



(21285) TEPMETKO, Merck (Schweiz) AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2022

1 Zulassung Swissmedic

TEPMETKO wurde von Swissmedic per 22. Juni 2021 befristet bis zum 22. Juni 2023 mit folgender Indikation zugelassen:

„TEPMETKO wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) mit einer MET-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14-(METex14-) Skipping-Mutation. Die Wirksamkeit und Sicherheit von TEPMETKO wurde bei Patienten mit weiteren onkogenen Treiber Mutationen inklusive EGFR- oder ALK-Tumoraberrationen nicht untersucht (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus:

Tepotinib ist ein selektiver und potenter, reversibler, niedermolekularer Adenosintriphosphat-(ATP)-kompetitiver MET-Inhibitor des Typs I. Tepotinib hemmt dosisabhängig die HGF-abhängige und -unabhängige MET-Phosphorylierung und die MET-abhängige nachgelagerte Signaltransduktion über Signalwege der Phosphatidylinositol-3-Kinase/Proteinkinase B und der mitogenaktivierten Proteinkinase/extrazellulären signalregulierten Kinase.

Der mesenchymal-epitheliale Transitionsfaktor (MET) und sein Ligand, der Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF), spielen bei der Kanzerogenese und Tumorprogression eine Rolle. Es ist bekannt, dass die onkogene Aktivierung der MET-Signalkette die Proliferation, das Überleben, die Migration und Invasion von Krebszellen sowie die Tumorangiogenese fördert als auch Resistenz gegenüber Krebstherapien vermittelt.

Beschreibung der Indikation und kurz der bisher in dieser Indikation eingesetzten Therapien:

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. Das NSCLC wird typischerweise in drei häufige histologische Typen unterteilt: Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom und Grosszellkarzinom.

Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. 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, lokale Therapie und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung. (Quelle: Onkopedia)

Die Behandlung richtet sich nach dem Alter der Patienten, Performance Status, Tumorhistologie und molekularem Profil. Nach Ausschliessung von allen Patienten mit onkogenen Treiber, die von einer gezielten Therapie profitieren können, besteht die Erstlinienbehandlung des mNSCLC mit hoher PD-L1-Expression (>50%) aus einer immunonkologischen (IO) Monotherapie (anti-PD1 oder anti-PDL1) wie Keytruda (Pembrolizumab). Bei mNSCLC ohne oder mit geringer PD1-Expression erfolgt die Erstlinienbehandlung als Kombinationsbehandlung, üblicherweise IO mit Chemotherapien. Wenn für Patienten eine IO nicht empfohlen wird, besteht die Erstlinienbehandlung aus Chemotherapien.

Bei Patienten mit zielgerichteten Mutationen wie EGFR, ALK, ROS und BRAF besteht die Erstlinienbehandlung aus dem jeweiligen Kinase-Inhibitor. Für jede Art von Veränderungen kann der jeweilige Inhibitor sukzessive verwendet werden, bis ein Nutzen nicht mehr ersichtlich ist.

Bei ca. 3% der Patienten mit NSCLC wird eine Skipping-Mutation im Exon 14 des mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktors (MET) Gens als Treibermutation nachgewiesen. Etwa 8% der Patienten mit *MET*-Exon-14-Skipping Mutation haben ein Plattenepithelkarzinom. Die *MET*-Exon-14-Skipping Mutation ist als starker molekularer Treiber bei fortgeschrittenem NSCLC anerkannt, welche sich normalerweise mit anderen bekannten molekularen Treibern (darunter ALK, EGFR, KRAS) ausschliesst. Neben *MET*-Exon-14-Skipping-Mutationen gibt es weitere bekannte Veränderungen des *MET*-Gens (z.B. Amplifikationen und Fusionen), welche in den klinischen Studien untersucht wurden. Der Nachweis einer *MET* Exon 14-Skipping korreliert mit aggressivem Tumorverhalten und schlechter klinischer Prognose. Patienten mit einer *MET*-Exon-14-Skipping-Mutation sind in der Regel älter als andere Subpopulationen von Patienten mit NSCLC. Etwa 50% der Patienten mit *MET* Exon 14-Skipping-Mutation überleben länger als 1 Jahr.

Neben Tepmetko (Tepotinib) ist Tabrecta (Capmatinib) in der Schweiz als spezifische Therapie bei Patienten mit NSCLC mit einer *MET*Ex14-Skipping-Mutation befristet zugelassen und befristet auf der Spezialitätenliste.

Vor der Zulassung dieser Arzneimittel wurden Patienten mit einer *MET*-Exon-14-Mutation somit analog behandelt wie NSCLC Patienten ohne bekannte Treibermutation.

Studie 1 – VISION

Datenschnitt 01. Januar 2020

P.K. Paik et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations; N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):931-943.

Datenschnitt 01. Juli 2020: Wirksamkeitsdaten mit Bezug auch Fachinformation

Poster Mazieres et al. Tepotinib in patients with advanced NSCLC with MET exon 14 skipping: Overall efficacy results from VISION Cohort A; 2020 ESMO

Eine einarmige, offene, multizentrische Phase 2-Studie. VISION ist eine Multikohortenstudie:

- Kohorte A: Patienten mit *MET*Ex14-Skipping-Mutationen -> publizierte Daten Paik et al.
- Kohorte B: Patienten mit *MET*-Amplifikation aber ohne *MET*Ex14-Skipping-Mutation (nicht Bestandteil dieses Gesuches)
- Kohorte C: Patienten mit *MET*Ex14-Skipping-Mutationen (dient als Bestätigung der Ergebnisse der Kohorte A)

Das Vorliegen von *MET*Ex14-Skipping-Veränderungen wurde prospektiv mittels Next-Generation-Sequencing in Tumor- (RNA-basiert) und/oder Plasmaproben (ctDNA-basiert) getestet.

Tepotinib 500 mg p.o. einmal täglich bis zur Tumorprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Die mediane Behandlungsdauer betrug 6.9 Monate (Bereich >0.1 bis 36.7 Monate) (Datenschnitt 01. Januar 2020) resp. 7.03 Monate (Bereich 0.03 bis 43.33 Monate) (Datenschnitt 01. Juli 2020).

Einschlusskriterien:

- Fortgeschrittenes (Stadium IIIB/IV) NSCLC mit *MET*ex14-Skipping-Mutation, nachgewiesen durch Flüssigbiopsie (LBx) und/oder Gewebebiopsie (TBx)
- Therapienaiv oder Progression unter bis zu 2 vorherigen systemischen Therapien
- Alter \geq 18 Jahre
- ECOG 0 oder 1

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit aktivierenden Veränderungen des EGFR (epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor) oder der ALK (anaplastische Lymphomkinase)

Nachfolgend die Patientencharakteristika entsprechend Fachinformation (Datenschnitt 01. Juli 2021): Das mediane Alter der Patienten lag bei 73 Jahren (Bereich 41 bis 94), 48 % waren Frauen und 52 % Männer. In der Mehrzahl handelte es sich um weisse Patienten (71 %), gefolgt von asiatischen (25 %). 43 % der Patienten hatten niemals geraucht, 50 % waren ehemalige Raucher. Die meisten Patienten waren \geq 65 Jahre (82 %) und 45 % der Patienten waren \geq 75 Jahre alt.

Die Mehrzahl der Patienten (98 %) litt an einer Erkrankung des Stadiums IV, 86 % hatten eine Adenokarzinom-Histologie. Bei 10 % der Patienten lagen stabile Hirnmetastasen vor. Die Patienten erhielten Tepotinib entweder als Erstlinien- (45 %) oder als Zweitlinientherapie oder im Rahmen einer späteren Therapielinie (55 %).

Objektive Ansprechrare (ORR)

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt bestand im bestätigten objektiven Ansprechen (komplettes Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR)) gemäss RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) gemäss Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfungsgremium (Independent Review Committee, IRC).

Die ORR betrug beim Datenschnitt 01. Januar 2020 (Paik et al., 2020) 46% (95%-KI: 36-57, N=99, Follow-up \geq 9 Monate). Beim zweiten Datenschnitt vom 01. Juli 2020 betrug die ORR 44.7% (95%-KI 36.7-53.0, N=152).

Als weitere Wirksamkeitsendpunkte wurden das komplette Ansprechen, das partielle Ansprechen, die Dauer des Ansprechens und das progressionsfreie Überleben, beurteilt durch das IRC, sowie das Gesamtüberleben evaluiert. (Datenschnitt 01. Juli 2020, [Datenschnitt 01. Januar 2020](#))

Wirksamkeitsparameter	Gesamtkollektiv N = 152 N = 99	Nicht vorbehandelt N = 69	Vorbehandelt N = 83
Objektive Ansprechrare, % [95%-KI]	44.7 [36.7, 53.0] 46 [36.0, 57.0]	44.9 [32.9, 57.4]	44.6 [33.7, 55.9]
Komplettes Ansprechen, %	0	0	0
Partielles Ansprechen, %	44.7	44.9	44.6
Mediane Dauer des Ansprechens, Monate ^a [95%-KI]	11.1 [8.4, 18.5] 11.1 [7.2, ne]	10.8 [6.9, ne]	11.1 [9.5, 18.5]
<i>Dauer des Ansprechens^b</i>			
\geq 6 Monate, % der Responder	72.1	67.7	75.7
\geq 9 Monate, % der Responder	42.6	32.3	51.4
\geq 12 Monate, % der Responder	20.6	16.1	24.3

<i>Medianes progressions-freies Überleben, Monate^a</i> [95%-KI]	8.9 [8.2, 11.2] 8.5 [6.8, 11.0]	8.5 [6.8, 11.3]	10.9 [8.2, 12.7]
<i>Mediane Gesamtüberlebenszeit, Monate^a</i> [95%-KI]	17.6 [15.0, 21.0] 17.1 [12.0, 26.8]	17.6 [9.7, 29.7]	19.7 [15.0, 21.0]
nicht bestimmbar (not estimable) ^a : Produkt-Grenzwert-(Kaplan-Meier-)Schätzwerte, 95%-KI für den Median nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet ^b : Eine Dauer des Ansprechens von ≥ 9 Monaten bzw. ≥ 12 Monaten konnte von einigen Patienten aufgrund des Zeitpunkts ihrer Aufnahme in die Studie nicht erreicht werden.			

Das Wirksamkeitsergebnis war unabhängig von der Testmethode (Plasma- oder Tumorbiopsie), die zur Ermittlung des *MET*ex14-Skipping-Status verwendet wurde. Die Wirksamkeitsergebnisse waren in Subgruppenanalysen nach vorheriger Therapie, Vorliegen von Hirnmetastasen und Alter konsistent.

Sicherheit / Verträglichkeit

Auszug Fachinformation:

Das Sicherheitsprofil von Tepmetko beruht auf der Tepotinib-Exposition von 448 Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren, die an fünf offenen einarmigen Studien teilgenommen und eine Monotherapie von einmal täglich 450 mg Tepotinib erhalten hatten. Darin eingeschlossen sind 255 Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit *MET*ex14-Skipping-Veränderungen aus der klinischen Hauptstudie (VISION).

Die in der klinischen Hauptstudie (VISION) am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Ödem (69.0 % der Patienten), überwiegend peripheres Ödem (60.0 %), Nausea (26.7 %), Diarrhoe (26.3 %), Anstieg des Kreatinins (25.9 %), Hypoalbuminämie (23.9 %) und Fatigue. Als häufigste schwerwiegende Nebenwirkungen wurden generalisiertes (2.0 %) und peripheres (2.4 %) Ödem berichtet.

Peripheres Ödem war der häufigste Grund für einen Therapieabbruch (3.5 %), für eine Unterbrechung der Behandlung (16.9 %) oder für eine Dosisreduktion (14.1 %).

Das beschriebene Sicherheitsprofil in der VISION Studie Kohorte A (Paik et al. 2020) umfasst 152 Patienten (alle Patienten, die mit mindestens einer Tepotinib Dosis behandelt wurden):

Table 2. Adverse Events (Safety Population).*

Adverse Events	Safety Population (N=152)			
	All Grades	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event†	135 (89)	93 (61)	38 (25)	3 (2)
Peripheral edema	96 (63)	85 (56)	11 (7)	0
Nausea	39 (26)	38 (25)	1 (1)	0
Diarrhea	33 (22)	32 (21)	1 (1)	0
Blood creatinine increased	27 (18)	26 (17)	1 (1)	0
Hypoalbuminemia	24 (16)	21 (14)	3 (2)	0
Amylase increased	17 (11)	13 (9)	3 (2)	1 (1)
Lipase increased	13 (9)	9 (6)	4 (3)	0
Asthenia	12 (8)	11 (7)	1 (1)	0
Decreased appetite	12 (8)	11 (7)	1 (1)	0
Pleural effusion	12 (8)	8 (5)	4 (3)	0
Alopecia	12 (8)	12 (8)	0	0
Fatigue	11 (7)	10 (7)	1 (1)	0
Alanine aminotransferase increased	11 (7)	7 (5)	3 (2)	1 (1)
Aspartate aminotransferase increased	10 (7)	7 (5)	2 (1)	1 (1)
Vomiting	9 (6)	9 (6)	0	0
General edema	9 (6)	5 (3)	4 (3)	0
Upper abdominal pain	8 (5)	8 (5)	0	0

* Listed are the highest grades of adverse events that were considered by the investigator to be related to tepotinib and that were reported in at least 5% of the patients.

† The incidence of adverse events of any grade was similar in 39 patients who had received previous immunotherapy and in 113 patients who did not receive such therapy. There were few reports of pneumonitis of any grade in the study, but this adverse event occurred only in patients who had not received previous immunotherapy. One patient had a combination of respiratory failure and dyspnea related to interstitial lung disease that was reported as a grade 5 adverse event.

Therapie assoziierte unerwünschte Wirkungen führten bei 33% zur Dosisreduktion und 11% haben die Therapie deswegen abgebrochen (Hauptsächlich peripheres Ödem, Pleuraerguss, Dyspnoe).

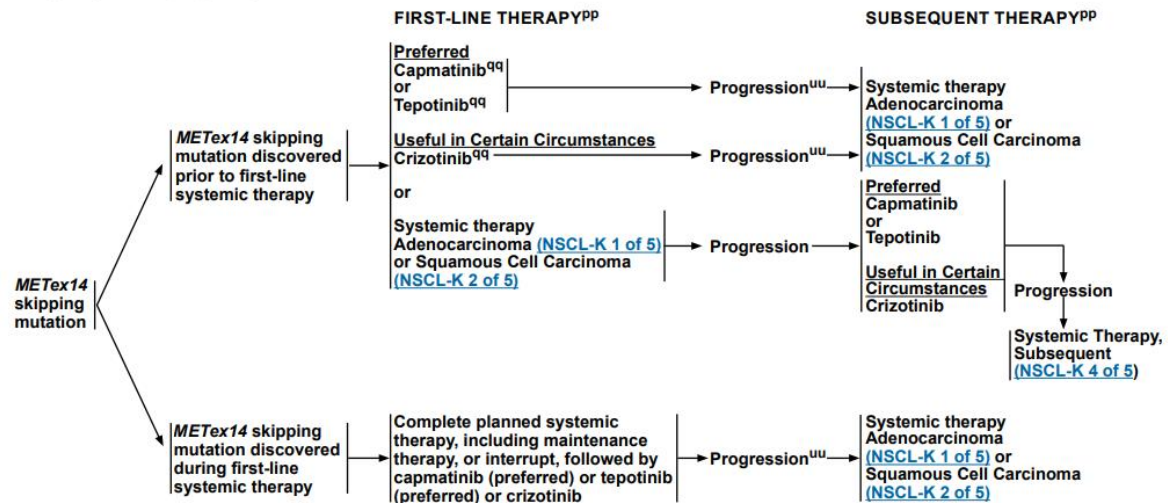
Medizinische Leitlinien

NCCN Version 3.2022

Die NCCN Guidelines beschreiben spezifische Therapiekonzepte für die folgenden molekularen Treiber: EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, NTRK1/2/3, METex14 und RET. Bei Negativität auf diese Marker ist die PD-L1 Expression therapierelevant.

Empfehlung der NCCN bei METex14-Skipping Mutation:

METex14 SKIPPING MUTATION^{mm}



Bei Vorliegen einer METex14-Skipping-Mutation empfehlen die aktuellen NCCN Guidelines Tepotinib oder Capmatinib als bevorzugte Erstlinientherapien. Wird die Mutation während der Behandlung mit einer anderen systemischen Therapie nachgewiesen, werden ebenfalls Tepotinib oder Capmatinib bevorzugt.

Bei Vorliegen von spezifischen Treibermutationen empfehlen die NCCN Guidelines unabhängig vom PD-L1 Status den Einsatz zielgerichteter Therapien in der Erstlinientherapie und nicht Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs) in der Erstlinie. Zielgerichtete Therapien würden höhere Ansprechraten zeigen und seien besser verträglich als ICIs. Zudem würden Patienten mit METex14-Skipping-Mutationen selbst bei hoher PD-L1 Expression nur ein moderates Ansprechen von 16% auf eine Immuntherapie zeigen.

Als Therapiealternativen werden dennoch folgende Therapien aufgeführt:

- Crizotinib
- Bevorzugtes Regime NSCL-K 1 (nicht-Plattenepithelkarzinom) PS 0-1: Pembrolizumab/Carboplatin oder Cisplatin/Pemetrexed
- Bevorzugtes Regime NSCL-K 2 (Plattenepithelkarzinom) PS 0-1: Pembrolizumab/Carboplatin/Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

Planchard et al. ; Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ESMO updated version 2020

[...] Capmatinib and tepotinib have demonstrated clinically meaningful efficacy in NSCLC patients harbouring METex14 mutations [III, B] [...]

Die Leitlinien www.onkologie2021.eu führen noch keine spezifischen Therapieoptionen beim Vorliegen einer METex14-Skipping-Mutation auf. Es werden nachfolgende Therapieschemata in der 1L palliativ empfohlen:

- Bei allen anderen Non-PEC-NSCLC: ICTx (Schemata 6, 7, 9, 10)
- Bei allen anderen PEC-NSCLC: ICTx (Schemata 8, 10)
- Bei Pat. mit reduziertem AZ: BSC (Best supportive care) oder Mono-CTx.

Palliative 1st-line-Therapie (Auswahl)

6 ^a	Cisplatin	75	mg/m ²	Inf. (30')	Tag 1; Wdh Tag 22
	oder Carboplatin	AUC 5		Inf. (30')	Tag 1; Wdh Tag 22
	Pemetrexed	500	mg/m ²	Inf. (10')	Tag 1
7 ^b	Pembrolizumab	200	mg	Inf. (30')	Tag 1
	Carboplatin	AUC 6		Inf. (15')	Tag 1; Wdh Tag 22
	Paclitaxel	200	mg/m ²	Inf. (60')	Tag 1
	Bevacizumab	15	mg/kg KG	Inf. (90') ^c	Tag 1
8 ^d	Atezolizumab	1200	mg	Inf. (30')	Tag 1
	Carboplatin	AUC 6		Inf. (30')	Tag 1; Wdh Tag 22
	Paclitaxel	200	mg/m ²	Inf. (3h)	Tag 1
	oder nab-Paclitaxel	100	mg/m ²	Inf. (30')	Tag 1, 8, 15
9 ^e	Pembrolizumab	200	mg	Inf. (30')	Tag 1
	Carboplatin	AUC 6		Inf. (30')	Tag 1; Wdh Tag 22
	nab-Paclitaxel	100	mg	Inf. (30')	Tag 1, 8, 15
10	Atezolizumab	1200	mg	Inf. (30')	Tag 1
	Nivolumab	360	mg	Inf. (30')	Tag 1 und 22, Wdh Tag 43
	Ipilimumab	1	mg/kg	Inf. (30')	Tag 1, Wdh Tag 43
	Platinhaltige Zweierkombif	s.o.	je nach Substanzen		Tag 1 und 22, keine Wdh (2 Zyklen)

a nur Non-PEC; 4 Zyklen, dann Pembrolizumab + Pemetrexed-Erhaltung bis Progression

b nur Non-PEC, auch 2nd-line nach TKI bei EGFR- u. ALK-Mut., 4-6 Zyklen, dann Atezolizumab + Bevacizumab-Erhaltung bis Progression

c 90' bei Erstinf., 60' bei guter Verträglichkeit für die Zweitinfusion, dann 30' bei weiterhin guter Verträglichkeit

d nur PEC; 4 Zyklen, dann Pembrolizumab-Erhaltung bis Progression

e nur Non-PEC; 4-6 Zyklen, dann Atezolizumab Erhaltung

f z.B. Carbo- o. Cisplatin + Pemetrexed bei Non-PEC oder Carboplatin + Paclitaxel bei PEC, begrenzt auf 2 Zyklen

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Cabmatinib und Tepotinib sind MET-Inhibitoren mit befristeter Zulassung zur Behandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Bronchiolarkarzinoms (NSCLC) mit einer *MET*-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14-(*MET*Ex14-)Skipping-Mutation. Die eingeschlossenen Patienten in die beiden pivotalen Studien unterscheiden sich leicht voneinander, daher können die beiden Therapien nur indirekt verglichen werden.

Folgende Daten lassen sich entsprechend Fachinformation (BIRC) vergleichen:

	TEPMETKO (Tepotinib)	TABRECTA (Capmatinib)
Studie	VISION	GEOMETRY mono-1
Studienteilnehmer mit <i>MET</i> ex14-Skipping-Mutation	152, davon 69 behandlungснаив / 83 vorbehandelt	97, davon 28 behandlungснаив / 69 vorbehandelt
Populationsmerkmale	<ul style="list-style-type: none"> - mediane Alter 73 Jahren (Bereich 41 bis 94), <ul style="list-style-type: none"> • ≥65 Jahre 82% • ≥75 Jahre 45% - 48% weiblich / - 71 % weiss / 25 % asiatisch - 43% niemals geraucht / 50% ehemalige Raucher. - 98 % litt an einer Erkrankung des Stadiums IV - 86 % hatten eine Adenokarzinom-Histologie. <ul style="list-style-type: none"> • 10 % der Patienten lagen stabile Hirnmetastasen vor. 	<ul style="list-style-type: none"> - medianes Alter 71 Jahre (Altersbereich: 49 bis 90 Jahre), <ul style="list-style-type: none"> • ≥65 Jahre 82% - 60 % weiblich, - 75 % weiss, 24 % asiatisch, 0 % schwarz, - 60 % niemals geraucht - 80 % hatten ein Adenokarzinom - 99 % hatten den ECOG-Leistungsstatus 0 oder 1 - 12 % hatten ZNS-Metastasen
<i>Objektive Ansprechr</i> ate, % [95%-KI] behandlungснаив vorbehandelt	44.9 [32.9, 57.4] 44.6 [33.7, 55.9]	67.9 [47.6; 84.1] 40.6 [28.9; 53.1]
mDOR [95%-KI] behandlungснаив vorbehandelt	10.8 [6.9, ne] 11.1[9.5, 18.5]	11.14 [5.55, NE] 9.72 [5.55; 12.98]
mPFS [95%-KI] behandlungснаив vorbehandelt	8.5 [6.8, 11.3] 10.9 [8.2, 12.7]	9.69 [5.52; 13.86] 5.42 [4.17; 6.97]
mOS [95%-KI] behandlungснаив vorbehandelt	17.6 [9.7, 29.7] 19.7 [15.0, 21.0]	15.24 [12.22; NE] 13.57 [8.61; 21.19]
<i>Sicherheit</i>	N=255	N=419
Dosisreduktionen aufgrund UAW	33%	18.6%
Behandlungsbedingte Therapieabbruchrate	11%	16%

Tepotinib wird einmal täglich (2 Tabl) eingenommen; Dosisreduktionen können mit der gleichen Dosierung/Packung erfolgen. Von Cabmatinib muss zweimal täglich (total 4 Tabl) eingenommen werden, zur Dosisreduktion wird eine neue Dosisstärke benötigt, somit kommt es eher zum Verwurf.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In einer offene Phase 2 Studie konnte an 152 (69 behandlungснаив / 83 vorbehandelt) Patienten eine ORR von 44.9 % (behandlungснаив) / 44.6 % (vorbehandelt) gezeigt werden. Der primäre Endpunkt wurde somit unabhängig von der Behandlungslinie erreicht. Die zulassungsrelevante Studie war offen und nicht randomisiert und es gab weder eine Gruppe mit aktiver Vergleichssubstanz noch mit Placebo. Gemäss Art. 65a KVV ist die Wirksamkeit auf klinisch kontrollierten Studien (Doppelblindstudien) abzustützen. Das BAG sieht für die relativ kleine Population mit der seltenen Genmutation einen möglichen Therapievorteil mit TEPMETKO. Die aktuelle Datenlage entspricht jedoch nicht den Anforderungen einer definitiven Vergütung durch die OKP. Das BAG kann derzeit die Wirksamkeit nicht abschliessend beurteilen und ist ausnahmsweise bereit, die Wirksamkeit unter der Voraussetzung, dass Auflagen bezüglich Wirksamkeit / Wirtschaftlichkeit getroffen werden und eine Limitierung definiert wird, befristet als erfüllt zu erachten.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die empfohlene Dosis von TEPMETKO beträgt zwei Filmtabletten zu 450 mg* einmal täglich. TEPMETKO steht in einer Packung zu 60 Filmtabl. zur Verfügung.

Aufgrund unerwünschter Wirkungen Kann TEPMETKO entweder pasuiert oder auf 1 Tabl pro Tag reduziert werden (je nach Art und Schweregrad der UAW).

*eine Filmtablette enthält 450 mg Tepotinib (freie Basenform) bzw. 500 mg Tepotinib Hydrochlorid-Monohydrat.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA: Zulassung erfolgte am 16. Februar 2022

FDA Januar 2020

The FDA's Assessment:

Based on the data in the VISION study, for patients with NSCLC harboring MET exon 14 skipping alterations (69 patients in the treatment-naïve setting and 83 patients in the previously treated setting), tepotinib demonstrates a clinically meaningful ORR and duration of response. The estimated ORR as assessed by BICR in the treatment-naïve setting was 43% (95% CI: 32, 56) and in the previously treated setting was 43% (95% CI: 33, 55). The median duration of response is 10.8 (6.9, NE) months in the treatment-naïve population and 11.1 (9.5, 18.5) months in the previously treated population. While the ORR in the treatment-naïve population did not exceed that observed with available therapy of anti-PD-(L)1 antibody in combination with chemotherapy, the differing safety profile and option for treatment with a single agent administered orally make this a valuable treatment option for treatment-naïve patients. When considered in this context, the ORR and durable responses observed with tepotinib are reasonably likely to predict clinical benefit indicating tepotinib provides a meaningful therapeutic benefit, even for treatment-naïve patients.

To obtain additional efficacy data to confirm the clinical benefit of tepotinib in treatment-naïve and previously treated patients with NSCLC harboring MET exon 14 skipping alterations, FDA recommends that EMD Serono submit reports, including datasets, that further characterize the clinical benefit of capmatinib in at least 130 patients who are treatment-naïve after all responders have been followed for at least 12 months from the date of initial response (or until disease progression, whichever comes first) and from at least 143 patients who have been previously treated with systemic therapy after all responders have been followed for at least 6 months from the date of initial response (or until disease progression, whichever comes first) to provide a more precise estimation of the BICR-assessed ORR and DOR. These patient populations will include the patients comprising the primary efficacy analysis population for this review.

The safety data set included 448 patients with solid tumors who were treated with tepotinib at the recommended dose, and this includes 255 patients from Cohorts A and C from the VISION study. The most common adverse events associated with tepotinib treatment were edema, fatigue, nausea, diarrhea, musculoskeletal pain, and dyspnea. Most adverse events were grade 1 or 2 and managed by study drug reduction and/or interruption. Serious adverse reactions occurred in 45% of patients who received tepotinib; however, the serious risks are adequately addressed in the Warnings and Precautions and Dosage Modifications sections of tepotinib product labeling. Most discontinuations were attributed to disease progression from the underlying cancer and the rate of permanent discontinuation of tepotinib due to adverse events was 20%. The adverse reaction profile is acceptable when assessed in the context of clinical benefit observed and the life-threatening nature of metastatic NSCLC. In the opinion of the reviewers, the submitted evidence meets the statutory evidentiary standard for accelerated approval and provides evidence of the effectiveness of tepotinib as a single agent in patients with NSCLC harboring MET exon 14 skipping alteration in the treatment-naïve and previously treated settings. The reviewers recommend granting accelerated approval of tepotinib for the following indication: "TEPMETKO is indicated for the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mesenchymal-epithelial transition (MET) exon 14 skipping alterations."

Medizinischer Bedarf

METex14-Skipping ist eine Treibermutation, die mit aggressivem Tumorverhalten und einer schlechten klinischen Prognose assoziiert ist. Bisher steht keine gezielte Therapieoption zur Verfügung. Patienten werden bisher daher behandelt, wie Patienten mit Tumoren, die keine Treibermutationen aufweisen. Diese Standardtherapien erzielen nur suboptimale Ergebnisse, zudem sind Patienten mit METex14-Skipping Treibermutation im Allgemeinen älter und eine Standard-Chemotherapie ist oft aufgrund von schlechtem Performance Status und Komorbiditäten keine Therapieoption. Es besteht ein medizinischer Bedarf für neue gezielte Therapieoptionen.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die erforderliche Packung und Dosisstärke für die Therapie entsprechend Fachinformation sind vorhanden. Das BAG sieht zwar einen medizinischen Bedarf für einen MET-Kinase Inhibitor. Mit der aktuellen Datenlage lässt sich das Kriterium der Zweckmässigkeit jedoch nicht abschliessend beurteilen. Der klinische Vorteil lässt sich nicht vergleichen mit bisher zugelassenen und vergüteten weniger spezifischen Therapieoptionen, so bleibt auch der Platz in der Therapielandschaft unklar. Direkte Vergleichsstudien resp. auch vs. Placebo fehlen, der effektive Mehrnutzen kann nicht beurteilt werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für TEPMETKO:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Zykluskosten (30d) [Fr.]
Tabrecta (Capmatinib)	200mg, 120 Stk	Fr. 5'503.34	400mg 2xtäglich	Fr. 5'503.34
			TQV-Niveau	Fr. 5'503.34
			TQV-Preis (FAP) 250mg, 60 Stk (16% Dosisreduktionen berücksichtigt)	Fr. 5'981.89

Der TQV wird aufgrund der Kostengünstigkeit unpräjudiziell mit der befristet zugelassenen Therapiealternative TABRECTA durchgeführt. Da TABRECTA einen Flatprice hat, wird bei TEPMETKO eine Dosisreduktionsrate von 16% (32% Dosisreduktion im Schnitt bei der METex-14 Skipping Mutation Population, da zwei Dosisreduktionsschritte möglich sind, werden davon 50% also 16%) bei der Preisbildung von TEPMETKO berücksichtigt.

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 8. Juli 2022, Preisen aus 5 Referenzländern (A, D, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.05/Euro, Fr. 1.24/GBP und Fr. 0.1019/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Filmtabl, 250 mg, 60 Stk	8'777.45

- aufgrund der Sicherstellung der Wettbewerbsfähigkeit zum Konkurrenzpräparat TABRECTA verzichtet die Zulassungsinhaberin ohne präjudizielle Wirkung auf die Berücksichtigung des APV,
- aufgrund der Unsicherheit der Daten zur Wirksamkeit und der damit verbundenen befristeten Zulassung wird ein Vorleistungsmodell umgesetzt (siehe Limitierung und Auflagen). Nach erfolgter unbefristeter Zulassung durch Swissmedic soll das Vorleistungsmodell überprüft und allenfalls aufgelöst werden,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabl, 250 mg, 60 Stk	Fr. 5'981.89	Fr. 6'377.45

- mit einer Limitierung:
Befristete Limitierung bis zum 31. Mai 2023
„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

TEPMETKO ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer MET-Exon-14-Skipping-Mutation indiziert. Eine Anwendung bei zusätzlichen onkogenen Treibermutationen inklusive EGFR- oder ALK Tumoraberrationen wird nicht vergütet. Die Behandlung erfolgt bis zur Progression der Erkrankung.

Eine Rotation innerhalb der MET-Inhibitoren wird ausschliesslich bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit vergütet.

*Die Merck (Schweiz) AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin die **ersten zwei** bezogenen Packungen TEPMTEKO vollständig zum Fabrikabgabepreis von Fr. 5981.89 zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.”,*

- mit folgenden Auflagen:

- Die ZulassungsinhaberIn erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin die ersten zwei bezogenen Packungen TEPMETKO vollständig zu einem Betrag von Fr. 5981.89 zurück.
- Die Merck (Schweiz) AG verpflichtet sich, dem BAG jährlich per Stichdatum 31. Dezember bis Ende März des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung die Anzahl und Höhe der getätigten Rückerstattung pro Krankenversicherer, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle, zu melden.
- Zwölf Monate nach der Aufnahme ist die Wirtschaftlichkeit von TEPMETKO anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf des ersten Jahres des Befristungszeitraumes ein Neuaufnahmegesuch mit dem Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und Angaben zum TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird TEPMETKO per 31.08.2023 aus der SL gestrichen.
- Kommt es bei der Wirtschaftlichkeitsprüfung nach 12 Monaten zu einer Preissenkung/Preisänderung von TEPMETKO, werden die Rückerstattungen und die Limitierung entsprechend angepasst.
- Aufgrund der befristeten Zulassung von Swissmedic (gültig bis 22. Juni 2023) hat die ZulassungsinhaberIn möglichst früh, spätestens jedoch bis zum 12. Mai 2023 die Zulassungsentscheide von Swissmedic bezüglich einer unbefristeten Zulassung bzw. einer Verlängerung der befristeten Zulassung einzureichen. Das BAG behält sich vor gegebenenfalls weitere Auflagen, Bedingungen oder Änderungen zu verfügen, die aufgrund des Zulassungsentscheides von Swissmedic vom BAG als erforderlich angesehen werden. Im Falle einer fehlenden Verlängerung der Zulassung durch Swissmedic oder bei Nichteinreichen der erforderlichen Dokumente, wird TEPMETKO per 31. Mai 2023 aus der SL gestrichen.
- Die Aufnahme erfolgt befristet voraussichtlich auf 2 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von TEPMETKO ab dem 01. September 2024 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.
- Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches sind die effektiven Patientenzahlen anzugeben. Die Angaben zu den Patientenzahlen der ZulassungsinhaberIn entsprechend KeyFacts-Formular vom 23. Juni 2021 werden überprüft. Gibt es grössere Abweichungen zu den von der ZulassungsinhaberIn geschätzten Patientenzahlen, hat sie eine Begründung vorzulegen. Das BAG prüft allfällige Anpassungen der Wirtschaftlichkeit, Limitierung und/oder Auflagen für eine weitere SL-Listung geprüft.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Mai 2023.