

I 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 Capmatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.08.2022 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Capmatinib (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit fortgeschrittenem ^b NSCLC mit METex14-Skipping-Mutation		
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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Capmatinib (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben und zum Zeitpunkt der Therapie mit Capmatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 u. a gerichtet) in Betracht kommt. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommt, 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; vgl. 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 – Isoform B; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MET: Mesenchymal epithelial Transitionfaktor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

Der G-BA hat am 06.09.2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie etwa 1 Monat nach Einreichung des Dossiers durch den pU (12.08.2022) gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Die ursprüngliche, dem pU im G-BA-Schreiben vom 21.09.2020 vor der Zulassung von Capmatinib mitgeteilte zweckmäßige Vergleichstherapie, umfasste alle Therapielinien von Capmatinib in der Behandlung von Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit METex14-Skipping-Mutation einschließlich der Erstlinientherapie. Die Zulassung von Capmatinib erfolgte im Juni 2022 jedoch nur für Patientinnen und Patienten, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und / oder platinbasierter Chemotherapie benötigen. Dies entspricht einer Behandlung mit Capmatinib in der 2. oder höheren Therapielinien. Die angepasste zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA bezieht sich somit nur auf diese Patientenpopulationen. Weiterhin fasst der G-BA in der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem Programmed-Cell-Death-1- oder Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-1- oder PD-L1)-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie sowie Patientinnen und Patienten nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie in einer gemeinsamen Patientenpopulation zusammen (Fragestellung 3). Für diese benennt er als gemeinsame zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle

Therapie (siehe Tabelle 2). Fragestellung 3 umfasst dabei sowohl einen Teil der Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie als auch diejenigen in höheren Therapielinien.

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 2020 mitgeteilte zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten in der 2. oder 3. 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- oder PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie getrennt von denjenigen, die eine Behandlung in der 3. Therapielinie erhalten. 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, unter Berücksichtigung verschiedener Kriterien und Wirkstoffe. Der pU legt im Dossier nur für Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie vergleichende Daten vor, für die Drittlinie inklusive höhere Linien legt er keine vergleichenden Daten vor

Das Vorgehen des pU bleibt für den Nutzenbewertungsteil der vorliegenden Dossierbewertung ohne Konsequenz, da die vom pU im Dossier vorgelegten Daten (für Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie) keinen Vergleich von Capmatinib 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 gemäß der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und getrennt nach den 3 Fragestellungen). Da für keine der in Tabelle 2 benannten Fragestellungen geeignete Daten für die Nutzenbewertung vorliegen, erfolgt die Bewertung aller 3 Fragestellungen nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen.

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

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie GEOMETRY mono-1

Die noch laufende Studie GEOMETRY mono-1 ist eine offene, nicht kontrollierte, prospektive Phase II Kohortenstudie deren Rekrutierung abgeschlossen ist. Insgesamt wurden 373 Erwachsene mit fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV) NCSCL mit METex14-Skipping-Mutation oder MET-Amplifikation in der Erst- oder höheren Therapielinien eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend der vorliegenden MET-Alteration und in Abhängigkeit davon, ob sie noch keine oder bereits 1 oder 2 Antitumorthérapie(n) im fortgeschrittenen Krankheitsstadium erhalten hatten, insgesamt 7 Kohorten, von denen 2 in Subkohorten a und b aufgeteilt wurden, zugeteilt (siehe auch Tabelle 6). Die Patientinnen und

Patienten mussten zu Studienbeginn in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, sein. Zudem mussten die Tumore den Wildtyp-Status des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) (für Exon-19-Deletionen und Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen) und einen negativen anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Translokations-Status aufweisen.

Die Behandlung mit Capmatinib erfolgte in allen 7 Kohorten weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Der primäre Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechrate bewertet durch ein verblindetes unabhängiges Reviewkomitee (BIRC). Weitere, patientenrelevante Endpunkte sind das Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) (siehe auch Tabelle 5).

Der pU legt im Dossier Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten mit METex14-Skipping-Mutation in der Zweit- oder höheren Therapielinien des zuletzt aktualisierten Datenschnitts 8 von August 2021 vor.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie RECAP

Bei der Studie RECAP handelt es sich um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, bestehend aus patientenindividuellen Daten zu Capmatinib aus der prospektiven Kohortenstudie GEOMETRY mono-1 und patientenindividuellen Daten aus der nNGM-Datenbank zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für diese Studie hat der pU ein Studienprotokoll und einen statistischen Analyseplan (SAP) verfasst, jedoch existiert kein Eintrag in einem Studienregister. In die Studie RECAP wurden Patientinnen und Patienten in der Erst- oder Zweitlinientherapie eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie relevant (Teilpopulation c, d und e des pU, siehe Tabelle 6).

Dieser so aufgestellte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien erhebt die folgenden Endpunkte:

- Gesamtüberleben
- progressionsfreies Überleben (PFS)
- Gesamtansprechrate
- Zeit bis zur Progression im zentralen Nervensystem (ZNS)
- Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE)
- ungeplante oder verlängerte Hospitalisierung
- ungeplante oder verlängerte Hospitalisierung oder Tod

Angaben zu Nebenwirkungen können aus Sicht des pU in der Studie RECAP mangels verfügbarer geeigneter Registerdaten nicht beurteilt werden.

Die vom pU für die Studie RECAP verwendeten Studien und Datenquellen sowie die daraus herangezogenen Patientenpopulationen werden im Folgenden beschrieben.

Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU legt im Dossier nur für Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, für die Drittlinie inklusive höhere Linien legt er keine vergleichenden Daten vor. Der pU nimmt eine Unterteilung der Patientenpopulation in der Zweitlinienbehandlung gemäß der vom G-BA benannten Vortherapien vor (Teilpopulation c, d, und e des pU, die den Fragestellungen 1, 2 und 3 des G-BA zugeordnet werden können). Darüber hinaus fasst der pU alle Patientinnen und Patienten der Zweitlinientherapie zusammen (Pool-Population 1 des pU: n = 81 vs. n = 21). Der pU führt ausschließlich für die Poolpopulation 1 ein Propensity-Score-Verfahren durch und legt für die genannten Endpunkte Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Laut pU ergibt sich durch die Zusammenfassung der Teilpopulationen c, d und e in die Poolpopulation 1 durch die höhere Patientenzahl eine erhöhte Ergebnissicherheit und Aussagekraft für die Zweitlinie insgesamt.

Des Weiteren legt der pU für die genannten Endpunkte für die Teilpopulationen Vergleiche der einzelnen Arme aus den beiden Quellen ohne Adjustierung mittels Propensity Score Verfahren vor. Nach Aussage des pU sei es auf Grund der niedrigen Patientenzahlen in den jeweiligen Teilpopulationen nicht möglich einen interpretierbaren Propensity Score zu berechnen.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

*Keine Aussagen zum Zusatznutzens möglich auf Basis der nicht kontrollierten Studie
GEOMETRY mono-1*

Der pU legt die Ergebnisse der nicht kontrollierten Studie GEOMETRY mono-1 vor und führt deskriptive Betrachtungen der Ergebnisse durch. Diese deskriptiven Ergebnisse aus der Studie GEOMETRY mono-1 sind allein nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Capmatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Vom pU vorgelegte Vergleiche nicht für Aussagen zum Zusatznutzens geeignet

Unabhängig von der Auswahl der vom pU benannten Confounder und des verwendeten Propensity-Score-Verfahrens sind die auf der Poolpopulation 1 basierenden Vergleiche nicht geeignet, die Studienpopulation gemäß der Einteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 2) zu betrachten. Die Sensitivitätsanalysen umfassen Therapien, die nicht einer der vom G-BA festgelegten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Vortherapie entsprechen, und sind somit ebenfalls nicht für einen Vergleich von Capmatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet (54 % der Patientinnen und Patienten die in die Sensitivitätsanalyse eingingen, erhielten keine einer der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende Behandlung).

Unabhängig von der Patientenrelevanz sind die Ergebnisse für den Endpunkt ZNS-Progression nicht interpretierbar

In den vom pU vorgelegten Vergleichen zweier Arme aus unterschiedlichen Quellen ohne Brückenkomparator zeigt sich ausschließlich für den Endpunkt ZNS-Progression für Patientinnen und Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie als Erstlinie erhalten haben (Teilpopulation d des pU), ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (auch bei den auf der Poolpopulation 1 basierenden Vergleichen zeigt sich ausschließlich für den Endpunkt ZNS-Progression ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen). In diese Auswertung des Endpunkts ZNS-Progression gingen ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein. Der Endpunkt Progression im ZNS war operationalisiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum ersten radiologisch dokumentierten Nachweis von Hirnmetastasen. In der Studie GEOMETRY mono-1 (Daten für den Interventionsarm) wurden bei Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn (sichergestellt durch einen Hirn-Scan zu Studieneintritt) gemäß Studienprotokoll weitere Hirn-Scans nur bei auf Hirnmetastasen hindeutenden Symptomen durchgeführt. Dies entspricht den aktuellen Empfehlungen für den deutschen Versorgungsalltag. Daher ist davon auszugehen, dass auch bei den Patientinnen und Patienten aus den nNGM Zentren (Daten für den Vergleichsarm), ein Hirn-Scan nur bei auf Hirnmetastasen hindeutenden Symptomen durchgeführt wurde. Aus diesem Grund erscheint der Endpunkt ZNS-Progression in der vom pU vorgelegten Operationalisierung zunächst patientenrelevant. Allerdings wurde (für den Endpunkt ZNS-Progression) für den Interventions- und Kontrollarm nur eine Teilpopulation ausgewertet, nämlich solche Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie keine Hirnmetastasen hatten. Grundsätzlich ist jedoch die symptombezogene Progression, welche eine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik berücksichtigt, auch bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn für diesen Endpunkt relevant.

In der Studie GEOMETRY mono-1 war der Endpunkt ZNS-Progression nicht präspezifiziert und wurde eigens für die Studie RECAP reoperationalisiert. Nach Krankheitsprogression erfolgte für die Patientinnen und Patienten ein Safety-Follow-up für 30 Tage gefolgt vom Survival-Follow-up. Somit wurden im Interventionsarm im Rahmen der Studie GEOMETRY-mono-1 die Patientinnen und Patienten für den Endpunkt ZNS-Progression nur bis zur mittels BIRC bestätigten Krankheitsprogression erhoben. Im Vergleichsarm ist auf Basis des Studienprotokolls der Studie RECAP sowie der vom pU vorgelegten Kaplan-Meier-Kurven zu PFS und ZNS-Progression (siehe I Anhang B) davon auszugehen, dass Ereignisse für den Endpunkt ZNS-Progression über den gesamten Beobachtungszeitraum – auch nach einer Progression der Erkrankung außerhalb des ZNS – erfasst wurden. Somit wurde dieser Endpunkt zum einen, unter voran beschriebener Annahme, unterschiedlich lang und zum anderen im Interventionsarm nur über einen systematisch verkürzten Beobachtungszeitraum erhoben. Patientinnen und Patienten nach einer Progression außerhalb des ZNS wurden zensiert. Dies spiegelt sich auch in der hohen Zahl für den Endpunkt ZNS-Progression zensierter Patientinnen und Patienten in den ersten Monaten im Interventionsarm wieder. Mit den vom pU im Dossier

vorgelegten Auswertungen wurde daher nur ein Teil der ZNS-Ereignisse im Interventionsarm erfasst, nämlich solche, die vor einer Progression der Erkrankung außerhalb des ZNS aufgetreten sind.

Zudem ist im Interventionsarm durch die Vorgaben in der Studie GEOMETRY mono-1, welche einen Hirn-Scan zu Studieneintritt vorgibt, sichergestellt, dass keine Hirnmetastasen bei den Patientinnen und Patienten vorliegen. Im Vergleichsarm ist hingegen nicht auszuschließen, dass auch Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen, die bis zum Behandlungsbeginn nicht detektiert wurden, in die Auswertung eingegangen sind, da im Versorgungsalltag (und deswegen auch in den nNGM-Zentren) zu Behandlungsbeginn nicht regelhaft ein Hirn-Scan durchgeführt wird

Fazit

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Capmatinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Zum einen sind die Ergebnisse aus der nicht kontrollierten Studie GEOMETRY mono-1 allein nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt. Zum anderen zeigen die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien keine statistisch signifikanten Effekte in den einzelnen Endpunkten außer dem Endpunkt ZNS-Progression für die Teilpopulation d des pU (Fragestellung 2). Die Ergebnisse zu dem Endpunkt ZNS-Progression sind jedoch insbesondere auf Grund des systematisch verkürzten Beobachtungszeitraum im Interventionsarm nicht für einen Vergleich einzelner Arme geeignet. Insgesamt liegen somit im Dossier für keine der 3 Fragestellungen geeignete Daten vor, um den Zusatznutzen von Capmatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewerten zu können. Dies gilt für alle Fragestellungen sowohl für die ursprüngliche als auch für die angepasste zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich für alle 3 Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capmatinib 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 Capmatinib.

Tabelle 3: Capmatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige 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 in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin	Zusatznutzen nicht belegt

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

<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben und zum Zeitpunkt der Therapie mit Capmatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommt, 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; vgl. 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 – Isoform B; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MET: Mesenchymal epithelial Transitionsfaktor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>
--

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.