbH. Vargatef® Weichkapseln: Stand der Information: 10/2021. 2021. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 19.07.22.
3. Bristol Myers Squibb (BMS). Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion: Stand der Information: 04/2021. 2021. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.
4. Bristol Myers Squibb (BMS). OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand der Information: 05/2022. 2022. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.
5. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5:303-11; 312-3.
6. Eli Lilly Nederland B.V. (Lilly). Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand der Information: 08/2021. 2021. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.
7. Gebro Pharma GmbH (Gebro). Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung: Stand der Information: 02/2018. 2018. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2019-B-130 (2020-B-239-z). Vertraulich. 2020.
9. Griesinger F, Absenger G, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): ICD-10 C34.-. 2021. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>. Zugriff am: 19.07.22.
10. iOMEDICO and AIO-Studien-gGmbH. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP). AIO-TRK-0315. Interim Analysis. Vertraulich. 2021.
11. Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe und AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: S3-Leitlinie Lungenkarzinom. Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf. Zugriff am: 19.07.22.

12. Medac. Pemetrexed medac 100 mg/500 mg/1000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand der Information: 06/2021. 2021. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 19.07.22.
13. Merck. TEPMETKO 225 mg Filmtabletten: Stand der Information: 02/2022. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/023612>. Zugriff am: 19.07.22.
14. MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD). KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand der Information: 06/2022. 2022. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. 2022. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Zugriff am: 19.07.22.
16. Novartis Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV im Anwendungsgebiet von Capmatinib. Vertraulich. 2022.
17. Novartis Pharma GmbH. Tabrecta® Filmtabletten: Stand der Information: 07/2022. 2022. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.
18. Onkavis GmbH. Carboplatin onkavis 10 mg/ml Infusionslösung: Stand der Information: 12/2019. 2019. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.
19. Onkavis GmbH. Paclitaxel onkavis 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand der Information: 01/2020. 2020. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.
20. Onkavis GmbH. Vinorelbin onkavis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand der Information: 03/2020. 2020. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.
21. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv192-iv237.
22. Ratiopharm GmbH. H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung: Stand der Information: 12/2013. 2013. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.
23. Ribosepharm. Docetaxel Ribosepharm 20 mg/1 ml, - 80 mg/4 ml, - 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand der Information: 07/2019. 2019. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.
24. Ribosepharm. Gemcitabin Hikma 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand der Information: 10/2020. 2020. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.
25. Roche. Tecentriq® 840 mg/1 200 mg: Stand der Information: 06/2022. 2022. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.
26. Roche Pharma AG. Tarceva®: Stand der Information: 07/2021. 2021. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.

27. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2018. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile. Zugriff am: 11.07.22.
28. Teva GmbH. Cisplatin Teva® 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand der Information: 01/2017. 2017. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Capmatinib (Tabrecta) wurden der Fachinformation entnommen [3].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tabrecta sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Die Auswahl der Patienten für eine Behandlung mit Tabrecta muss auf Grundlage des Nachweises von genetischen Veränderungen, die zu *MET*ex14-Skipping führen, in Tumorgewebe- oder Plasmaproben mit Hilfe eines validierten Tests erfolgen. Wird in einer Plasmaprobe keine genetische Veränderung nachgewiesen, sollte Tumorgewebe untersucht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tabrecta beträgt 400 mg oral zweimal täglich, mit oder ohne Nahrung.

Die Behandlung sollte auf Grundlage der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit fortgesetzt werden, solange der Patient einen klinischen Nutzen aus der Therapie zieht.

Wenn die Einnahme von Tabrecta versäumt wurde oder Erbrechen auftritt, sollte der Patient die Einnahme der Dosis nicht nachholen, sondern die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen.

Art der Anwendung

Tabrecta wird oral zweimal täglich mit oder ohne Nahrung eingenommen. Patienten mit Schluckschwierigkeiten wird empfohlen, Tabrecta zusammen mit Nahrung einzunehmen. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis eingenommen wird.

Überdosierung

Aus klinischen Studien mit Tabrecta liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung vor. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Verdacht auf Überdosierung sind allgemeine unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

Dosisanpassungen

Tabelle 3-20 zeigt das empfohlene Schema für die Dosisreduktion zum Management von Nebenwirkungen auf Grundlage der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit.

Tabelle 3-20: Dosisreduktionsschema für Tabrecta

Dosisstufe	Dosierung und Einnahmeschema	Anzahl und Stärke der Tabletten
Anfangsdosis	400 mg zweimal täglich	Zwei 200 mg Tabletten / zweimal täglich
Erste Dosisreduktion	300 mg zweimal täglich	Zwei 150 mg Tabletten / zweimal täglich
Zweite Dosisreduktion	200 mg zweimal täglich	Eine 200 mg Tablette / zweimal täglich

Geringere Tabrecta-Dosierungen als 200 mg zweimal täglich wurden nicht in klinischen Studien untersucht.

Empfehlungen für die Dosisanpassung von Tabrecta bei Nebenwirkungen sind Tabelle 3-21 zu entnehmen.

Tabelle 3-21: Dosisanpassung von Tabrecta zum Management von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Dosisanpassung
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis	Jeglicher Schweregrad, behandlungsassoziiert	Tabrecta dauerhaft absetzen.
Isolierte Erhöhung von ALT und/oder AST gegenüber dem Ausgangsgrad ohne gleichzeitige Erhöhung des Gesamtbilirubins	Grad 3 (> 5,0 bis ≤ 20,0 x ONG)	Tabrecta bis zum Rückgang der ALT/AST auf den Ausgangsgrad vorübergehend aussetzen. Bei Rückgang auf den Ausgangsgrad innerhalb von 7 Tagen die Behandlung mit Tabrecta in derselben Dosis wieder aufnehmen, andernfalls mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 der Fachinformation.
	Grad 4 (> 20,0 x ONG)	Tabrecta dauerhaft absetzen.

Nebenwirkung	Schweregrad	Dosisanpassung
Gleichzeitige Erhöhung von ALT und/oder AST sowie des Gesamtbilirubins ohne Vorliegen einer Cholestase oder Hämolyse	Bei Erhöhung von ALT und/oder AST auf > 3 x ONG mit gleichzeitigem Anstieg des Gesamtbilirubins auf > 2 x ONG, unabhängig vom Ausgangsgrad	Tabrecta dauerhaft absetzen.
Isolierter Anstieg des Gesamtbilirubins gegenüber dem Ausgangsgrad ohne gleichzeitige Erhöhung von ALT und/oder AST	Grad 2 (> 1,5 bis ≤ 3,0 x ONG)	Tabrecta bis zum Rückgang des Bilirubins auf den Ausgangsgrad vorübergehend aussetzen. Bei Rückgang auf den Ausgangsgrad innerhalb von 7 Tagen die Behandlung mit Tabrecta in derselben Dosis wieder aufnehmen, andernfalls mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 der Fachinformation.
	Grad 3 (> 3,0 bis ≤ 10,0 x ONG)	Tabrecta bis zum Rückgang des Bilirubins auf den Ausgangsgrad vorübergehend aussetzen. Bei Rückgang auf den Ausgangsgrad innerhalb von 7 Tagen die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 der Fachinformation wieder aufnehmen, andernfalls Tabrecta dauerhaft absetzen.
	Grad 4 (> 10,0 x ONG)	Tabrecta dauerhaft absetzen.
Anstieg des Serumkreatinins	Grad 2 (> 1,5 bis ≤ 3,0 x ONG)	Tabrecta bis zum Rückgang des Serumkreatinins auf den Ausgangsgrad vorübergehend aussetzen. Bei Rückgang auf den Ausgangsgrad die Behandlung mit Tabrecta mit derselben Dosis wieder aufnehmen.
	Grad 3 (> 3,0 bis ≤ 6,0 x ONG)	Tabrecta bis zum Rückgang des Serumkreatinins auf den Ausgangsgrad vorübergehend aussetzen. Bei Rückgang auf den Ausgangsgrad die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 der Fachinformation wieder aufnehmen.
	Grad 4 (> 6,0 x ONG)	Tabrecta dauerhaft absetzen.
Erbrechen	Grad 2	Tabrecta bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 vorübergehend aussetzen. Bei Besserung auf Grad ≤ 1 die Behandlung mit Tabrecta mit derselben Dosis wieder aufnehmen.
	Grad 3	Tabrecta bis zur Besserung auf Grad ≤ 2 vorübergehend aussetzen. Bei Besserung auf Grad ≤ 2 die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 der Fachinformation wieder aufnehmen.

Nebenwirkung	Schweregrad	Dosisanpassung
	Grad 4	Tabrecta bis zur Besserung auf Grad ≤ 2 vorübergehend aussetzen. Bei Besserung auf Grad ≤ 2 die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 der Fachinformation wieder aufnehmen.
Andere Nebenwirkungen	Grad 2	Dosisstufe beibehalten. Falls nicht verträglich, ein vorübergehendes Aussetzen von Tabrecta bis zum Abklingen erwägen, dann die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 der Fachinformation wieder aufnehmen.
	Grad 3	Tabrecta bis zum Abklingen vorübergehend aussetzen, dann die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 der Fachinformation wieder aufnehmen.
	Grad 4	Tabrecta dauerhaft absetzen.
Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; ONG, obere Normgrenze. Einstufung der Schweregrade gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). Ausgangsgrad = Grad bei Behandlungsbeginn.		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten, da Tabrecta bei diesen Patienten nicht untersucht wurde. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tabrecta bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Untersuchung des Status von METex14-Skipping-Veränderungen***

Wenn das Vorliegen von Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, mittels gewebebasierter oder Blutplasma-basierter Proben festgestellt werden soll, ist es wichtig, einen gut validierten und robusten Test zu verwenden, um falsch negative oder falsch positive Ergebnisse zu vermeiden.

MET-Exon 14-Skipping-Mutationen wurden in GEOMETRY mono-1 mit Hilfe eines qualitativen real-time PCR-Tests (RT-PCR) nachgewiesen, der darauf ausgelegt war, die Deletion von MET-Exon 14 auf mRNA-Ebene aus Formalin-fixiertem, Paraffin-eingebettetem menschlichen Gewebe nachzuweisen. Der Test ist angezeigt, um Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) für die Behandlung mit Capmatinib auszuwählen, deren Tumoren eine In-frame-Deletion des gesamten Exon 14 (141 Basen) in der mRNA des MET-Gens aufweisen.

Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease, ILD)/Pneumonitis

Bei Patienten, die mit Tabrecta behandelt wurden, ist es zu ILD/Pneumonitis gekommen, die tödlich verlaufen kann (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei jedem Patienten mit neuen oder sich verschlimmernden pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/Pneumonitis hinweisen (z. B. Dyspnoe, Husten, Fieber), sollte eine sofortige Untersuchung durchgeführt werden. Tabrecta sollte bei Patienten mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis sofort ausgesetzt und, wenn keine andere mögliche Ursache für ILD/Pneumonitis ermittelt wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wirkungen auf die Leber

Bei Patienten, die mit Tabrecta behandelt wurden, ist es zu Transaminase-Erhöhungen gekommen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Leberfunktionswerte (einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin) sollten vor Beginn der Behandlung, während der ersten 3 Behandlungsmonate alle 2 Wochen und danach einmal im Monat bzw. wie klinisch angezeigt erhoben werden. Bei Patienten, bei denen eine Erhöhung der Transaminasen- oder Bilirubinwerte festgestellt wird, sollten häufigere Tests erfolgen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung muss Tabrecta vorübergehend ausgesetzt, die Dosis reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Erhöhung der Pankreasenzyme

Bei Patienten, die mit Tabrecta behandelt wurden, ist es zu Erhöhungen der Amylase- und Lipasewerte gekommen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Amylase- und Lipasewerte sollten bei Behandlungsbeginn gemessen und während der Behandlung mit Tabrecta regelmäßig überwacht werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung muss

Tabrecta vorübergehend ausgesetzt, die Dosis reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Embryofetale Toxizität

Basierend auf Ergebnissen tierexperimenteller Studien und seinem Wirkmechanismus ist davon auszugehen, dass Tabrecta bei Anwendung in der Schwangerschaft aufgrund seiner Fetotoxizität und Teratogenität den Feten schädigen kann (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Schwangere und Frauen im gebärfähigen Alter sind über das mögliche Risiko für den Fetus aufzuklären, wenn Tabrecta während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme von Tabrecta schwanger werden sollte. Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Tabrecta und über mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung mit Tabrecta ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Männliche Patienten mit Sexualpartnerinnen, die schwanger sind bzw. schwanger sein könnten oder die schwanger werden könnten, sollten während der Behandlung mit Tabrecta und über mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis Kondome verwenden.

Risiko einer Photosensibilität

Basierend auf Ergebnissen tierexperimenteller Studien besteht unter Behandlung mit Tabrecta ein mögliches Risiko von Photosensibilitätsreaktionen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). In der Studie GEOMETRY mono-1 wurde empfohlen, dass Patienten während der Behandlung mit Tabrecta die unmittelbare Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung begrenzen und folgende Schutzmaßnahmen ergreifen: Verwendung von Sonnenschutzmittel an exponierten Körperstellen, Tragen von schützender Kleidung und Sonnenbrille. Diese Maßnahmen sollten über mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis fortgeführt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es besteht ein Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen, von denen Tabrecta betroffen ist oder die durch Tabrecta verursacht werden. Capmatinib durchläuft einen Metabolismus über CYP3A4-Enzyme und Aldehydoxidase. Das Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen über Aldehydoxidase wurde nicht untersucht, da es keine bestätigten klinisch relevanten Inhibitoren gibt.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Tabrecta

Starke CYP3A-Inhibitoren

Bei gesunden Probanden erhöhte die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis von 200 mg Capmatinib mit dem starken CYP3A-Inhibitor Itraconazol (200 mg einmal täglich über 10 Tage) die AUC_{inf} von Capmatinib um 42 %, ohne dass die C_{max} von Capmatinib im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Capmatinib zunahm. Während einer gemeinsamen Anwendung von Tabrecta und starken CYP3A-Inhibitoren sollten die Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Dies gilt unter anderem für Clarithromycin, Indinavir,

Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Verapamil und Voriconazol.

Starke CYP3A-Induktoren

Bei gesunden Probanden verringerte die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg Capmatinib mit dem starken CYP3A-Induktor Rifampicin (600 mg einmal täglich über 9 Tage) die AUC_{inf} von Capmatinib um 67 % und die C_{max} um 56 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Capmatinib. Eine Verringerung der Capmatinib-Exposition kann die antitumorale Aktivität von Tabrecta herabsetzen. Die gemeinsame Anwendung von Tabrecta mit starken CYP3A-Induktoren, unter anderem Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) sollte vermieden werden. Es sollte ein alternatives Arzneimittel in Betracht gezogen werden, das kein oder nur ein minimales Potenzial einer CYP3A-Induktion aufweist.

Moderate CYP3A-Induktoren

Simulationen mit physiologie-basierten pharmakokinetischen (PBPK) Modellen sagten voraus, dass die gemeinsame Anwendung einer Dosis von 400 mg Capmatinib mit dem moderaten CYP3A-Induktor Efavirenz (600 mg täglich über 20 Tage) im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Capmatinib zu einer Abnahme der AUC_{0-12h} von Capmatinib um 44 % und der C_{max} im Steady-State um 34 % führt. Eine Verringerung der Capmatinib-Exposition kann die antitumorale Aktivität von Tabrecta herabsetzen. Bei gemeinsamer Anwendung von Tabrecta mit moderaten CYP3A-Induktoren ist Vorsicht geboten.

Mittel, die den pH-Wert des Magens erhöhen

Capmatinib zeigt eine pH-abhängige Löslichkeit und wird *in vitro* bei steigendem pH-Wert schwer löslich. Bei gesunden Probanden verringerte die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg Capmatinib zusammen mit dem Protonenpumpenhemmer Rabeprazol (20 mg einmal täglich über 4 Tage) die AUC_{inf} von Capmatinib um 25 % und die C_{max} um 38 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Capmatinib. Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Capmatinib und Arzneimitteln, die die Magensäure reduzieren, sind unwahrscheinlich, da die gemeinsame Anwendung von Rabeprazol keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Capmatinib-Exposition zeigte.

Wirkung von Tabrecta auf andere Arzneimittel

Substrate von CYP-Enzymen

Bei gemeinsamer Anwendung von Capmatinib mit dem sensitiven CYP1A2-Substrat Koffein wurde eine mäßige CYP1A2-Hemmung beobachtet. Die gemeinsame Anwendung von Capmatinib (400 mg zweimal täglich) und Koffein führte zu einer Erhöhung der AUC_{inf} von Koffein um 134 %. Sollte Capmatinib zusammen mit CYP1A2-Substraten verabreicht werden, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen, wie Theophyllin und Tizanidin, kann eine Verminderung der Dosis des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels erforderlich sein.

Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Capmatinib und CYP3A-Substraten sind unwahrscheinlich, da die gemeinsame Anwendung von Capmatinib

keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Midazolam-Exposition (CYP3A-Substrat) zeigte.

Substrate von P-Glykoprotein (P-gp) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)

Bei Krebspatienten führte die gemeinsame Anwendung von Digoxin, einem P-gp-Substrat, mit mehreren Dosen von Capmatinib (400 mg zweimal täglich) zu einem Anstieg der AUC_{inf} von Digoxin um 47 % und der C_{max} um 74 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Digoxin. Bei Krebspatienten führte die gemeinsame Anwendung von Rosuvastatin, einem BCRP-Substrat, mit mehreren Dosen von Capmatinib (400 mg zweimal täglich) zu einem Anstieg der AUC_{inf} von Rosuvastatin um 108 % und der C_{max} um 204 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Rosuvastatin. Die gemeinsame Anwendung von Tabrecta mit einem P-gp- oder BCRP-Substrat kann zu einer Zunahme der Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen dieser Substrate führen. Vorsicht ist geboten, wenn Tabrecta gemeinsam mit P-gp-Substraten (Digoxin, Dabigatranetexilat, Colchicin, Sitagliptin, Saxagliptin und Posaconazol) oder BCRP-Substraten (Methotrexat, Rosuvastatin, Pravastatin, Mitoxantron und Sulphasalazin) angewendet wird. Wenn Capmatinib gemeinsam mit P-gp- oder BCRP-Substraten angewendet wird, die eine geringe therapeutische Breite haben, kann eine Verminderung der Dosis des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels erforderlich sein.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Tabrecta und über mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Methode, die zu einer Schwangerschaftsrate von weniger als 1 % führt).

Männliche Patienten mit Sexualpartnerinnen, die schwanger sind bzw. schwanger sein könnten oder schwanger werden könnten, sollten während der Behandlung mit Tabrecta und über mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis Kondome verwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Capmatinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Basierend auf den Ergebnissen tierexperimenteller Studien und seinem Wirkmechanismus besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Capmatinib während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen auslösen kann. Tabrecta darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Capmatinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung mit Tabrecta ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Capmatinib oder seine Metaboliten nach Anwendung von Tabrecta in die Muttermilch übergehen. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Capmatinib

oder seine Metaboliten beim Tier in die Milch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der Möglichkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei gestillten Kindern sollte das Stillen während der Behandlung mit Tabrecta und über mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Capmatinib auf die Fertilität beim Menschen vor. Mit Capmatinib wurden keine tierexperimentellen Fertilitätsstudien durchgeführt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tabrecta hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation) [1].

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung werden im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht [2].

Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Hepatotoxizität	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2, Abschnitt 4</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2 enthält detaillierte Anleitung für das Aussetzen oder dauerhafte Absetzen der Dosis.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 enthält Hinweise zur Überwachung und Management von Wirkungen auf die Leber. Außerdem enthält er Hinweise für das Aussetzen oder dauerhafte Absetzen von Dosen.</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 2 enthält Hinweise zu Blutuntersuchungen vor Beginn der Behandlung und während der Behandlung mit Tabrecta zur Überprüfung der Leberfunktion.</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 4 enthält Hinweise zur Überwachung und Management von Leberproblemen, die eine sehr häufige Nebenwirkung darstellen.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>
Interstitielle Lungenerkrankung / Pneumonitis	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 4</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2 empfiehlt die dauerhafte Unterbrechung im Falle einer behandlungsbedingten</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>interstitiellen Lungenerkrankung / Pneumonitis jeglichen Grades.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 enthält Hinweise zur Überwachung und Management der interstitiellen Lungenerkrankung / Pneumonitis. Außerdem enthält er Hinweise für das Aussetzen oder dauerhafte Absetzen von Dosen.</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 4 enthält Hinweise zur Überwachung und Management der häufigen Nebenwirkungen Pneumonitis / interstitieller Lungenerkrankung.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Pankreatitis	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2, Abschnitt 4</p> <p>Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthält Hinweise zur vorübergehenden Unterbrechung der Behandlung, zur Dosisreduktion oder zum dauerhaften Absetzen der Behandlung, je nach Schweregrad.</p> <p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthält Hinweise zur regelmäßigen Überwachung der Pankreasenzyme (Amylase und Lipase) vor und während der Behandlung mit Capmatinib.</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 2 enthält Hinweise zu Blutuntersuchungen vor Beginn der Behandlung und während der Behandlung mit Tabrecta zur Überprüfung der Bauchspeicheldrüsenfunktion.</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 4 enthält Hinweise zur Überwachung und Management der gelegentlichen Nebenwirkungen akute Pankreatitis.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Wichtige potentielle Risiken		
Nierenfunktionsstörung	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.8, Abschnitt 5.2 Packungsbeilage Abschnitt 4</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2 enthält ausführliche Hinweise zur vorübergehenden Unterbrechung der Behandlung bis der Serumkreatininwert wieder den Ausgangswert erreicht hat, oder zum dauerhaften Absetzen der Behandlung.</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 4 enthält Hinweise zur Überwachung und Management von Nebenwirkungen, die ein Anzeichen für Nierenprobleme sein können.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Die vergleichende Sicherheitsanalyse der Phase-3-Studie CINC280A2301 wird in den PSURs nach jeder Hauptanalyse vorgelegt.</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Photosensibilität	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4, Abschnitt 5.3 Gebrauchsanweisung Abschnitt 4 Fachinformation Abschnitt 4.4 enthält Hinweise zur Überwachung und Management von Photosensibilität. Packungsbeilage Abschnitt 4 enthält Hinweise zur Überwachung und Management möglicher häufiger Nebenwirkungen von Hautinfektionen.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
ZNS-Toxizität	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 5.3</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Die vergleichende Sicherheitsanalyse der Phase-3-Studie CINC280A2301 wird in den PSURs nach jeder Hauptanalyse vorgelegt.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Abkürzungen: PSUR: Periodic safety update report; ZNS: zentrales Nervensystem		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen als die zuvor genannten.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Dem Abschnitt 3.4 liegen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zugrunde, insbesondere die Fachinformation von Tabrecta sowie der EPAR.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency (EMA). Capmatinib: EPAR - Product Information. 2022. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capmatinib-epar-product-information_de.pdf. Zugriff am: 10.02.22.
2. European Medicines Agency (EMA). Capmatinib: EPAR - Public Assessment Report. 2022. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/capmatinib-epar-public-assessment-report_en.pdf. Zugriff am: 10.02.22.
3. Novartis Pharma GmbH. Tabrecta® Filmtabletten: Stand der Information: 07/2022. 2022. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften (GOP 19453)*	Die Auswahl der Patienten für eine Behandlung mit Tabrecta muss auf Grundlage des Nachweises von genetischen Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, in Tumorgewebe- oder Plasmaproben mit Hilfe eines validierten Tests erfolgen. Wird in einer Plasmaprobe keine genetische Veränderung nachgewiesen, sollte Tumorgewebe untersucht werden. Quelle [†] : Seite 3 Abschnitt 4.2	Ja
2	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GOP 32070) Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOP 32069) Bilirubin gesamt (GOP 32058)	Die Leberfunktionswerte (einschließlich Alaninaminotransferasen, Aspartataminotransferasen und Gesamtbilirubin) sollten vor Beginn der Behandlung, während der ersten 3 Behandlungsmonate alle 2 Wochen und danach einmal im Monat bzw. wie	Ja

		<p>klinisch angezeigt erhoben werden. Bei Patienten, bei denen eine Erhöhung der Transaminasen- oder Bilirubinwerte festgestellt wird, sollten häufigere Tests erfolgen.</p> <p>Quelle[†]: Seite 7 Abschnitt 4.4</p>	
3	<p>Alpha-Amylase (GOP 32072)</p> <p>Lipase (GOP 32073)</p>	<p>Die Amylase- und Lipasewerte sollten bei Behandlungsbeginn gemessen und während der Behandlung mit Tabrecta regelmäßig überwacht werden.</p> <p>Quelle[†]: Seite 7 Abschnitt 4.4</p>	Ja
<p>*GOP 19453 deckt ausschließlich den Mutationsnachweis im Tumorgewebe ab und umfasst nicht die Leistung eines Nachweises der Mutation aus einer Plasmaprobe.</p> <p>[†] Seitenzahlen beziehen sich auf die entsprechende Seite in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tabrecta-epar-product-information_de.pdf</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Juli 2022 [1, 3]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22 sind in der aktuell gültigen Version des EBM abgebildet. Allerdings muss gemäß Fachinformation vor der Behandlung mit Capmatinib ein Nachweis von genetischen Veränderungen, die zum *MET*ex14-Skipping führen in Tumorgewebe- oder Plasmaprobe mit Hilfe eines validierten Tests erfolgen. Wird in einer Plasmaprobe keine genetische Veränderung nachgewiesen, sollte Tumorgewebe untersucht werden [3]. Zwar ist der molekulargenetische Nachweis von *MET*ex14-Skipping-Mutationen aus Tumorgewebe über die Gebührenordnungsposition 19453 „Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften“ abgedeckt. Die Verwendung eines Blutplasma-basierten Tests zum Nachweis einer *MET*ex14-Skipping-Mutation ist hingegen in der aktuellen Version des EBM nicht abgebildet.

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

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2022

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

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

Während die Abrechenbarkeit des Nachweises von *METex14*-Skipping-Mutationen aus Tumorgewebe über den EBM, Kapitel 19.4.4 (In-vitro-Diagnostik tumorgenetischer Veränderungen zur Indikationsstellung einer pharmakologischen Therapie) gegeben ist, ist die Abrechenbarkeit des Nachweises von *METex14*-Skipping-Veränderungen aus Blutplasmaproben bisher nicht gegeben. Es handelt sich hierbei um eine erforderliche Leistung zur Indikationsstellung einer gezielten Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und *METex14*-Skipping-Mutation, die im aktuell gültigen EBM bisher nicht abgebildet ist.

Die für diese Leistung erforderlichen Arbeits- und Prozessschritte sind im Detail im Modul 3A des Dokuments zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der Merck Healthcare Germany GmbH für Tepotinib beschrieben [2].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. European Medicines Agency (EMA). Capmatinib: EPAR - Product Information. 2022. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capmatinib-epar-product-information_de.pdf. Zugriff am: 10.02.22.
2. Merck Healthcare Germany GmbH. Modul 3 A Stand: 21.02.2022 Erwachsene 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: Tepotinib (Tepmetko®). 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5580/2022_02_21_Modul3A_Tepotinib.pdf. Zugriff am: 19.07.22.
3. Novartis Pharma GmbH. Tabrecta® Filmtabletten: Stand der Information: 07/2022. 2022. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.