



IQWiG-Berichte – Nr. 1455

Capmatinib (NSCLC) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-87
Version: 1.0
Stand: 11.11.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.08.2022

Interne Auftragsnummer

A22-87

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Lisa Junge
- Maximilian Kind
- Prateek Mishra
- Annika Orland
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum
- Anke Schulz

Schlagwörter

Capmatinib, Karzinom – nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02414139

Keywords

Capmatinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02414139

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Capmatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und / oder platinbasierter Chemotherapie benötigen.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

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

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

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

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis.....	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung	I.15
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.18
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.19
I 3.1.1 Evidenz zu Capmatinib.....	I.19
I 3.1.2 Studie RECAP –Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien	I.20
I 3.1.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz.....	I.22
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.25
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.26
I 6 Literatur	I.28
I Anhang A Suchstrategien	I.29
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven	I.30
I Anhang C Studiencharakteristika der nicht randomisierten Vergleiche	I.31
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.36

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Capmatinib	I.6
Tabelle 3: Capmatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Capmatinib	I.15
Tabelle 5: Capmatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.26
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, Vergleich: Capmatinib vs. Therapie in nNGM-Kohorte	I.31
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen –Non-RCT, Vergleich: Capmatinib vs. Therapie in nNGM-Kohorte	I.35

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben der Teilpopulation d aus der Studie RECAP: Capmatinib vs. zVT; naiver Vergleich.....	I.30
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt ZNS-Progression der Teilpopulation d aus der Studie RECAP: Capmatinib vs. zVT; naiver Vergleich	I.30

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
BIRC	Blinded Independent Review Committee (verblindetes unabhängiges Reviewkomitee)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MET	Mesenchymal epithelialer Transitionsfaktor
nNGM	Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs
NSCLC	Non small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
ZNS	zentrales Nervensystem

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 epithelialer 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)
- Gesamtansprechrage
- 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.

I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Capmatinib (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit fortgeschrittenen ^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 4: 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 \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 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 4 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 [1]. 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 4). 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 4) 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 (siehe Abschnitt I 3.1).

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 (siehe Kapitel I 3). Dies gilt sowohl für die ursprüngliche als auch für die angepasste zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA.

Die vorliegende Bewertung erfolgt gemäß der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und getrennt nach den 3 Fragestellungen). Da für keine der in Tabelle 4 benannten Fragestellungen geeignete Daten für die Nutzenbewertung vorliegen, erfolgt die Bewertung aller 3 Fragestellungen nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen (siehe Kapitel I 3, I 4 und I 5).

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Capmatinib (Stand zum 28.06.2022)
- bibliografische Recherchen zu Capmatinib (letzte Suche am 16.06.2022)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Capmatinib (letzte Suche am 16.06.2022)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Capmatinib (letzte Suche am 05.07.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 28.06.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.06.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.07.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Capmatinib (letzte Suche am 13.09.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Capmatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies gilt für alle 3 Fragestellungen und stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für Fragestellung 2 und 3 wurde zwar die potenziell relevante RCT GeoMETry-III [2] identifiziert, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Mutation eingeschlossen werden, die entweder Capmatinib oder Docetaxel erhalten. Ergebnisse dieser noch laufenden Studie liegen jedoch bisher nicht vor.

Da der pU keine RCTs für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche identifiziert, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch und legt die nicht randomisierte retrospektive Studie RECAP vor [3]. Es handelt sich dabei um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Dieser beruht auf den patientenindividuellen Daten zu Capmatinib aus einer prospektiven Kohortenstudie und patientenindividuellen Daten des nNGM zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU wurden keine zusätzlichen, potenziell relevanten weiteren Untersuchungen zu Capmatinib identifiziert. Die Vollständigkeit des Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht überprüft.

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

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

I 3.1.1 Evidenz zu Capmatinib

Studie GEOMETRY mono-1

Die noch laufende Studie GEOMETRY mono-1 ist eine offene, nicht kontrollierte, prospektive Phase II Kohortenstudie deren Rekrutierung abgeschlossen ist [4]. 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. Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS), die neurologisch instabil waren oder in den letzten 2 Wochen vor Studienbeginn eine zunehmende Dosis von Steroiden zur Behandlung von ZNS-Symptome erhielten, wurden ausgeschlossen.

Die Behandlung mit Capmatinib erfolgte in allen 7 Kohorten weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [1]. 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 6).

Datenschnitte

Für die Studie GEOMETRY mono-1 liegen laut pU 8 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt 1: 20.05.2016 (Interimsanalyse)
- Datenschnitt 2: 15.08.2016 (Interimsanalyse)
- Datenschnitt 3: 09.08.2017 (Interimsanalyse)

- Datenschnitt 4: 15.04.2019 (Interimsanalyse)
- Datenschnitt 5: 28.10.2019 (angeforderter Datenschnitt FDA)
- Datenschnitt 6: 06.01.2020 (Interimsanalyse)
- Datenschnitt 7: 18.09.2020 (Interimsanalyse, welche Grundlage für die europäische Zulassung ist)
- Datenschnitt 8: 30.08.2021 (Interimsanalyse)

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.

I 3.1.2 Studie RECAP –Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien

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 (siehe auch Abschnitt I 3.1.1) 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).

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

- Gesamtüberleben
- progressionsfreies Überleben (PFS)
- Gesamtansprechrage
- 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.

Datenquellen für die Studie RECAP

Studie GEOMETRY mono-1 (Datenquelle für den Interventionsarm der Studie RECAP)

Die Studie GEOMETRY mono-1 wurde in Abschnitt I 3.1.1 beschrieben. Für den Interventionsarm der Studie RECAP wurden vom pU die Kohorten 4, 5b, 6 und 7 mit dem Datenschnitt vom 30.08.2021 der Studie GEOMETRY mono-1 herangezogen. Für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt der pU 81 Patientinnen und Patienten mit METex14-Skipping Mutation der Kohorten 4 und 6, die Capmatinib in der Zweitlinientherapie erhalten haben.

Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs (Datenquelle für den Vergleichsarm der Studie RECAP)

Für die vergleichende, nicht randomisierte, prospektiv geplante Studie RECAP wurden aus der nNGM-Datenbank Daten für erwachsene Patientinnen und Patienten (ECOG-PS \leq 1, EGFR-Wildtyp und ALK-negativ, keine symptomatischen ZNS-Metastasen) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit METex14-Skipping-Mutation aus retrospektiven Patientenakten entnommen. Die Patientinnen und Patienten wurden zwischen 2018 und 2020 an einem der teilnehmenden nNGM-Zentren diagnostiziert, die Datensammlung erfolgte bis zum Tod oder bis zum Erhebungsende (22.03.2022). Alle Patientinnen und Patienten hatten bereits 1 Vortherapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Antikörper, eine zytotoxische Chemotherapie oder einem PD-1- oder PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie im fortgeschrittenen Krankheitsstadium erhalten. Patienten der Drittlinie wurden aufgrund der sehr geringen zu erwartenden Patientenzahl in den nNGM-Zentren nicht in die Studie einbezogen.

Der pU gibt an, im Rahmen der Hauptanalyse gemäß Studienprotokoll und SAP der Studie RECAP, die vom G-BA für die jeweilige Patientenpopulation festgelegten zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt zu haben. Für diese Hauptanalyse zieht der pU aus der nNGM Datenbank mit den oben aufgeführten Kriterien 21 Patientinnen und Patienten heran (siehe auch Tabelle 6). Zusätzlich legt er eine präspezifizierte Sensitivitätsanalyse „Capmatinib vs. SoC“ der Studie RECAP vor, welche gemäß pU durch den Einschluss aller in den nNGM-Zentren verabreichten Therapien unter Berücksichtigung der vom G-BA definierten Vortherapien die deutsche Versorgungsrealität bestmöglich abbilde und die Berücksichtigung einer größeren Anzahl an Patienten ermögliche (n = 46).

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.

I 3.1.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Insgesamt beansprucht der pU bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz (Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien sowie die Studie GEOMETRY mono-1) für die gesamte Patientenpopulation, inklusive 3. und höherer Therapielinien, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Capmatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Capmatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

Keine Aussagen zum Zusatznutzen 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 Zusatznutzen geeignet

Sowohl auf der Poolpopulation 1 basierende Vergleiche als auch die Sensitivitätsanalyse sind nicht geeignet um die Studienpopulation gemäß der Einteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu betrachten

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 3) 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 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 [5,6]. 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.

Der pU legt im Studienbericht zur Studie RECAP auch eine Subgruppenanalyse für Patientinnen und Patienten mit bekannten (asymptomatischen) Hirnmetastasen zu Studienbeginn vor. Bei diesen Patientinnen und Patienten erfolgte im Interventionsarm (Daten der Studie GEOMETRY mono-1) gemäß Studienprotokoll ein Hirn-Scan alle 6 Wochen. Für den Vergleichsarm (Daten des nNGM) ist davon auszugehen, dass entsprechend der aktuellen Empfehlungen [5,6] bei Patientinnen und Patienten mit bekannten Hirnmetastasen ebenfalls regelmäßig ein Hirn-Scan durchgeführt wurde. Die Beurteilung eines ZNS-Progresses beruht damit ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und berücksichtigt keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Damit ist diese Operationalisierung des Endpunkts (bezogen auf Patientinnen und Patienten mit bekannten Hirnmetastasen) nicht unmittelbar patientenrelevant.

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 Beobachtungszeitraums 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.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: 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 5: 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 ≥ 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 epithelialer 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>
--

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Novartis Pharma. Fachinformation Tabrecta. Stand: Juli 2022.
2. Novartis Pharmaceuticals. Study of Capmatinib Efficacy in Comparison With Docetaxel in Previously Treated Participants With Non-small Cell Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Mutation (GeoMETry-III) [online]. 2022 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04427072>.
3. Novartis Pharma. Capmatinib; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/867/#dossier>].
4. Novartis Pharmaceuticals. Clinical Study of Oral cMET Inhibitor INC280 in Adult Patients With EGFR Wild-type Advanced Non-small Cell Lung Cancer (Geometry Mono-1) [online]. 2022 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414139>.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0; AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. 2018 [Zugriff: 01.07.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. 2021 [Zugriff: 02.06.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Capmatinib

1. ClinicalTrials.gov

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

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

Suchstrategie
Capmatinib OR INC-280 OR INCB-28060

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
Capmatinib* OR INC-280 OR "INC 280" OR INC280 OR INCB-28060 OR "INCB 28060" OR INCB28060

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
Capmatinib OR INC-280 OR INC 280 or INC280 OR INCB-28060 OR INCB 28060 OR INCB28060

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

Endpunkt progressionsfreies Überleben

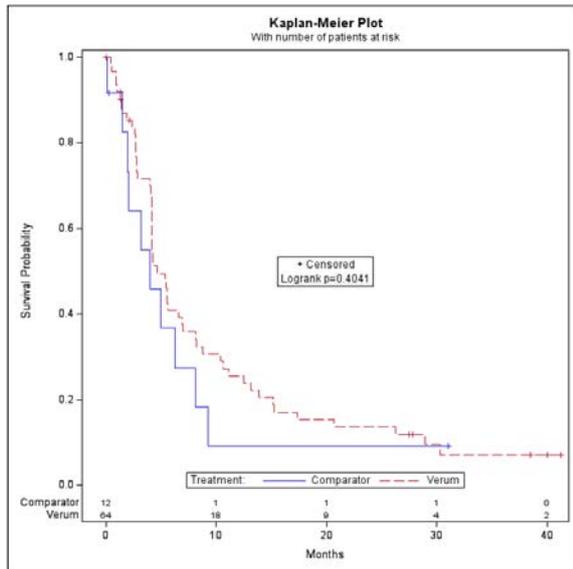


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben der Teilpopulation d aus der Studie RECAP: Capmatinib vs. zVT; naiver Vergleich

Endpunkt ZNS-Progression

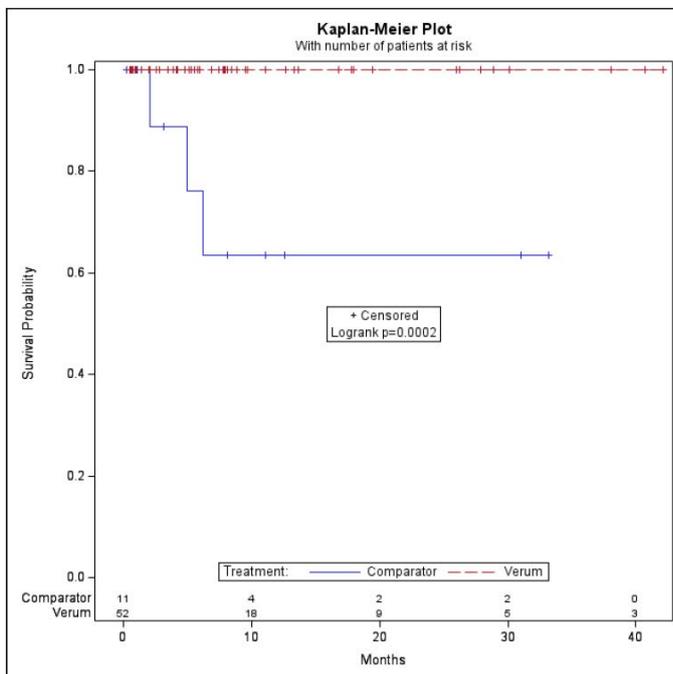


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt ZNS-Progression der Teilpopulation d aus der Studie RECAP: Capmatinib vs. zVT; naiver Vergleich

I Anhang C Studiencharakteristika der nicht randomisierten Vergleiche

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, Vergleich: Capmatinib vs. Therapie in nNGM-Kohorte (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Capmatinib						
GEOMETRY mono-1	1-armig, nicht randomisierte, nicht vergleichende offene Kohortenstudie ^b	Kohorte 4 und Teilmenge aus Kohorte 6: <ul style="list-style-type: none"> vorthera­pierte erwachsene Patientinnen und Patienten^c mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB oder IV) mit METex14-Skipping-Mutation EGFR-Wildtyp und ALK-negativ ECOG-PS ≤ 1 	Capmatinib <ul style="list-style-type: none"> Kohorte 4 (N = 69) Kohorte 6 (N = 34 davon 31 mit METex14-Skipping-Mutation) 	Screening: 28 Tage Behandlung: bis Progression, inakzeptabler Toxizität, Entscheidung der Ärztin oder des Arztes, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up, oder Studienende Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende	152 Zentren in Argentinien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Libanon, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien Taiwan, Türkei, und USA, Vereinigtes Königreich 06/2015 – laufend Datenschnitte: 20.05.2016 ^d 15.08.2016 ^d 09.08.2017 ^d 15.04.2019 ^d 28.10.2019 ^e 06.01.2020 ^d 18.09.2020 ^d 30.08.2021 ^{d, f}	primär: Gesamtansprechrate sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, Vergleich: Capmatinib vs. Therapie in nNGM-Kohorte (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Capmatinib vs. patientenindividuelle Therapie						
RECAP ^s	nicht randomisierte Studie mit Vergleich zwischen Capmatinib (Daten aus der Studie GEOMETRY mono-1) und dem deutschen Therapiestandard im Versorgungsalltag (Daten des nNGM)	<p><u>Interventionsarm:</u> Kohorten 4, 5b, 6 und 7 mit dem Datenschnitt vom 30.08.2022 der Studie GEOMETRY mono-1^h</p> <p><u>Vergleichsarm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ (nNGM-Kohorte) erwachsene Patientinnen und Patienten^c mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB oder IV) mit METex14-Skipping-Mutation ▪ EGFR-Wildtyp und ALK-negativ ▪ ECOG-PS ≤ 1 	<p><u>Interventionsarm:</u> Patientinnen und Patienten der Kohorte 4 und Teilmenge aus Kohorte 6 der Studie GEOMETRY mono-1, die Capmatinib in der Zweitlinientherapie erhalten haben (N = 81)</p> <p><u>Vergleichsarm:</u> (nNGM Kohorte, verschiedene Therapien entsprechend der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien unter Berücksichtigung der entsprechend definierten Vortherapie)</p> <p>Teilpopulation cⁱ (n = 7) Teilpopulation d^j (n = 12) Teilpopulation e^k (n = 2)</p>	<p><u>Interventionsarm:</u> Screening und Behandlung: s. GEOMETRY mono-1</p> <p><u>Vergleichsarm:</u> Screening: k. A. Behandlung: k. A. Beobachtung: bis zum Tod oder Ende der Studie</p>	<p><u>Interventionsarm:</u> s. GEOMETRY mono-1</p> <p><u>Vergleichsarm:</u> 11 Zentren des nNGM</p> <p>Zeitraum 01/2018 – 03/2022</p> <p>Datenschnitt^l: 03/2022</p>	<p>primär: Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, Vergleich: Capmatinib vs. Therapie in nNGM-Kohorte (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b. Alle Angaben in der Tabelle beziehen sich auf die zulassungsrelevante Kohorte 4 und eine Teilmenge der Kohorte 6 (Patientenpopulation mit METex14-Skipping-Mutation). Weitere Kohorten der Studie erhielten auch Capmatinib als Monotherapie mit folgenden Indikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kohorte 1: Vortherapierte Patientinnen und Patienten mit MET-Genkopien (GCN) ≥ 6 <ul style="list-style-type: none"> - Kohorte 1a: MET-GCN ≥ 10 - Kohorte 1b: GCN ≥ 6 und < 10 ▫ Kohorte 2: Vortherapierte Patientinnen und Patienten MET-GCN ≥ 4 und < 6 ▫ Kohorte 3: Vortherapierte Patientinnen und Patienten MET-GCN < 4 ▫ Kohorte 5: Therapienaive Patientinnen und Patienten mit MET-Fehlregulierung <ul style="list-style-type: none"> - Subkohorte 5a: MET-GCN ≥ 10 - Subkohorte 5b: METex14-Skipping-Mutation unabhängig von MET-GCN ▫ Kohorte 6: Vortherapierte Patientinnen und Patienten MET-GCN ≥ 10 ohne METex14-Skipping-Mutation oder mit METex14-Skipping-Mutation unabhängig der MET-GCN ▫ Kohorte 7: Therapienaive Patientinnen und Patienten mit METex14-Skipping-Mutation unabhängig von MET-GCN (Kohorte 7 wurde nach Abschluss der Rekrutierung von Kohorte 5b eröffnet) <p>c. die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und / oder platinbasierter Chemotherapie benötigten. Patientinnen und Patienten mit symptomatischen ZNS-Metastasen (Zentralnervensystem), die neurologisch instabil waren oder in den letzten 2 Wochen vor Studienbeginn eine zunehmende Dosis von Steroiden zur Behandlung von ZNS-Symptome erhielten, wurden ausgeschlossen.</p> <p>d. prädefinierte Interimsanalyse</p> <p>e. Interimsanalyse auf Anforderung der FDA</p> <p>f. vom pU für das Dossier vorgelegter Datenschnitt</p> <p>g. vom pU für die Nutzenbewertung konzipierte Studie, in der die Kohorte 4, 5b, 6 und 7 der Studie GEOMETRY mono-1 dem Interventionsarm (Capmatinib) und eine aus retrospektiven Patientendaten des nNGM-Registers zusammengestellte Kohorte dem Vergleichsarm entsprechen. Der pU legt für diese Studie zwei Analysen vor. Hauptanalyse: Vergleich von Capmatinib vs. Therapien gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie; Sensitivitätsanalyse: Capmatinib vs. alle Therapiemöglichkeiten gemäß Versorgungsalltag in den nNGM-Zentren unter Berücksichtigung der jeweiligen vom G-BA definierten Vortherapie einer Teilpopulation und inklusive der jeweiligen vom G-BA definierten zVT in Abhängigkeit der vorgegebenen Vortherapien. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich die Hauptanalyse relevant.</p> <p>h. für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die Daten zu den Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie (Kohorte 4 und Teilmenge der Kohorte 6) relevant</p> <p>i. Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, Vergleich: Capmatinib vs. Therapie in nNGM-Kohorte (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
j.		Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie ohne Immuntherapie				
k.		Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie.				
l.		Es wurden Daten von Patientinnen und Patienten extrahiert, die zwischen 01.01.2018 und 31.12.2020 in einem der teilnehmenden Zentren des nNGM mit NSCLC mit METex14-Skipping-Mutation diagnostiziert und behandelt wurden. Die Datenerhebung erfolgte bis zum 22.03.2022. Im nNGM-Register liegen für diesen Zeitraum Daten zu NSCLC-Patientinnen und Patienten vor.				
ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GCN: Genkopien (Gene copy number); METex14: Skipping des Exon 14 im Gen des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktors; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; nNGM: Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs; NSCLC: nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen –Non-RCT, Vergleich: Capmatinib vs. Therapie in nNGM-Kohorte

Studie	Intervention	Vor- und Begleitbehandlung ^a
GEOMETRY mono-1	<p>Capmatinib 400 mg 2-mal täglich, oral</p> <p>Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Unverträglichkeit möglich^b, bei Dosisreduktionen stufenweises Herabsetzen auf 300 mg und 200 möglich^c, geringere Dosierungen als 200 mg nicht erlaubt</p>	<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ palliative Strahlentherapie für Knochenläsionen ≤ 2 Wochen vor erster Verabreichung der Studienmedikation <p>Nicht Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Crizotinib oder einem anderen MET- oder HGF-Inhibitor ▪ Thoraxbestrahlung von Lungenfeldern ≤ 4 Wochen vor erster Verabreichung der Studienmedikation ▪ instabile oder steigende Dosen von Kortikosteroiden <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lokale Knochenbestrahlung zu analgetischen Zwecken oder bei lytischen Läsionen und palliative Strahlentherapie <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ starke CYP3A4-Induktoren (wie z. B. Rifampicin) ▪ Arzneimittel mit einem bekannten Risiko für Torsades des Pointes
nNGM (Daten für die Vergleichstherapie der Studie RECAP)	<p>Alle Therapiemöglichkeiten in der Erst- oder Zweitlinie gemäß Versorgungsalltag in den nNGM-Zentren^d.</p>	<p>Nicht Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ > 2 Therapien für lokal fortgeschrittene/metastasierende Erkrankung (einschließlich Behandlungen im Rahmen einer klinischen Studie) ▪ vorherige Behandlung mit Crizotinib, Capmatinib, Tepotinib oder einem anderen MET-Inhibitor ▪ instabile oder steigende Dosen von Kortikosteroiden
<p>a. Alle Angaben in der Tabelle beziehen sich auf die zulassungsrelevante Kohorte 4 und eine Teilmenge der Kohorte 6.</p> <p>b. wurde die Behandlung für mehr als 21 aufeinander folgende Tage unterbrochen, sollte Capmatinib dauerhaft abgesetzt werden</p> <p>c. maximal 2 Dosisreduktionen erlaubt. Dosis-Re-Eskalation auf die vorherige Dosis war nur einmalig erlaubt</p> <p>d. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die 21 Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie relevant, die eine Therapie gemäß der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abhängigkeit der vorgegebenen Vortherapien erhalten haben.</p> <p>CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; HGF: Hepatozyten-Wachstumsfaktor; MET: Mesenchymal epithelialer Transitionsfaktor; nNGM: Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs; NSCLC: nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind detailliert in der Fachinformation und im Risk-Management-Plan (RMP) beschrieben.

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 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.

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.

Weder bei älteren Patienten (ab 65 Jahre) noch bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten, da Tabrecta® bei diesen Patienten nicht untersucht wurde. Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tabrecta® bei Kindern unter 18 Jahren liegen keine Daten vor.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Nebenwirkungen unter Tabrecta® sollte die Dosis des Arzneimittels reduziert bzw. unterbrochen oder abgebrochen werden. Überwachungsmaßnahmen sind bei Auftreten folgender Nebenwirkungen/Zustände erforderlich, ggf. mit Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung: Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease, ILD)/Pneumonitis, Erhöhung von ALT und/oder AST, Anstieg des Gesamtbilirubins, Anstieg Serumkreatinin, Erbrechen oder anderer Nebenwirkungen.

Capmatinib durchläuft einen Metabolismus über CYP3A4-Enzyme und Aldehydoxidase. Wechselwirkungen bestehen zwischen Tabrecta® und starken CYP3A-Inhibitoren, moderaten und starken CYP3A-Induktoren, Mitteln, die den pH-Wert des Magens erhöhen, sowie Substraten von CYP-Enzymen und Substraten von P-Glykoprotein und Breast Cancer Resistance Protein.

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. Die Fachinformation beschreibt daraus resultierende Handlungsempfehlungen.

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.15
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.17
II 2.2 Verbrauch	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.19
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.25
II 3 Literatur	II.26

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
METex14-skipping	Veränderungen, die zu Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen führen
NSCLC	Non small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregisters München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation von Capmatinib [1]. Demnach wird Capmatinib als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und / oder platinbasierter Chemotherapie benötigen.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem fortgeschrittenem NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder höher gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [2].

Der G-BA hat am 06.09.2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (12.08.2022) angepasst. Mit der Anpassung unterteilt sich die Zielpopulation in 3 Fragestellungen mit folgenden Patientengruppen:

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

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

Davon abweichend unterteilt der pU die Zielpopulation wie folgt:

- Erwachsene in der Zweitlinientherapie
 - nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper als Monotherapie (Teilpopulation 1, siehe Fragestellung 1)
 - nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Teilpopulation 2, siehe Fragestellung 2)
 - nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Teilpopulation 3a, siehe Fragestellung 3)
- Erwachsene, die eine Drittlinientherapie benötigen (Teilpopulation 3b, siehe Fragestellung 3)

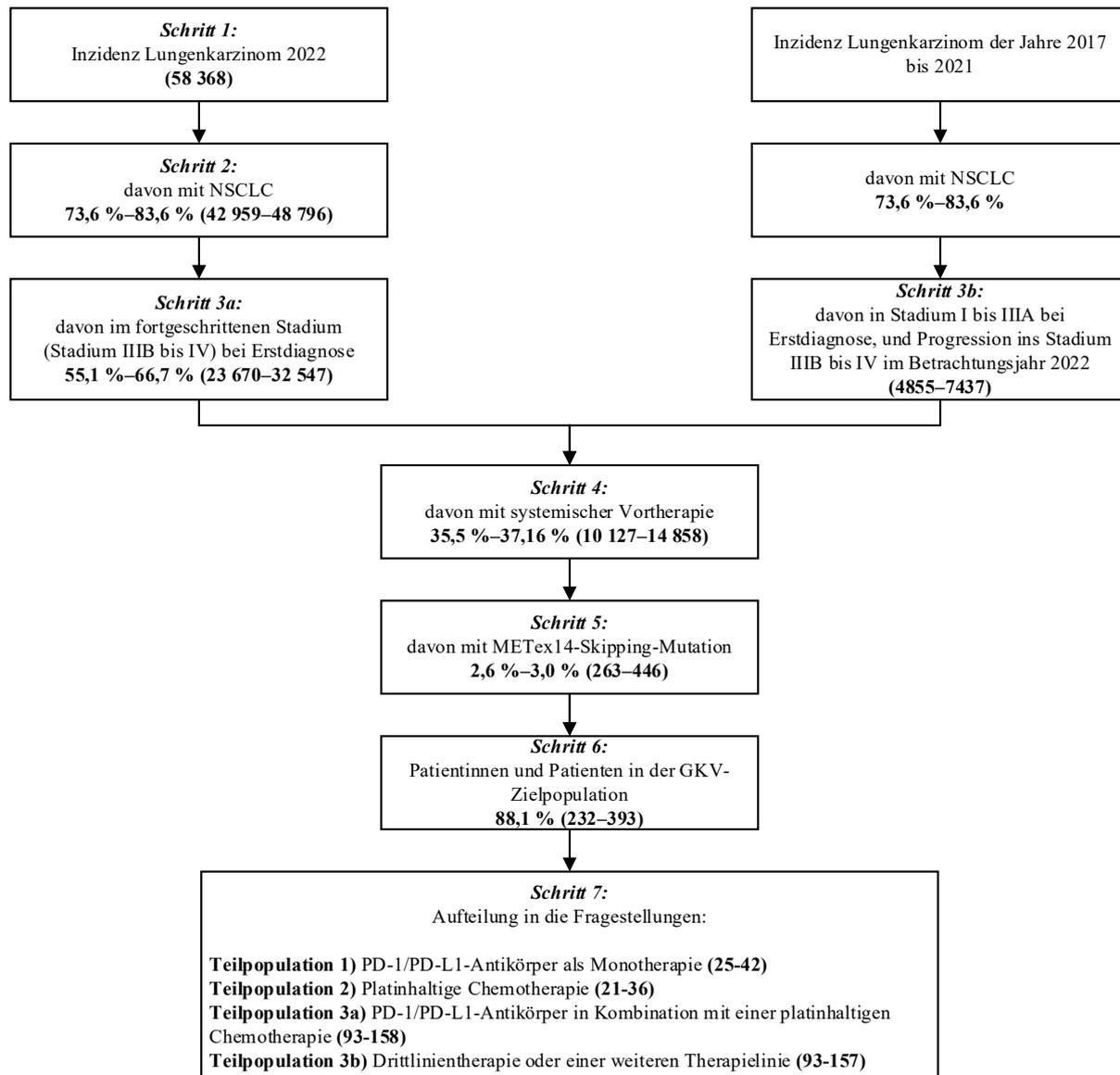
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen hohen Bedarf an wirksamen, zielgerichteten Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet. Dies begründet er u. a. mit der Schwere, der Seltenheit und den begrenzten Therapiemöglichkeiten der Erkrankung für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer METex14-Skipping-Mutation.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



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

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

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2022

Als Ausgangsbasis für seine Berechnungen prognostiziert der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2022. Hierzu zieht er die vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) berichteten Fallzahlen für die Diagnosecodes C33 bis C34 gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) der Jahre 2013 bis 2018 (Datenstand: 21.12.2021) heran [3]. Unter der Annahme einer gleichbleibenden durchschnittlichen Wachstumsrate pro Jahr in Höhe von

0,5 % prognostiziert er eine Anzahl von 58 368 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 neu an einem Lungenkarzinom erkranken.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit NSCLC zieht der pU 2 Quellen [4,5] heran und ermittelt daraus eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 %. Sowohl die Untergrenze als auch die Obergrenze entnimmt der pU dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [5]. Laut pU ergibt sich auf diese Weise eine Anzahl von 42 959 bis 48 796 Patientinnen und Patienten mit NSCLC für das Jahr 2022.

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

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder höher an denjenigen mit NSCLC zieht der pU 3 Quellen [5-7] heran. Dabei verweist er auf den „Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren“ der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG). In diesem sind Angaben zu ca. 22 700 neu diagnostizierten Fällen aus 60 Lungenkrebszentren für das Jahr 2020 enthalten. Dieser Publikation entnimmt der pU, einen Anteil von Patientinnen und Patienten in Stadium IIIB und IIIC von 12,9 % und im Stadium IV von 45,5 % (UICC, 8. Auflage) [6]. Zudem verweist der pU auf den IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [5]. Diesem entnimmt er einen Anteil für Stadium IIIB von 9,6 % und einen Anteil für Stadium IV von 50,4 % (UICC, 7. Auflage). Zusätzlich verweist der pU auf eine Registerstudie der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID), in die ca. 132 000 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinomdiagnose aus 12 Bundesländern zwischen 2002 und 2010 eingeschlossen wurden. Daraus leitet er einen Anteil von 16,3 % für Stadium IIIB und einen Anteil von 48,4 % für Stadium IV (UICC, 6. Auflage) ab [7].

Auf Basis dieser Daten nimmt der pU eine Spanne von 55,1 % bis 66,7 % an. Für die Untergrenze addiert er Anteilswerte aus dem Bericht des IQWiG (Stadium IIIB: 9,6 %) [5] und der DKG (Stadium IV: 45,5 %) [6]. Für die Obergrenze addiert er Anteilswerte aus der Registerstudie der GEKID (Stadium IIIB: 16,3 %) [7] und des IQWiG (Stadium IV: 50,4 %) [5]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 berechnet er eine Anzahl von insgesamt 23 670 bis 32 547 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB bis IV).

Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit NSCLC, deren Erkrankung in einem frühen Stadium (I bis IIIA) diagnostiziert wurde und die im Betrachtungsjahr ins fortgeschrittene Stadium (IIIB bis IV) progredieren

Zunächst berechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die jeweils in den Jahren 2017 bis 2021 neu an NSCLC in einem früheren Stadium (I bis IIIA) erkrankt sind. Hierzu entnimmt er den Angaben des ZfKD die Anzahl an Neuerkrankungen am Lungenkarzinom im

Jahr 2017 [3] und berechnet analog zu Schritt 1 die inzidenten Fälle für die Jahre 2017 bis 2021. Auf diese Angaben überträgt der pU sowohl den Anteil für das NSCLC in Höhe von 73,6 % bis 83,6 % (siehe Schritt 2) sowie den Anteil für eine Erstdiagnose in einem früheren Stadium (I bis IIIA) in Höhe von 33,3 % bis 44,9 % (Umkehrschluss zur Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium laut Schritt 3a).

Zusätzlich zieht der pU den Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit NSCLC heran, die innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung eine Metastasierung als Progressionsereignis erleiden. Hierfür verweist der pU auf Angaben des Tumorregisters München (TRM) zu Patientinnen und Patienten der Diagnosejahre 1998 bis 2020, die bei Erstdiagnose keine Fernmetastasen aufwiesen [8]. Aus den im TRM angegebenen kumulativen Inzidenzen berechnet der pU jährliche Ereignisraten für eine Metastasierung für die Jahre 1 bis 5 nach Erstdiagnose (19,9 %, 8,2 %, 3,1 %, 1,8 % und 1,2 %). Diese überträgt er jeweils auf die entsprechende Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in den Jahren 2017 bis 2021 neu an NSCLC in einem früheren Stadium erkrankt sind.

In der Summe berechnet der pU eine Anzahl von 4855 bis 7437 Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung in den Jahren 2017 bis 2021 in einem früheren Stadium erstdiagnostiziert wurde und die im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit systemischer Vortherapie

Der pU definiert die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC über die Anteile derjenigen, die mindestens eine entsprechende 2. Therapielinie erhalten haben. Dabei setzt er auf Basis von 2 Quellen eine Anteilsspanne von 35,5 % bis 37,16 % an. Der untere Anteil basiert auf der deutschen Registerstudie CRISP (AIO-TRK-0315) [9]. Für die Obergrenze verweist der pU auf eine GKV-Routinedatenanalyse von Hardtstock et al.[10].

Bei der Registerstudie CRISP handelt es sich dem pU zufolge um eine an deutschen Studienzentren durchgeführte, offene, prospektive, multizentrische nicht interventionelle Studie. Der pU berichtet, dass zum Datenschnitt (30.06.2021) von 6490 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem und metastasierten NSCLC (Stadium IIIB bis IV) Daten zu den erhaltenen Therapielinien vorhanden sind. Dem pU zufolge wurde bei 2304 Patientinnen und Patienten (35,5 %) mindestens eine Zweitlinientherapie dokumentiert. Der pU betrachtet diese Patientinnen und Patienten als vorbehandelt.

Bei der Routinedatenanalyse von Hardtstock et al. 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 2011 bis 2016 enthält. Dabei wurde eine Anzahl von 1009 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC identifiziert, die nach Diagnosestellung über einen Zeitraum von 36 Monaten beobachtet wurden. Im Beobachtungszeitraum verstorbene Patientinnen und Patienten wurden dabei ebenfalls mit ausgewertet. Die Analyse identifizierte 22,3 % Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinientherapie, 9,71 % mit einer Drittlinientherapie und 5,15 % mit einer

Folgelinientherapie [10]. In Summe sind dem pU zufolge 37,16 % der Patientinnen und Patienten vorbehandelt.

Der pU überträgt die Spanne (35,5 % bis 37,16 %) auf die Summe der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3a und 3b und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 10 127 bis 14 858 Patientinnen und Patienten, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit einer METex14-Skipping-Mutation

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer METex14-Skipping-Mutation zieht der pU 4 Quellen [11-14] heran und ermittelt daraus eine Spanne von 2,6 % bis 3 %. Für die Untergrenze entnimmt der pU den Anteilswert einer Publikation von Tong et al. [13]. Die retrospektive Studie umfasste 687 Fälle, die zwischen 1995 bis 2011 mit NSCLC diagnostiziert wurden. Den Wert für die Obergrenze entnimmt der pU einer Publikation von Awad et al. [11]. Dabei handelt es sich um eine Auswertung im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie von 933 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Übertragen auf die Summe aus Schritt 4 berechnet der pU eine Anzahl von 263 bis 446 Patientinnen und Patienten mit einer METex14-Skipping-Mutation.

Schritt 6: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,1 % [15,16] ermittelt der pU eine Anzahl von 232 bis 393 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Schritt 7: Aufteilung der GKV-Zielpopulation in die einzelnen Fragestellungen

Der pU beschreibt die Aufteilung in die einzelnen Teilpopulationen (Fragestellungen) in Abschnitt 3.2.5 – Modul 3 A. Für die Aufteilung der Patientinnen und Patienten innerhalb der GKV-Zielpopulation verweist der pU auf die bereits verwendeten Quellen aus Schritt 4 [9,10].

Aus der in Schritt 4 beschriebenen GKV-Routinedatenanalyse von Hardstock et al. [10] leitet der pU einen Anteil von 60 % mit lediglich einer Zweitlinientherapie an allen Patientinnen und Patienten mit Vortherapie ab. Zur weiteren Aufteilung der Patientinnen und Patienten in Populationen 1, 2 und 3a mit lediglich einer Zweitlinientherapie zieht der pU Daten aus der CRISP Registerstudie [9] heran. Dabei schließt er aus der Studie diejenigen Patientinnen und Patienten aus, die keiner vom G-BA definierten Teilpopulation zugeordnet werden können. Unter dieser Berücksichtigung unterteilt der pU die Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten, folgendermaßen:

- 17,6 % PD-1-/PD-L1-Antikörper als Monotherapie,
- 15,3 % platinhaltige Chemotherapie oder
- 67,1 % PD-1-/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie.

Für Patientinnen und Patienten mit einer weiteren Folgetherapie nach der Zweitlinie (Population 3b) an allen mit Vortherapie leitet der pU einen Anteil von 40 % aus der GKV-Routinedatenanalyse ab [10]. Die anhand dieser Quellen angenommen Anteilswerte überträgt er anschließend auf die Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und ermittelt somit eine Anzahl von:

- 25 bis 42 Patientinnen und Patienten mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Teilpopulation 1, siehe Fragestellung 1)
- 21 bis 36 Patientinnen und Patienten mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Teilpopulation 2, siehe Fragestellung 2)
- 93 bis 158 Patientinnen und Patienten mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Teilpopulation 3a, siehe Fragestellung 3)
- 93 bis 157 Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie benötigen (Teilpopulation 3b, siehe Fragestellung 3).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

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

Insgesamt liegen die Angaben des pU für die Untergrenze in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Da jedoch zum einen auch Patientinnen und Patienten für die Zielpopulation infrage kommen, die bereits im Vorjahr Metastasen entwickelt haben (siehe Schritt 3b) und zum anderen auch solche, die mindestens eine Vortherapie und einen Progress erlitten haben (siehe Schritt 4), kann die Obergrenze der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auch höher liegen. Nachfolgend werden die begründenden Aspekte für die Bewertung sowie weitere kritische Aspekte der Herleitung erläutert.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom

Für die vom pU herangezogene Datenbankabfrage steht mittlerweile eine aktuellere Auswertung zur Verfügung, in der u. a. Angaben für das Jahr 2019 enthalten sind (Datenstand: 13.09.2022). Zudem weist der Bericht Krebs in Deutschland des RKI für das Jahr 2022 eine Anzahl von 59 700 [17] Patientinnen und Patienten aus, die in den darauffolgenden Jahren neu am Lungenkarzinom erkranken.

Zu Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB bis IV) anhand der Addition der Anteilswerte aus den Quellen der DKG, des IQWiG und der GEKID [5-7]. Dieses Vorgehen ist methodisch fraglich, da es die Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und der Betrachtungszeiträume in den 3 unterschiedlichen Datengrundlagen voraussetzt. Dies ist vor allem durch voneinander abweichende Betrachtungszeiträume und Patientenpopulationen nicht gegeben.

Zu Schritt 3b: Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung in einem frühen Stadium diagnostiziert wurde mit Progress ins fortgeschrittene Stadium im Betrachtungsjahr

In seinem Vorgehen berücksichtigt der pU sowohl neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit NSCLC aus dem Jahr 2022 als auch Patientinnen und Patienten die in den Vorjahren in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr ins metastasierte Stadium progredieren. Dies ist nachvollziehbar. Darüber hinaus kommen jedoch auch Patientinnen und Patienten infrage, die bereits im Vorjahr Metastasen entwickelt haben.

Der pU weist korrekt darauf hin, dass durch sein Vorgehen zum einen keine Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die aus einem früheren Stadium in das Stadium IIIB/IIIC progredieren und zum anderen bei den Metastasierungen innerhalb von 5 Jahren auch Progressionsereignisse von Stadium IIIB/IIIC nach Stadium IV erfasst, wodurch sich insgesamt gegenläufige Abweichungen ergeben. Inwieweit sich dieser Effekt – wie vom pU angenommen – aufhebt, ist mit Unsicherheit behaftet.

Des Weiteren wird in der Publikation des TRM [8] darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann. Zudem sind Patientinnen und Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert werden und nach mehr als 5 Jahren eine Metastasierung erleiden nicht vom Vorgehen des pU berücksichtigt.

Es ist darauf hinzuweisen, dass grundsätzlich möglichst lange Beobachtungszeiträume für die Progression zu wählen sind, um alle Progressionsereignisse zu erfassen.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Vortherapie

Der pU definiert die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, für die nach mindestens 1 systemischen Therapie eine weitere Therapielinie infrage kommt, über die Anteile der Patientinnen und Patienten, die mindestens eine entsprechende 2. Therapielinie erhalten haben. Als Obergrenze können ggf. auch weitere Patientinnen und Patienten betrachtet werden, die 1 systemische Therapie erhalten haben und anschließend einen Progress erlitten.

Hinsichtlich der GKV-Routinedatenanalyse [10] sind u. a. die folgenden Aspekte zu beachten: Durch den Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die eine Therapie erhalten haben, die sowohl für die Behandlung des NSCLC als auch des SCLC zugelassen ist, wurden beispielsweise Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die eine platinbasierte Therapie mit Cisplatin oder Carboplatin oder eine Therapie mit den Drittgenerationszytostatika Gemcitabin

oder Paclitaxel erhalten haben. Dies kann zu Unsicherheit bei der Übertragbarkeit der Therapielinien führen. Zudem kann – wie die Autorinnen und Autoren selbst anmerken – der Anteil mit systemischen Therapielinien überschätzt sein, da nur Patientinnen und Patienten mit einer für das NSCLC spezifischen Therapie eingeschlossen wurden. Auch hier ist zu beachten, dass im Anschluss an den vorliegenden Betrachtungszeitraum (01.01.2011 bis 31.12.2016) weitere Behandlungsoptionen zugelassen wurden, die die Verteilung bzw. die Anzahl der durchlaufenen Therapielinien beeinflussen kann.

Zu Schritt 5: Anteil METex14-Skipping-Mutation

Die Ermittlung der Patientinnen und Patienten in der Untergrenze beruht hauptsächlich auf Daten aus der Publikation von Tong et al. [13]. Diese ist mit Unsicherheiten behaftet, da diese:

- ausschließlich aus einem Krankenhaus in Hong-Kong erhoben sind und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unklar ist
- zum Großteil Patientinnen und Patienten mit NSCLC in früheren Stadien (I bis IIIA) betrachtet und die Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC nicht gänzlich gewährleistet ist.

Die Ermittlung der Patientinnen und Patienten in der Obergrenze beruht hauptsächlich auf Daten der Publikation von Awad et al. [11]. Diese ist ebenfalls mit Unsicherheit behaftet: Da die Studienpopulation sich ausschließlich aus Patientinnen und Patienten eines US-amerikanischen Institutes zusammensetzt und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unklar ist.

Zu Schritt 7: Aufteilung der GKV-Zielpopulation in die einzelnen Fragestellungen

Der pU bezieht sich zur Einteilung der Patientinnen und Patienten innerhalb der GKV-Zielpopulation auf die bereits verwendeten Quellen aus Schritt 4 (Registerstudie CRISP (AIO-TRK-0315), Hardtstock et al.) [9,10]. Dabei sind die Kritikpunkte, die bereits in Zu Schritt 4 aufgeführt sind weiterhin zu beachten (siehe Zu Schritt 4).

Einordnung unter Berücksichtigung früherer Verfahren

In einem vorherigen Verfahren zu Tepotinib aus dem Jahr 2022 im gleichen Anwendungsgebiet (Indikation: Erwachsenen 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) wurde eine Anzahl von 427 bis 2305 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ermittelt [18]. Diese wurde als überschätzt bewertet.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen

identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht analog zu seiner Schätzung in Schritt 1 von einer steigenden Inzidenz (durchschnittliche Wachstumsrate 0,50 %) sowie einer steigenden 5-Jahres-Prävalenz (durchschnittliche Wachstumsrate 2,34 %) in den kommenden 5 Jahren aus. Auf diese Weise prognostiziert er für das Jahr 2027 eine Anzahl von 59 839 inzidenten Fällen und eine 5-Jahres-Prävalenz in Höhe von 112 856 Patientinnen und Patienten.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Capmatinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und / oder platinbasierter Chemotherapie benötigen, davon	232–393	Insgesamt liegen die Angaben für die Untergrenze in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Die Angabe für die Obergrenze kann auch höher liegen als die vom pU ausgewiesene. Zudem sind einzelne Aspekte zu berücksichtigen, die zu Unsicherheiten für die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation führen.
	nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Fragestellung 1)	25–42	
	nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 2)	21–36	
	nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 3)	186–315 ^b	

a. Angaben des pU

b. eigene Berechnung als Summe der Angaben des pU für die Populationen 3a und 3b auf Basis der Angaben des G-BA zu den Fragestellungen 1, 2 und 3

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MET: Mesenchymal-Epithelialen Transitionsfaktor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat am 06.09.2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (12.08.2022) angepasst. Mit der Anpassung hat der G-BA die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

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

- Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 3):
 - patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin.

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

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

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [1,19-32].

Gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie wird für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [33]. Der pU legt für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde. Des Weiteren geht er bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

Da in den Fachinformationen [1,19-32] und in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [33] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung für alle Wirkstoffe rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,19-32].

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Capmatinib, Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Nintedanib, Afatinib, Erlotinib und Ramucirumab – richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die

durchschnittlichen geschlechtsspezifischen Körpermaße für Erwachsene gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [34] zugrunde, aus denen er eine durchschnittliche KOF von 1,90 m² für Frauen und Männer berechnet.

Der Verbrauch von Ramucirumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen von 77 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [34] zugrunde.

Den Fachinformationen [22,23] lässt sich für den Verbrauch von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin keine explizite Dosierungsempfehlung entnehmen. Für den Verbrauch von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin setzt der pU – analog zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin [24] – eine Dosierung für Cisplatin von 75 bis 100 mg/m² KOF an.

Der pU setzt für seine Berechnung für Carboplatin jeweils eine Dosierung von 500 mg/m² KOF an. Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [33] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m² KOF bzw. Area under the Curve (AUC) 6 mg/ml * min pro Gabe angegeben. Zusätzlich wird gemäß der Fachinformation von nab-Paclitaxel [28] für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine Dosierung für Carboplatin empfohlen, die einer AUC von 6 mg * min/ml entspricht.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Capmatinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2022, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2022 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Für Cisplatin, Carboplatin und Paclitaxel kombiniert der pU zur Erreichung der Zieldosis jeweils Präparate verschiedener Hersteller. Dies führt bei Paclitaxel zu einer Unterschätzung der Arzneimittelkosten.

Für Docetaxel lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 160 mg) eine zweckmäßigere Stückelung darstellen, die jedoch unwirtschaftlicher als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 80 mg) ist.

Für Nivolumab lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (2-mal 120 mg) eine zweckmäßigere und wirtschaftlichere Stückelung darstellen, als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 100 mg und 1-mal 40 mg).

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Für Pemetrexed und Paclitaxel setzt er die Kosten für eine Prämedikation an. Diese sind überwiegend nachvollziehbar. Bei Pemetrexed ergeben sich für Dexamethason und Vitamin B12 bei Veranschlagung des Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags abweichende Kosten.

Für Cisplatin [22] veranschlagt der pU die Gebührenordnungsposition (GOP) 01512 (Beobachtung und Betretung, Dauer mehr als 6 Stunden) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [35]. Dies ist plausibel. Für alle weiteren Wirkstoffe – mit Ausnahme von Capmatinib, Nintedanib, Afatinib und Erlotinib – können gemäß Fachinformationen [20,21,23-28,31,32,36] ebenfalls GOP für die Kosten der Infusionstherapie angesetzt werden (z. B. GOP 02100, 02101 oder 01510), die der pU nicht veranschlagt. Dabei ist zu beachten, dass bei Kombinationstherapien die Gesamtdauer der Behandlung betrachtet werden muss und die verschiedenen GOP ggf. nicht nebeneinander berechnungsfähig sind.

Für alle Therapieregime – mit Ausnahme von Afatinib und Erlotinib – fallen gemäß Fachinformationen [19-28,31,32,36] weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU setzt für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Capmatinib, Nintedanib, Afatinib und Erlotinib – Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Diese Angaben sind plausibel.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Capmatinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 120 939,47 €, die ausschließlich Arzneimittelkosten beinhalten. Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebene Jahrestherapiekosten für die Wirkstoffe bzw. Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten jeweils Arzneimittelkosten und für Therapieregime mit Cisplatin, Paclitaxel und Pemetrexed Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie – mit Ausnahme von Nintedanib, Afatinib und Erlotinib – Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Für Atezolizumab ist die Untergrenze der Jahrestherapiekosten unterschätzt, da der pU hier die Arzneimittelkosten aus dem 3-wöchigen Schema mit den Kosten gemäß Hilfstaxe des 4-wöchigen Schemas addiert.

Arzneimittelkosten

Für Therapieregime mit Cisplatin – ausgenommen Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel – liegen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten trotz der abweichenden Kosten bei Verwendung von Präparaten mit Cisplatin desselben Herstellers (siehe Abschnitt II 2.3) in einer plausiblen Größenordnung.

Für Therapieregime mit Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten unterschätzt, da für Paclitaxel bei Veranschlagung von Präparaten desselben Herstellers (siehe Abschnitt II 2.3) höhere Kosten anfallen.

Für Carboplatin ergeben sich bei Veranschlagung von Präparaten desselben Herstellers (siehe Abschnitt II 2.3) keine abweichenden Arzneimittelkosten.

Die Arzneimittelkosten des pU zu Nivolumab sind überschätzt, da mit Nivolumab in der Wirkstärke 120 mg eine wirtschaftlichere und zweckmäßige Stückelung erzielt werden kann (siehe Abschnitt II 2.3).

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe

Für alle Therapieregime – mit Ausnahme von Afatinib und Erlotinib – fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, wie z. B. für die Infusionstherapie oder die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

Der pU berücksichtigt die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika korrekt gemäß Hilfstaxe.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Capmatinib	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und / oder platinbasierter Chemotherapie benötigen.	120 939,47	0	0	120 939,47	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper ^b als Monotherapie (Fragestellung 1)					Für Cisplatin + Paclitaxel sind die angegebenen Arzneimittelkosten unterschätzt. Die angegebenen Arzneimittelkosten für die weiteren Therapieregime mit Cisplatin sind (in der Größenordnung) plausibel. Für alle Therapieregime fallen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
+ Vinorelbin		6684,00–8182,45	2875,18–2968,27	4228,20	13 787,38–15 378,92	
+ Gemcitabin		10 184,92–10 713,18	2875,18–2968,27	4228,20	17 288,29–17 909,65	
+ Docetaxel		15 708,37	2875,18–2968,27	2818,80	21 402,35–21495,44	
+ Paclitaxel		19 236,40	3123,65–3216,74	2818,80	25 178,84–25 271,93	
+ Pemetrexed ^c	10 768,86	3007,94–3148,48	2818,80	16 595,60–16 736,14		

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Carboplatin	siehe oben					Für Carboplatin + Paclitaxel sind die angegebenen Arzneimittelkosten unterschätzt.
+ Vinorelbin		12 792,10– 13 762,29	0	4228,20	17 020,30– 17 990,49	
+ Gemcitabin		16 293,01	0	4228,20	20 521,21	Die angegebenen Arzneimittelkosten für die weiteren Therapieregime mit Carboplatin sind plausibel.
+ Docetaxel		21 816,47	0	2818,80	24 635,27	
+ Paclitaxel		25 076,18	248,47	2818,80	28 143,46	Für alle Therapieregime fallen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
+ Pemetrexed ^c		16 876,96	132,77–180,22	2818,80	19 828,52– 19 875,97	
+ nab-Paclitaxel		47 187,76	0	5637,60	52 825,36	Die angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Gemcitabin ^d		7166,25	0	3159,00	10 325,25	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Vinorelbin ^d		7063,14– 8515,64	0	4220,10	11 283,24– 12 735,74	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Docetaxel ^c	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 2)	13 742,17	0	1409,40	15 151,57	Für Atezolizumab ist die Untergrenze der Jahrestherapiekosten unterschätzt, da der pU hier die Arzneimittelkosten aus dem 3-wöchigen Schema mit den Kosten gemäß Hilfstaxe des 4-wöchigen Schemas addiert. Die angegebenen Arzneimittelkosten sind – mit der Ausnahme von Nivolumab – plausibel. Die angegebenen Arzneimittelkosten von Nivolumab sind überschätzt. Es fallen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Pemetrexed ^f		8802,66	132,77–180,22	1409,40	10 344,83– 10 392,28	
Nivolumab		76 495,71	0	1853,10	78 348,81	
Pembrolizumab ^g		99 714,53	0	617,70–1235,40	100 332,23– 100 949,93	
Atezolizumab		68 139,62– 71 983,80	0	923–1853,10	69 062,62– 73 836,90	
Nintedanib + Docetaxel ^h		45 752,26	0	1409,40	47 161,66	
patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit METex14-Skipping-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper ^b in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1-/PD-L1-Antikörper ^b und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 3)					Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen mit – Ausnahme von Afatinib und Erlotinib – (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Afatinib		30 935,18	0	0	30 935,18	
Erlotinib		9851,84	0	0	9851,84	
Pemetrexed		8802,66	132,77–180,22	1409,40	10 344,83– 10 392,28	
Docetaxel		13 742,17	0	1409,40	15 151,57	
Ramucirumab + Docetaxel		70 592,32	0	2644,80	73 237,12	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Nintedanib + Docetaxel	siehe oben	45 752,26	0	1409,40	47 161,66	siehe oben
Vinorelbin		7063,14– 8515,64	0	4220,10	11 283,24– 12 753,74	

a. Angaben des pU
b. Die Anwendung eines PD-1-/PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.
c. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie
d. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung
e. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren
f. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie
g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, TPS \geq 1 %
h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen. Er beschreibt, dass sich die Versorgung des fortgeschrittenen NSCLC aktuell stark im Wandel befindet. In dieser, dem pU zufolge, dynamischen Situation können die Versorgungsanteile für Capmatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht abschließend bewertet werden.

Dem pU zufolge hängt die Patientenpräferenz von individuellen Faktoren und Präferenzen ab. Er erläutert zudem, dass laut Fachinformation Capmatinib bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert ist [1]. Der pU gibt mit Verweis auf die Zulassungsstudie GEOMETRY Mono-1 an, dass 18 % der Patientinnen und Patienten die Therapie mit Capmatinib aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen. Er erwartet, dass die Behandlung mit Capmatinib sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich stattfindet.

II 3 Literatur

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

1. Novartis Pharma. Tabrecta Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Hoboken: Wiley Blackwell; 2017.
3. 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 [online]. 2021. URL: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage>.
4. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 -Versorgungssituation beim Lungenkarzinom [online]. 2020. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation [online]. 2019. URL: https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf.
6. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2021. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren [online]. 2021. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2021-A1_210730.pdf.
7. Eberle A, Jansen L, Castro F et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2015; 90(3): 528-533. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.10.007>.
8. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC; Survival [online]. 2022 [Zugriff: 19.10.2022]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
9. iOmedico, A. I. O. Studien gGmbH. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP). AIO-TRK-0315. Interim Analysis [unveröffentlicht].
10. Hardtstock F, Myers D, Li T et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. BMC Cancer 2020; 20(1): 260. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-06738-z>.

11. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM 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. *J Clin Oncol* 2016; 34(7): 721-730. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4600>.
12. Schrock AB, Frampton GM, Suh J et al. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. *J Thorac Oncol* 2016; 11(9): 1493-1502. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.06.004>.
13. Tong JH, Yeung SF, Chan AWH 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(12): 3048-3056. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2061>.
14. Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA et al. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer - A systematic review and meta-analysis. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2018; 123: 76-82. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.006>.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung [online]. 2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
16. Statistisches Bundesamt. 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]).
17. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2017/2018; Kapitel 3.12 Lunge - ICD-10 C33-34 [online]. 2018 [Zugriff: 19.10.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c33_c34_lunge.pdf?__blob=publicationFile.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tepotinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 13.06.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-30_tepotinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
19. Boehringer Ingelheim International. Vargatef Weichkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab) [online]. 2022 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. Roche Pharma. Tecentriq 840 mg/1 200 mg (Atezolizumab) [online]. 2022 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

22. TEVA. Cisplatin Teva 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Cisplatin) [online]. 2017 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
23. Onkovis. Vinorelbin onkovis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Vinorelbin) [online]. 2020 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
24. Ribosepharm. Gemcitabin Hikma 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Gemcitabin) [online]. 2022 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
25. Medac. Pemetrexed medac 100 mg/500 mg/1000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed) [online]. 2022 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
26. Ribosepharm. Docetaxel Ribosepharm 20 mg/1 ml, - 80 mg/4 ml, - 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Doxcetaxel) [online]. 2019 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
27. Onkovis. Paclitaxel onkovis 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Paclitaxel) [online]. 2020 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
28. Bristol-Myers Squibb. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion (nab-Paclitaxel) [online]. 2021 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
29. Boehringer Ingelheim International. GIOTRIF Filmtabletten (Afinatinib) [online]. 2021 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
30. Ratiopharm. Erlotinib-ratiopharm Filmtabletten (Erlotinib) [online]. 2021 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
31. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab) [online]. 2022 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
32. Lilly Deutschland. Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ramucirumab) [online]. 2022 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.
34. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

35. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des EBM [online]. 2022 [Zugriff: 09.2022]. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.

36. Onkovis. Carboplatin onkovis 10 mg/ml Infusionslösung (Carboplatin) [online]. 2019 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.