



## **(21282) TABRECTA, Novartis Pharma Schweiz AG**

### **Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2022**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

TABRECTA wurde von Swissmedic per 26. April 2021 befristet bis zum 26. April 2023 mit folgender Indikation zugelassen:

*„TABRECTA ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer MET-Exon-14-Skipping-Mutation indiziert.“*

*Die Wirksamkeit und Sicherheit von TABRECTA 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:

Capmatinib ist ein oraler hochselektiver und potenter Inhibitor der MET-Rezeptor-Tyrosinkinase. Die hohe MET-Selektivität von Capmatinib wurde in zwei verschiedenen Screening-Panels nachgewiesen, welche auf einen Selektivitätsfaktor von etwa dem 1000-Fachen oder mehr im Vergleich zu mehr als 400 anderen Kinasen oder mutierten Kinasevarianten hinweist. Bei verträglichen Dosen führt die Behandlung mit Capmatinib zu einer Regression von Tumor-Xenotransplantat-Modellen, die vom Lungenkrebs mit u.a. MET-Exon-14-Skipping-Mutationen oder MET-Amplifikation abgeleitet sind. Capmatinib hemmt die MET-Phosphorylierung (sowohl die Autophosphorylierung als auch die durch den Liganden Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF) ausgelöste Phosphorylierung), die MET-vermittelte Phosphorylierung von nachgeschalteten Signalproteinen sowie die Proliferation und das Überleben von MET-abhängigen Krebszellen.

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

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

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

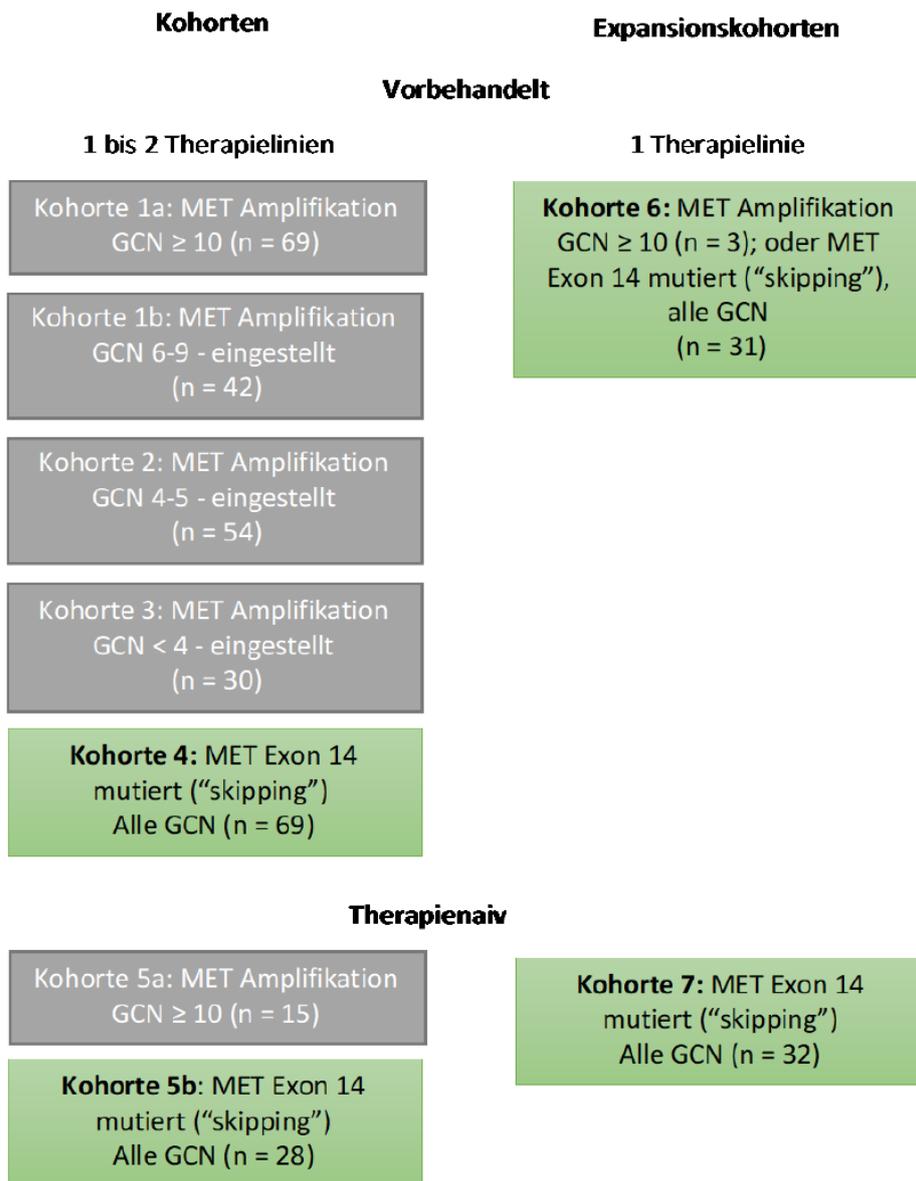
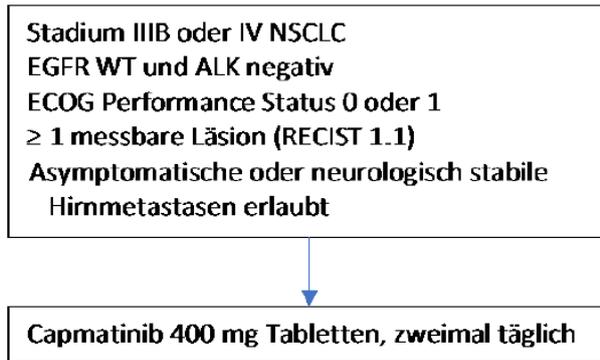
### **Studie 1 – GEOMETRY mono-1**

**Wolf, J. et al. (2020). Capmatinib in MET Exon 14–Mutated or MET-Amplified Non–Small-Cell Lung Cancer. NEJM, 383 (10), 944-957.**

Eine prospektive, multizentrische, offene Phase 2 Studie. In der Studie werden 7 Kohorten (mit vier Subkohorten) untersucht. Für das vorliegende Gesuch sind folgende Kohorten relevant:

- Kohorte 4 (vorbehandelte NSCLC Patienten, zweite/dritte Linie, mit *MET*-Exon-14-Skipping-Mutation)
- Kohorte 5b (therapienaive NSCLC Patienten mit *MET*-Exon-14-Skipping-Mutation)
- Kohorte 6 (Expansionskohorte zu Kohorte 4, vorbehandelte NSCLC Patienten, zweite Linie mit *MET*-Exon-14-Skipping-Mutation, 3 Patienten mit *MET* Amplifikation und ohne *MET*-Exon-14-Mutation wurden nicht in die Analysen für dieses Neuaufnahmegesuch eingeschlossen)
- Kohorte 7 (Expansionskohorte zu Kohorte 5b, therapienaive NSCLC Patienten mit *MET*-Exon-14-Skipping-Mutation).

Nachfolgend das Studiendesign von GEOMETRY mono-1 (grün dargestellt sind die für das Gesuch relevanten Kohorten):



Capmatinib 400 mg wurde oral, zweimal täglich kontinuierlich eingenommen. Die Patienten setzten die Behandlung so lange fort, bis das Fortschreiten der Erkrankung dokumentiert war, eine Unverträglichkeit der Behandlung festgestellt wurde oder der Prüfarzt feststellte, dass der Patient keinen klinischen Nutzen mehr hatte.

Allgemeine Einschlusskriterien:

- Stadium IIIB oder IV NSCLC (histologisch oder zytologisch bestätigt)
- EGFR Wildtyp
- ALK negativ

- $\geq 1$  messbare Läsion per RECIST 1.1
- ECOG Performance Status von 0 oder 1

Die Patienten (n = 334) wurden aufgrund ihrer vorherigen Behandlung und ihres Status der MET-Dysregulation (Mutation und/oder Amplifikation) in Studienkohorten aufgenommen. Patienten mit MET-Mutationen (n = 97) wurden unabhängig von der MET-Amplifikation in die MET-mutierten Kohorten aufgenommen. Patienten ohne MET-Mutationen wurden auf der Grundlage des Grades ihrer MET-Amplifikation in die MET-amplifizierten Kohorten aufgenommen.

#### Kohortenspezifische Einschlusskriterien:

- Kohorte 4: Vorbehandelte Patienten (zweite/dritte Linie) mit *MET*-Exon-14-Skipping-Mutation
  - In Kohorte 4 waren nur Patienten mit 1 bis 2 systemischen Vortherapien für fortgeschrittenes/metastatisches NSCLC eingeschlossen
- Kohorte 5b: Therapienaive Patienten mit *MET*-Exon-14-Skipping-Mutation
- Kohorte 6: Vorbehandelte Patienten (zweite Linie), entweder mit *MET*-Exon-14-Skipping-Mutation unabhängig von der Genkopienzahl, oder ohne cMET Mutationen und cMET Genkopienzahl  $\geq 10$  (die 3 Patienten mit MET Amplifikation und ohne *MET*-Exon-14-Mutation wurden nicht in die Analysen für dieses Neuaufnahmegesuch eingeschlossen)
  - In Kohorte 6 waren nur Patienten mit 1 systemischen Vortherapie für fortgeschrittenes/metastatisches NSCLC eingeschlossen
- Kohorte 7: Therapienaive Patienten mit *MET*-Exon-14-Skipping-Mutation

#### Ausschlusskriterien:

- Vorbehandlung mit Crizotinib oder einem anderen cMET oder HGF Inhibitor
- EGFR-Mutationen, darunter Exon 19 Deletionen und Exon 21 Mutationen
- ALK-positive Patienten
- Patienten mit symptomatischen Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS), die neurologisch instabil waren oder innerhalb der letzten zwei Wochen erhöhte Dosen von Steroiden benötigten, um die ZNS-Symptome in den Griff zu bekommen
- Patienten mit klinisch signifikanter unkontrollierter Herzerkrankung

In den MET-mutierten Kohorten wurden insgesamt 97 erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem (2 vorbehandelte Probanden) oder metastasierendem (95 Probanden) NSCLC mit einer *MET*-Exon-14-Skipping-Mutation, die mit einem RNA-basierten klinischen Studien-Assay in einem zentralen Labor bestimmt wurde, aufgenommen und mit Tabrecta behandelt. Die unbehandelte Kohorte nahm 28 Patienten auf. In die vorbehandelte Kohorte wurden 69 Patienten aufgenommen, die zuvor mit 1 oder 2 Linien systemischer Therapie bei fortgeschrittener Krankheit behandelt worden waren.

Die demographischen Merkmale der Studienpopulation mit MET-mutiertem Karzinom Studienpopulation waren 60 % weiblich, medianes Alter 71 Jahre (Altersbereich: 49 bis 90 Jahre), 82 % 65 Jahre oder älter, 75 % weiss, 24 % asiatisch, 0 % schwarz, 60 % haben nie geraucht, 80 % hatten ein Adenokarzinom, 99 % hatten den ECOG-Leistungsstatus 0 oder 1, 12 % hatten ZNS-Metastasen. In der vorbehandelten Kohorte (n = 69) hatten 94 % eine vorherige Chemotherapie, 28 % eine vorherige Immuntherapie und 23 % zuvor zwei systemische Therapien erhalten.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR), die durch die Beurteilung eines Blind Independent Review Committee (BIRC) gemäss RECIST 1.1 ermittelt wurde.

Wirksamkeitsparameter	Therapienaiv (Kohorte 5b)		Vorbehandelt (Kohorte 4)	
	Tabrecta nach BIRC n = 28	Tabrecta nach Prüfarzt n = 28	Tabrecta nach BIRC n = 69	Tabrecta nach Prüfarzt n = 69
Gesamtansprechrate <sup>a</sup> , % (95 % KI) <sup>b</sup>	67.9 (47.6; 84.1)	60.7 (40.6; 78.5)	40.6 (28.9; 53.1)	42.0 (30.2; 54.5)
Vollständiges Ansprechen (CR), n (%)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
Partielles Ansprechen (PR), n (%)	18 (64.3)	17 (60.7)	28 (40.6)	28 (40.6)

BIRC, Blinded Independent Review Committee

ORR: CR+PR.

<sup>a</sup> durch RECIST v1.1. bestimmt

<sup>b</sup> Exaktes binomiales 95%iges Clopper-Pearson-Konfidenzintervall

Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) nach verblindeter unabhängiger Überprüfung (Blinded Independent Review Committee, BIRC). Weitere sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Ansprechen (time-to-response, TTR), das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS), das Gesamtüberleben (overall survival, OS) und die Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR). Die Wirksamkeitsdaten für unbehandelte und bereits behandelte Patienten wurden unabhängig analysiert.

Wirksamkeitsparameter	Therapienaiv (Kohorte 5b)		Vorbehandelt (Kohorte 4)	
	Tabrecta nach BIRC n = 28	Tabrecta nach Prüfarzt n = 28	Tabrecta nach BIRC n = 69	Tabrecta nach Prüfarzt n = 69
Dauer des Ansprechens <sup>a</sup>				
Anzahl der Responder, n	19	17	28	29
Median, Monate (95 % KI) <sup>c</sup>	11.14 (5.55; NE)	13.96 (4.27; NE)	9.72 (5.55; 12.98)	8.31 (4.34; 12.06)
% Responder mit DOR ≥6 Monate	68.4	76.5	64.3	58.6
% Responder mit DOR ≥12 Monate	36.8	47.1	21.4	27.6
Krankheitskontrollrate <sup>a</sup> , % (95 % KI) <sup>b</sup>	96.4 (81.7; 99.9)	96.4 (81.7; 99.9)	78.3 (66.7; 87.3)	76.8 (65.1; 86.1)
Progressionsfreies Überleben <sup>a</sup>				
Anzahl der Ereignisse, n (%)	17 (60.7)	17 (60.7)	55 (79.7)	57 (82.6)
Fortschreitender Krankheitsverlauf (PD), n (%)	14 (50.0)	16 (57.1)	49 (71.0)	49 (71.0)
Tod, n (%)	3 (10.7)	1 (3.6)	6 (8.7)	8 (11.6)

Median, Monate (95 % KI) <sup>c</sup>	9.69 (5.52; 13.86)	11.14 (5.52; 15.24)	5.42 (4.17; 6.97)	4.80 (4.11; 7.75)
Gesamtüberleben				
Anzahl der Ereignisse, n (%)	13 (46.4)		44 (63.8)	
Median, Monate (95 % KI) <sup>c</sup>	15.24 (12.22; NE)		13.57 (8.61; 21.19)	

BIRC, Blinded Independent Review Committee; KI, Konfidenzintervall; CR, vollständiges Ansprechen; DCR, Krankheitskontrollrate; MET, mesenchymaler-epithelialer Übergang; NE, nicht abschätzbar; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; PR, partielles Ansprechen RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD, stabile Erkrankung

ORR: CR+PR.

DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD.

<sup>a</sup> durch RECIST v1.1. bestimmt

<sup>b</sup> Exaktes binomiales 95%iges Clopper-Pearson-Konfidenzintervall

<sup>c</sup> auf Kaplan-Meier-Schätzung basierend.

## Studie 2 – Phase 1 Studie

**Schuler M. et al. (2020) Molecular correlates of response to capmatinib in advanced non-small-cell lung cancer: clinical and biomarker results from a phase I trial. *Ann Oncol.* 31:789-97 [44]**

**Bang, Y.-J. et al. (2020) Phase 1 study of capmatinib in MET-positive solid tumor patients: Dose escalation and expansion of selected cohorts. *Cancer Science*, 111(2):536-547 [43]**

Eine offene Phase 1 Studie mit Dosisescalation und Expansionsphase zur Bestimmung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von Capmatinib in Patienten mit soliden Tumoren mit Dysregulierung (MET-Exon-14-Skipping-Mutation/MET-Mutation/ MET-Amplifikation) des cMET Signalwegs.

Die Studie bestand aus folgenden Kohorten:

- Dosisescalationskohorte: 38 Patienten (mit Leberzellkarzinom [n = 15], Darmkrebs [n = 8], Magenkarzinom [n = 2], Lungenkarzinom [n = 1] und anderen fortgeschrittenen soliden Tumoren [n = 12])
- Expansionskohorte 1: 38 Patienten (mit Leberzellkarzinom [n = 11], Magenkarzinom [n = 9] und anderen fortgeschrittenen soliden Tumoren [non-NSCLC; n = 18])
- Expansionskohorte 2: 55 Patienten mit NSCLC

Dosisescalation: Patienten erhielten Capmatinib in ansteigenden Dosierungen, beginnend mit 100 mg zweimal täglich als Kapseln

- 100 mg (n = 4)
- 200 mg (n = 5)
- 250 mg (n = 4)
- 350 mg (n = 3)
- 450 mg (n = 9)
- 600 mg (n = 8)

oder in Tablettenform (400 mg zweimal täglich; n = 5)

In der Expansionsphase erhielten Patienten 600 mg Capmatinib zweimal täglich als Kapseln. Die Behandlung erfolgte in 28-Tage-Zyklen bis zum Eintreten von Progress oder Toxizität.

Capmatinib hatte ein handhabbares Verträglichkeitsprofil über alle untersuchten Dosierungen. Capmatinib Tabletten in einer Dosierung von 400 mg zweimal täglich wies eine vergleichbare Verträglichkeit und Exposition wie 600 mg in Kapseln zweimal täglich auf. Die maximal tolerierte Dosis wurde nicht erreicht. Aufgrund dieser Daten wurde für die Phase 2 Studie eine Dosierung von 400 mg zweimal täglich in Tablettenform bzw. 600 mg zweimal täglich in Kapselform empfohlen. In dieser Dosierung wird angenommen, dass die Capmatinib-Konzentration über EC90 (90% Inhibierung der c-MET Phosphorylierung in Tiermodellen) erreicht und erhalten bleibt.

## Sicherheit / Verträglichkeit

Auszug Fachinformation:

Die Sicherheit von Tabrecta wurde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC in der pivotalen, globalen, prospektiven, nicht randomisierten, offenen Phase-II-Studie mit mehreren Kohorten A2201 (GEOMETRY mono-1) über alle Kohorten (N = 334) hinweg untersucht, unabhängig von der vorherigen Behandlung oder dem Status der MET-Dysregulation (Mutation und/oder Amplifikation). Die Sicherheit von Tabrecta wurde zusätzlich in einem Pool von allen NSCLC-Patienten (N = 419; davon N = 334 Patienten aus der Studie A2201) beurteilt. Die mediane Dauer der Exposition gegenüber Tabrecta über alle Kohorten betrug 13.1 Wochen (Bereich: 0.1 bis 187.0 Wochen). Dosisreduktionen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) unabhängig von deren Ursache traten bei 78 von allen mit Tabrecta behandelten NSCLC Patienten (18.6 %) auf, und Behandlungsunterbrechungen aufgrund von UE unabhängig von deren Ursache traten bei 231 von allen mit Tabrecta behandelten NSCLC Patienten (55.1 %) auf. Bei den Patienten, bei denen aufgrund von UE die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen wurde, wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf die Wirksamkeit der Behandlung festgestellt. Ein dauerhaftes Absetzen von Tabrecta aufgrund von UE unabhängig von deren Ursache wurde bei 69 von allen mit Tabrecta behandelten NSCLC Patienten (16.5 %) gemeldet. Die häufigsten UE ( $\geq 0.5$  %), die zu einem dauerhaften Absetzen von Tabrecta führten, waren peripheres Ödem (1.9 %), Pneumonitis (1.4 %), Ermüdung/Fatigue (1.2 %), erhöhte ALT (1.0 %), erhöhte AST (0.7 %), Übelkeit (0.7 %), Erbrechen (1.0 %), Bilirubin im Blut erhöht (0.5 %), Kreatinin im Blut erhöht (0.7 %), allgemeine Verschlechterung des körperlichen Gesundheitszustandes (0.7 %), ILD (0.5 %), organisierende Pneumonie (0.5 %) und Pneumonie (0.5 %), Hypalbuminämie (0.5 %) und Überempfindlichkeitsreaktionen (0.5 %).

Bei 211 aller mit Tabrecta behandelten NSCLC-Patienten (50,4 %) wurde über schwerwiegende UE jeglicher Ursache berichtet. Zu den schwerwiegenden UE jeglicher Ursache, die bei  $\geq 2$  % der Patienten auftraten, gehörten Dyspnoe (6,7 %), Pneumonie (4,8 %), Pleuraerguss (3,3 %), Verschlechterung des körperlichen Allgemeinzustands (3,1 %), Erbrechen (2,6 %), Übelkeit (2,4 %) und Lungenembolie (2,1 %). Bei 53 von allen mit Tabrecta behandelten NSCLC Patienten (12.6 %), die mit Tabrecta behandelt wurden, wurden schwerwiegende behandlungsbedingte UE berichtet. Die häufigsten schwerwiegenden behandlungsbedingten UE ( $\geq 1.0$  %) bei Patienten, die mit Tabrecta behandelt wurden, waren Übelkeit (1.4 %) und Erbrechen (1.7 %).

15 von allen mit Tabrecta behandelten NSCLC Patienten (3.6 %) starben während der Behandlung mit Tabrecta aus anderen Gründen als der zugrundeliegenden malignen Erkrankung. Bei 4 unter der Behandlung aufgetretenen Todesfällen wurde vom Prüfarzt ein Zusammenhang mit der Behandlung vermutet (Pneumonitis, Herzstillstand, Hepatitis, organisierende Pneumonie).

Die am häufigsten berichteten UAW mit einer Inzidenz von  $\geq 20$  % (alle Grade) bei allen mit Tabrecta behandelten NSCLC Patienten, waren peripheres Ödem, Übelkeit, Ermüdung/Fatigue, Erbrechen, Dyspnoe, Kreatinin im Blut erhöht, und verminderter Appetit. Die am häufigsten berichteten UAW vom Grad 3/4 mit einer Inzidenz von  $\geq 5$  % bei allen NSCLC Patienten, die mit Tabrecta behandelt wurden, waren Ermüdung/Fatigue, peripheres Ödem, Dyspnoe, erhöhte Alaninaminotransferase und erhöhte Lipase. [...]

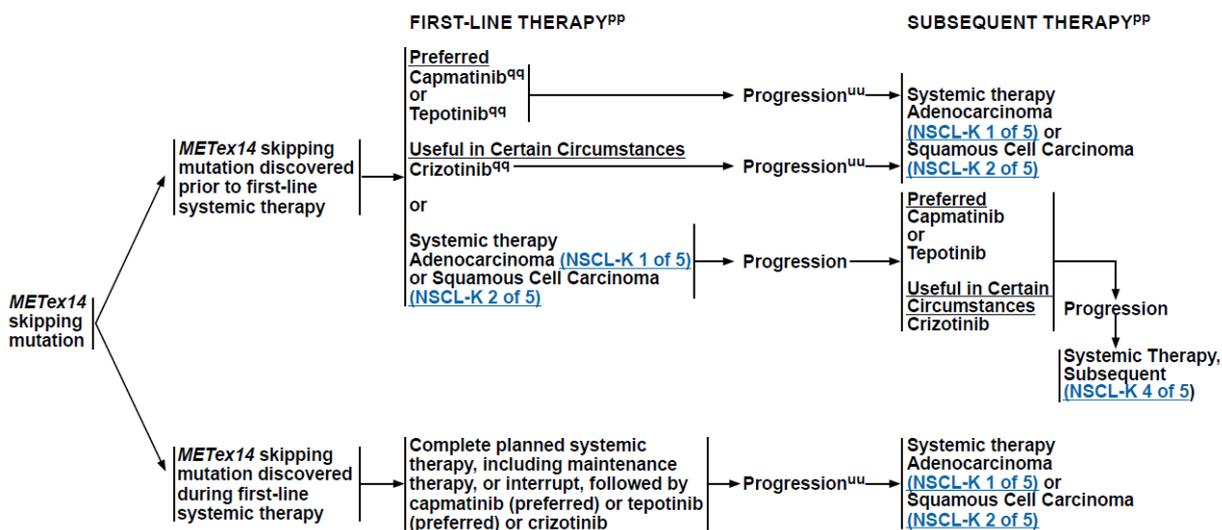
### **Medizinische Leitlinien**

#### **NCCN** Version 1.2022

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<sup>mm</sup>



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](http://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 1<sup>st</sup>-line-Therapie (Auswahl)

<b>6<sup>a</sup></b>	Cisplatin	75	mg/m <sup>2</sup>	Inf. (30')	Tag 1; Wdh Tag 22
	oder Carboplatin	AUC 5		Inf. (30')	Tag 1; Wdh Tag 22
	Pemetrexed	500	mg/m <sup>2</sup>	Inf. (10')	Tag 1
	Pembrolizumab	200	mg	Inf. (30')	Tag 1
<b>7<sup>b</sup></b>	Carboplatin	AUC 6		Inf. (15')	Tag 1; Wdh Tag 22
	Paclitaxel	200	mg/m <sup>2</sup>	Inf. (60')	Tag 1
	Bevacizumab	15	mg/kg KG	Inf. (90') <sup>c</sup>	Tag 1
	Atezolizumab	1200	mg	Inf. (30')	Tag 1
<b>8<sup>d</sup></b>	Carboplatin	AUC 6		Inf. (30')	Tag 1; Wdh Tag 22
	Paclitaxel	200	mg/m <sup>2</sup>	Inf. (3h)	Tag 1
	oder nab-Paclitaxel	100	mg/m <sup>2</sup>	Inf. (30')	Tag 1, 8, 15
	Pembrolizumab	200	mg	Inf. (30')	Tag 1
<b>9<sup>e</sup></b>	Carboplatin	AUC 6		Inf. (30')	Tag 1; Wdh Tag 22
	nab-Paclitaxel	100	mg	Inf. (30')	Tag 1, 8, 15
	Atezolizumab	1200	mg	Inf. (30')	Tag 1
<b>10</b>	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 <sup>f</sup>	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 2<sup>te</sup>-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

Capmatinib und Tepotinib sind MET-Inhibitoren mit befristeter Zulassung zur Behandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Bronchiokarzinoms (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 METex14-Skipping-Mutation	152, davon 69 behandlungsnaiv / 83 vorbehandelt	97, davon 28 behandlungsnaiv / 69 vorbehandelt
Populationsmerkmale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mediane Alter 73 Jahren (Bereich 41 bis 94), <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥65 Jahre 82%</li> <li>• ≥75 Jahre 45%</li> </ul> </li> <li>- 48% weiblich /</li> <li>- 71 % weiss / 25 % asiatisch</li> <li>- 43% niemals geraucht / 50% ehemalige Raucher.</li> <li>- 98 % litt an einer Erkrankung des Stadiums IV</li> <li>- 86 % hatten eine Adenokarzinom-Histologie. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 % der Patienten lagen stabile Hirnmetastasen vor.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- medianes Alter 71 Jahre (Altersbereich: 49 bis 90 Jahre), <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥65 Jahre 82%</li> </ul> </li> <li>- 60 % weiblich,</li> <li>- 75 % weiss, 24 % asiatisch, 0 % schwarz,</li> <li>- 60 % niemals geraucht</li> <li>- 80 % hatten ein Adenokarzinom</li> <li>- 99 % hatten den ECOG-Leistungsstatus 0 oder 1</li> <li>- 12 % hatten ZNS-Metastasen</li> </ul>
<i>Objektive Ansprechrate, % [95%-KI]</i>		
behandlungsnaiv	44.9 [32.9, 57.4]	67.9 [47.6; 84.1]
vorbehandelt	44.6 [33.7, 55.9]	40.6 [28.9; 53.1]
mDOR [95%-KI]		
behandlungsnaiv	10.8 [6.9, ne]	11.14 [5.55, NE]
vorbehandelt	11.1[9.5, 18.5]	9.72 [5.55; 12.98]
mPFS [95%-KI]		
behandlungsnaiv	8.5 [6.8, 11.3]	9.69 [5.52; 13.86]
vorbehandelt	10.9 [8.2, 12.7]	5.42 [4.17; 6.97]
mOS [95%-KI]		
behandlungsnaiv	17.6 [9.7, 29.7]	15.24 [12.22; NE]
vorbehandelt	19.7 [15.0, 21.0]	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 Capmatinib 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 97 (28 behandlungsnaiv / 69 vorbehandelt) Patienten eine ORR von 67.9 % (behandlungsnaiv) / 40.6 % (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 Therapievorzug mit TABRECTA. 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

TABRECTA ist in den Dosisstärken 200mg und 150mg in Packungsgrössen zu 120 Stk verfügbar. Die empfohlene Dosis von Tabrecta beträgt 400 mg oral zweimal täglich mit oder ohne Nahrung. Eine Packung ist somit für eine Therapiedauer von 30 Tagen ausreichend. Die Dosierung von 150mg steht für Dosisreduktionen zur Verfügung. Folgende Dosisanpassungen aufgrund von UAW werden empfohlen:

Dosisstufe	Dosis und Zeitplan	Anzahl und Stärke der Tabletten
Anfangsdosis	400 mg zweimal täglich	Zwei 200 mg Tabletten / zweimal täglich
Erste Dosissenkung	300 mg zweimal täglich	Zwei 150 mg Tabletten / zweimal täglich
Zweite Dosissenkung	200 mg zweimal täglich	Eine 200 mg Tablette / zweimal täglich

TABRECTA sollte bei Patienten, die zweimal täglich 200 mg nicht vertragen, abgesetzt werden.

#### Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Die Begutachtung von Swissmedic erfolgt im Rahmen des Project Orbis. Orbis ist ein Pilotprojekt der FDA für die parallele Begutachtung von innovativen Krebsmedikamenten. Weiter beteiligen sich am Projekt: die australischen Therapeutic Goods Agency (TGA), Health Canada (HC) und der Health Sciences Authority (HSA) des Access Consortium.

Swissmedic hat TABRECTA den Orphan Drug Status gegeben.

Auszug aus der Verfügung Gutheissung von Swissmedic vom 26. April 2021

#### Auflagen zur Klinik

- a) *Bis spätestens **60 Kalendertage vor Ablauf der befristeten Zulassung** muss Swissmedic ein aussagekräftiger Studienreport (clinical study report) zur Studie CINC280A2201 vorgelegt werden.*
- b) *Die Gesuchstellerin wird aufgefordert alle neuen sicherheitsrelevanten Daten, welche einen relevanten Einfluss auf das Nutzen-Risiko haben, Swissmedic als separates Gesuch inklusive einer Anpassung der Fachinformation vorzulegen.*

#### Auflagen zum pädiatrischen Prüfkonzept (PPK)

- c) *Es sind alle Auflagen des im Rahmen dieses Gesuches bei Swissmedic eingereichten, von der U.S. Food and Drug Administration am 07.04.2019 und 19.04.2019 genehmigten PSP mit Reference ID: iPSP-1 und iPSP-2 (IND1024033: Waiver) zu erfüllen. Liegt eine neuere, geänderte und von der FDA genehmigte PSP-Version vor, so gelten deren Auflagen und Fristen.*
- d) *Die Gesuchstellerin ist verpflichtet, Swissmedic fortlaufend und zeitnah Gesuche zur Aufnahme der PPK-Studienergebnisse in die Schweizer Arzneimittelinformation einzureichen.*

Auszug aus dem SissPAR vom 24. Juni 2021:

#### **[...] Conclusions: Clinical**

*A response rate of 41% to 48% in the second- and third-line treatment of NSCLC with a manageable safety profile is an alternative for a defined elderly population with metastatic NSCLC with the given molecular MET exon 14 skipping mutation. The risk-benefit evaluation is positive for the requested temporary authorisation in accordance with Art. 9a TPA.*

*For first-line treatment, an overall response rate of 68% is clinically relevant although the safety data remain limited. However, with the enrolment of an additional 32 treatment-naïve patients for whom primary analyses will be available during the first quarter of 2021, the risk-benefit evaluation is currently positive for the requested temporary authorisation in accordance with Art. 9a TPA. [...]*

## **EMA**

Das Zulassungsverfahren ist im Gang.

## **FDA MULTI-DISCIPLINE REVIEW vom 24. Juli 2019**

*Based on the data in Study A2201, patients with MET exon-14 skipping NSCLC (28 patients in the treatment-naïve setting and 69 patients in the previously treated setting), capmatinib demonstrates a clinically meaningful ORR and duration of response. The estimated ORR as assessed by BICR in the first line setting was 68% (95% CI: 48, 84) and in the pretreated setting BICR ORR was 41% (95% CI: 29, 53). The median duration of response for the treatment-naïve population is 12.6 (5.5, 25.3) months and 9.7 (5.5, 13) months in the previously treated population.*

*To obtain additional efficacy data to confirm the clinical benefit of capmatinib in treatment-naïve patients with NSCLC whose tumors have a mutation that leads to MET exon 14 skipping mutations, FDA recommends that Novartis submit reports, including datasets, that further characterize the clinical benefit of capmatinib in at least 60 patients after all responders have been followed for at least 12 months from the date of initial response (or until disease progression, whichever comes first). For the treatment of patients with NSCLC whose tumors have a mutation that leads to MET exon 14 skipping and who have previously received platinum-based chemotherapy, FDA recommends that Novartis submit reports including data for 85 patients with updated duration of response after all responders have been followed for at least 6 months along with additional supportive data (i.e. updated ORR in the 2nd line treatment setting patients in cohort 6) to provide a more precise estimation of an update on the BICR-assessed overall response rate (ORR) and duration of response (DOR). These patient populations will include the 28 treatment-naïve and 69 previously treated patients comprising the primary efficacy analysis population for this review.*

*The safety data set included 541 patients with solid tumors who were treated with capmatinib at the recommended dose, and this includes 334 patients from the registration study A2201. The most common adverse events associated with capmatinib treatment were peripheral edema, nausea, fatigue/asthenia, vomiting, dyspnea, and decreased appetite. Most adverse events were grade 1 or 2 and managed by study drug reduction and/or interruption, and discontinuation of study drug due to adverse events were infrequent. Serious adverse reactions occurred in 51% of patients who received capmatinib however the serious risks are adequately addressed in the Warnings and Precautions and Dosage Modifications sections of capmatinib product labeling. Most discontinuations were attributed to disease progression from the underlying cancer and the rate of permanent discontinuation of capmatinib due to adverse events was 16%. The adverse reaction profile is acceptable when assessed in the context of clinical benefit observed and the life-threatening nature of metastatic NSCLC.*

## **Andere Zulassungsbehörden**

Die japanische Gesundheitsbehörde (Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales; MHLW) hat TABRECTA im Juni 2020 für folgende Indikation zugelassen:

MET Exon 14 skipping mutation-positive advanced and/or recurrent unresectable non-small cell lung cancer

Im Februar 2021 wurde TABRECTA in Hong Kong für folgende Indikation zugelassen:

TABRECTA is indicated for the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have a mutation that leads to mesenchymal-epithelial transition (MET) exon 14 skipping.

## **Beurteilung durch ausländische Institute**

Es wurden bisher noch keine Beurteilungen von ausländischen Institutionen veröffentlicht.

## **Medizinischer Bedarf**

*MET*ex14-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 *MET*ex14-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 erforderlichen Packungen und Dosisstärken 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 therapeutischen Quervergleichs (TQV) für TABRECTA mit KEYTRUDA, CISPLATIN und ALIMTA, ohne Innovationszuschlag,
- das TQV-Niveau wird als wirtschaftlichen Preis erachtet, da kein APV verfügbar ist und somit ein allfälliger Beizug des APV gar nicht möglich ist,
- es wird ein Flatprice (gewichtet nach Dosisreduktionsraten in Studie 1) umgesetzt,
- 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, 150mg, 120 Stk	Fr. 5'503.34	Fr. 5'886.90
Filmtabl, 200mg, 120 Stk	Fr. 5'503.34	Fr. 5'886.90

- mit einer Limitierung:  
*„Befristete Limitierung bis zum 31. März 2023  
 Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Die Kostengutsprache hat folgenden Indikationscode zu enthalten: 21282.01  
 TABRECTA 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 Novartis Pharma 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 TABRECTA vollständig zum Fabrikabgabepreis von Fr. 5503.34 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 TABRECTA vollständig zu einem Betrag von Fr. 5503.34 zurück.

- Die Novartis Pharma 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 TABRECTA 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 TABRECTA per 30.04.2023 aus der SL gestrichen.
- Kommt es bei der Wirtschaftlichkeitsprüfung nach 12 Monaten zu einer Preissenkung/Preisänderung von TABRECTA, werden die Rückerstattungen und die Limitierung entsprechend angepasst.
- Aufgrund der befristeten Zulassung von Swissmedic (gültig bis 26. April 2023) hat die ZulassungsinhaberIn möglichst früh, spätestens jedoch bis zum 10. Februar 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 TABRECTA per 31. März 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 TABRECTA ab dem 01. Mai 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 Key Facts Formular vom 25. 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. März 2023.**