



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. Juni 2022

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Tepotinib (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom)

veröffentlicht am 1. Juni 2022

Vorgangsnummer 2022-03-01-D-781

IQWiG Berichte Nr. 1366

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Tepotinib (Tepmetko®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand

Dr. med. Carsten-Oliver Schulz

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Dies ist das erste Verfahren zu einem gezielten Arzneimittel beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit *MET*ex14-Skipping. Tepotinib (Tepmetko®) ist zugelassen zur Behandlung von Patient*innen mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und *MET*ex14-Skipping nach systemischer Therapie mit Platin-basierter Chemotherapie und/oder Immuncheckpoint-Inhibitoren. Das IQWiG wurde vom G-BA mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG	
Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
Nach Erstlinientherapie mit einem PD1-/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
Nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder einer sequenziellen Immunchemotherapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Unterteilung der Subgruppen in der Zweitlinientherapie ist formal korrekt. Klinisch ist allerdings nur die dritte der vom G-BA festgelegten Subpopulationen relevant. Sie entspricht der Versorgung und den aktuellen Therapieempfehlungen. Sie ist gelb unterlegt. Es ist auch fraglich, ob die Effektivität von Tepotinib aufgrund der dominanten Treibermutation von der Vortherapie abhängt.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist VISION, eine offene, internationale, multizentrische Phase-2 Studie.
- Tepotinib führte bei den vorbehandelten Patient*innen zu einer Ansprechrate von 42-45%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 7,6 – 7,9 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 13,1 Monaten.
- Tepotinib führte zu einer Linderung von krankheitsassoziierten Symptomen (Husten, Thoraxschmerz),
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist nicht sehr hoch. Das Nebenwirkungsspektrum ist spezifisch. Ein Teil der Nebenwirkungen im Schweregrad 3/4 betrifft erhöhte Laborwerte ohne klinische Symptomatik.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Tepotinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Tepotinib ist das erste, gezielt wirksame Arzneimittel beim NSCLC mit *MET*ex14-Skipping. Die aktuell vorliegenden Daten zeigen Ansprech- und Überlebensraten, die über den Erwartungen liegen. Ein direkter Vergleich mit anderen Therapieoptionen wurde in der Zulassungsstudie nicht vorgenommen. Auch im Dossier wird kein nicht-randomisierter, adjustierter Vergleich z. B. mit Registerdaten vorgenommen. Die Begründung für dieses Vorgehen ist unklar.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Für die große Mehrzahl von Patienten im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Patienten deutlich verbessert. Weiterhin stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung [1-4].

Die Therapieindikation im Rezidiv oder bei Refraktärität richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Patientenpräferenz. Die Auswahl der Substanzen wird bestimmt durch die histologische Klassifikation des Tumors, molekularpathologische Alterationen (molekular-stratifizierte Therapie) und den Grad der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen. Das Wissen um die therapeutischen Optionen ermöglicht ein optimales Patientenmanagement.

3. Stand des Wissens

Das *MET* Gen ist auf dem langen Arm von Chromosom 7 lokalisiert und umfasst 21 Exone. *MET* kodiert für eine Rezeptortyrosinkinase, die physiologisch auf epithelialen Zellen, aber auch auf Endothel, Neuronen, Hepatozyten und hämatopoetischen Zellen exprimiert wird. Der natürliche Ligand von *MET* ist HGF, der Hepatocyte Growth Factor. Die Phosphorylierung von *MET* aktiviert unterschiedliche intrazelluläre Signalübertragungswege und induziert Proliferation, Überleben, Mobilisation und Invasion von Zellen. In Tumoren sind unterschiedliche Aberrationen von *MET* nachgewiesen worden. Dazu gehören Mutationen, Amplifikation, Überexpression und Transaktivierung mit anderen Rezeptortyrosinkinasen [5].

Eine der häufigen Aberrationen ist die sog. *MET* Exon-14-Skipping-Mutation (*MET*Ex14-Skipping). Inzwischen wurde weit über 100 distinkte, genetische Varianten als Ursache einer *MET* Exon-14-Skipping-Mutation identifiziert [6]. Die daraus resultierende In-Frame-Deletion führt zu einem verkürzten Transkript. Der *MET* Rezeptor behält seine Affinität zu HGF und seine transmembranöse Lokalisation mit katalytischer Aktivität. In präklinischen Modellen ist die *MET* Exon-14-Skipping-Mutation ein starker, onkogener Treiber.

*MET*Ex14-Skipping wird bei 3-4% der NSCLC-Patienten nachgewiesen. Histologisch dominieren Adenokarzinome, *MET*Ex14-Skipping tritt aber auch in anderen histologischen Formen auf. Das mediane Alter entspricht etwa dem Durchschnittsalter der NSCLC-Patienten, etwa 60% der Patienten sind weiblich [7]. In multivariaten Analysen war *MET*Ex14-Skipping ein unabhängiger, negativer prognostischer Faktor [8].

Bisher gab es in der EU keine zugelassene, gezielte Therapie für NSCLC-Patienten mit *MET*Ex14-Skipping. In den USA ist Crizotinib seit 2018 auch bei Patient*innen mit *MET*-Exon-14-Alterationen zugelassen. Basis waren Daten der Phase I-Studie PROFILE 1001 [9]. Die objektive Ansprechrate (ORR) bei 69 Patient*innen lag bei 32%, die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) bei 9,1 Monaten und das mediane Progressionsfreie Überleben (PFS) bei 7,3 Monaten. Die METROS-Studie (Phase II) beobachtete eine ORR von 27%, ein medianes PFS von 4,4 Monaten und ein medianes OS von 5,4 Monaten [10]. Eine weitere Phase II-Studie (AcSé) fand eine ORR von 10,7%, wobei der höchste ORR bei 36% lag [11]. In den USA hat die FDA im Mai 2018 den TKI Crizotinib die Breakthrough Therapy Designation für Patienten mit *MET*Ex14-Skipping und Progress unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie zuerkannt.

Die hiesige Situation hat sich jetzt durch die Zulassung von Tepotinib geändert. Voraussichtlich steht eine zweite Zulassung mit Capmatinib kurzfristig bevor [12].

Tepotinib ist ein oraler, hochselektiver, ATP-kompetitiver niedermolekularer Typ 1b *MET*-Inhibitor. Tepotinib bindet an die ATP-Bindetasche der Kinasedomäne. Dadurch wird die Bindung von ATP an die Kinasedomäne und somit die Phosphotransferase-Aktivität von *MET* blockiert und die *MET*-Rezeptor-Signalweiterleitung gehemmt. Daten klinischer Studien beim NSCLC sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Tepotinib in der Therapie des NSCLC

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLR ⁵
Paik, 2020 [13], Dossier	METex14-Skip-ping, nach 1 Vortherapie	-	Tepotinib	88	44,3 ⁶	7,9	13,1
	METex14-Skip-ping, nach 2 Vortherapien	-	Tepotinib	54	42,6	7,6	11,7

¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR – Ansprechrate, in %; ³ PFÜ – Progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Neue Therapie**;

4. Dossier und Bewertung von Tepotinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Es bleibt jedoch anzumerken, dass bei einem dominanten Treiber der Stellenwert der Vortherapie in der Zweitlinientherapie hinsichtlich der Effektivität beschränkt sein wird. Auch deshalb ist die Bildung von 3 Subgruppen in der Zweitlinientherapie schwer nachvollziehbar.

4. 2. Studien

Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von VISION, einer internationalen, multizentrischen Phase II-Studie bei Patient*innen mit Nachweis einer *RET*-Fusion.

Der Altersmedian in der Studie lag bei 60 Jahren. 52% der Studienteilnehmer*innen waren weiblich, 62% waren Nie-Raucher und >98% hatten ein Adenokarzinom.

Letzter Datenschnitt für die Auswertungen des Dossiers war der 6. November 2020.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [13].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen mit NSCLC. Sie war einer der sekundären Endpunkte in der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit lag bei etwa einem 13,1 Monaten nach einer Vortherapie, etwas kürzer nach mindestens 2 Vortherapien. Ein Plateau zeichnet sich nicht ab.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt von VISION. Die Remissionsraten liegen bei 42 – 45%. Komplette Remissionen wurden nicht erreicht.

4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 7,6 – 7,9 Monaten.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D erfasst. Dabei zeigten sich im intraindividuellen Verlauf Verbesserungen bei den Parametern „Husten“ und „Brustschmerzen“.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die gesamte, publizierte Population umfasst 152 Patient*innen. Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 1/2 traten bei 89%, im CTCAE Grad $\geq 3/4$ bei 28% der Patient*innen auf. Die häufigsten, klinisch relevanten, schweren Nebenwirkungen waren Ödeme (7%) sowie Anstieg von Amylase und Lipase (2%). Die Zeit bis zum Auftreten von Nebenwirkungen lag bei 3-11 Wochen nach Therapiebeginn. In der Gesamtstudie zu Tepotinib brachen 6% der Patient*innen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Tepotinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [14, 15].

ESMO-MCBS v1.1 Tepotinib 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das NSCLC mit *MET*ex14-Skipping ist eine weitere, distinkte Tumorentität. Von der Gesamtheit der NSCLC unterscheidet es sich u. a. durch die Histologie (vor allem Adenokarzinome), Geschlecht (>50% Frauen) und die schlechtere Prognose.

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Phase II-Studie VISION. Diese schloss Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit und ohne Vortherapie ein. Im Dossier werden die Daten der vorbehandelten Patient*innen entsprechend der Zulassung präsentiert und analysiert.

Tepotinib führte bei den vorbehandelten Patient*innen zu einer Ansprechrate von 42-45%, einer Verbesserung der Symptomatik (Husten, Thoraxschmerz), einem medianen progressionsfreien Überleben von 7,6 – 7,9 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 13,1 Monaten. Ein Plateau zeichnet sich in den Überlebenskurven nicht ab.

Im Kontext der anderen Therapieoptionen sind folgende Punkte zu diskutieren:

Bewertung der Endpunkte

Die oben zusammengefassten Daten zeigen eine Wirksamkeit von Tepotinib, auch bei Erfassung von Symptomen. Die Ergebnisse wirken besser als bei Patient*innen mit *MET*ex14-Skipping unter den empfohlenen Zweitlinientherapien wie Docetaxel Mono.

Vergleich mit anderen, nicht gezielten Therapieoptionen

Ein direkter Vergleich mit anderen Therapieoptionen wurde in der Zulassungsstudie nicht vorgenommen. Auch im Dossier wird kein nicht-randomisierter, adjustierter Vergleich z. B. mit Registerdaten vorgenommen. Das Vorgehen dieses pharmazeutischen Unternehmers unterscheidet sich hier von den Anstrengungen anderer Unternehmer in ähnlichen Situationen der frühen Nutzenbewertung aus den letzten Monaten, bei denen die Daten von Phase-II-Studie mit Daten deutscher und/oder internationaler, prospektiver Register verglichen wurden. Die Begründung dafür ist unklar.

Nebenwirkungen - Arzneimittelinteraktionen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist nicht sehr hoch. Das Nebenwirkungsspektrum ist spezifisch, auch das verzögerte Auftreten von Nebenwirkungen relevant. Ein Teil der Nebenwirkungen im Schweregrad 3/4 betrifft nur erhöhte Laborwerte ohne klinische Symptomatik.

Tepotinib ist ein Substrat des P-Glycoproteins (P-gp). Starke P-gp-Induktoren können die Tepotinib-Exposition verringern. Auch starke CYP-Induktoren können die Tepotinib-Exposition verringern. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP- und P-gp-Induktoren sowie starken CYP3A- und P-gp-Inhibitoren ist zu vermeiden.

Tepotinib ist das erste, gezielt wirksame Arzneimittel beim NSCLC mit *MET*ex14-Skipping. Die aktuell vorliegenden Daten zeigen Ansprech- und Überlebensraten, die über den Erwartungen liegen. Die Wirksamkeit wird durch die Zahl der Vortherapien nur wenig beeinflusst. Sinnvoll ist ein Einsatz von Tepotinib nach Immunchemotherapie, sofern keine Kontraindikationen gegenüber einer Standardtherapie vorliegen.

7. Literatur

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2021. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer NSCLC: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25 Suppl3:iii27-39, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdu199](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu199)
4. Non-small lung cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2022. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
5. Salgia R, Sattler M, Scheele J et al.: The promise of selective MET inhibitors in non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping. *Cancer Treat Rev* 87:102022, 2020. DOI: [10.1016/j.ctrv.2020.102022](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102022)
6. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al.: Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov* 5:850–859, 2015. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-15-0285](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0285)
7. Schrock AB, Frampton GM, Suh J et al.: Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. *J Thorac Oncol* 11:1493-1502, 2016. DOI: [10.1016/j.jtho.2016.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.06.004)
8. 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* 22: 3048-3056, 2016. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-15-2061](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2061)
9. Drilon A, Clark JW, Weiss J et al.: Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon

- 14 alteration. *Nature medicine* 26: 47-51, 2020. DOI: [10.1038/s41591-019-0716-8](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0716-8)
10. Landi L, Chiari R, Tiseo M et al.: Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clinical cancer research* 25: 7312-7319, 2019. DOI: [10.1158/1078-0432.ccr-19-0994](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-0994)
 11. Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M et al.: Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. *Ann Oncol* 30: 1985-1991, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz407](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz407)
 12. Wolf J, Seto T, Han JY et al.: Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 383: 944-957, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2002787](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002787)
 13. Paik PK, Felip E, Veillon R et al.: Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med* 383: 931-943, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2004407](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004407)
 14. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
 15. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)