

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tepotinib

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.