



(21282) TABRECTA, Novartis Pharma Schweiz AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2024

1 Zulassung Swissmedic

TABRECTA wurde von Swissmedic per 26. April 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

„TABRECTA ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer MET-Exon-14-Skipping-Mutation indiziert. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tabrecta wurde bei Patienten mit weiteren onkogenen Treibermutationen inklusive EGFR- oder ALK Tumoraberrationen nicht untersucht (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

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, weswegen allein aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung mit einem Anwachsen der Fallzahlen um ca. ¼ gerechnet wird. Wegen der vergleichsweise schlechten Prognose ist die Prävalenz in der deutschen Bevölkerung trotz der hohen Inzidenz gering. Lungenkarzinome werden in Therapie-orientierten Leitlinien in klein- und nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC, ca. 80% aller Lungenkarzinome) unterteilt. Die NSCLC werden weiter nach histologischen, genetischen und immunhistochemischen Parameter differenziert und nach IASLC/UICC8 Stadien eingeteilt.¹

Therapieoptionen des NSCLC 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. Trotz dieser Fortschritte ist die 5-Jahres Überlebensrate unter 10%.¹

Die Deregulation von c-MET ist ein häufiges Phänomen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Ursachen können MET-Amplifikation (Häufigkeit 1-6%), die MET-Exon 14 Skipping Mutationen (Häufigkeit 3-4%) und, allerdings sehr selten, MET-Fusionen (Häufigkeit < 1%) sein. Diese Aberrationen finden sich sowohl bei Adeno- als auch bei Plattenepithelkarzinomen.¹

¹ Onkopedia, November 2022

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.

Standard of Care

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 METex14-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.

Studienlage

Seit der letzten Einreichung (Datenstichtag 15. April 2019) wurden neue Auswertungen zur pivotalen Phase 2 GEOMETRY mono-1 Studie mit Datenstichtag 30. August 2021 eingereicht.

Gemäss ZulassungsinhaberIn wurde die noch bisher noch offene Phase-III Vergleichsstudie von Capmatinib mit Docetaxel GeoMETry-III aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten gestoppt. Aktuell sind gemäss Aussage der ZulassungsinhaberIn keine weiteren Studien laufend oder geplant, welche TABRECTA in Bezug auf Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Therapieoptionen evaluieren.

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.

NCT02414139

Design

Prospektive, multizentrische, offene Phase 2 Studie

In der Studie wurden 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 mit den für das Gesuch relevanten Kohorten:

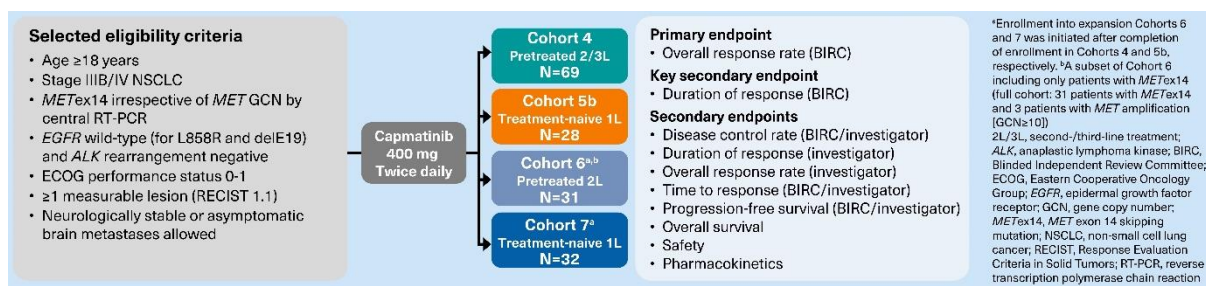


Abbildung 1: Study design Wolf, Jürgen et al. ASCO 2021 4.6.2021;

Intervention

Capmatinib 400 mg, oral, zweimal täglich kontinuierlich

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
- und ALK negativ
- ≥ 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 ≥ 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

Patientenpopulation

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.

Primärer Endpunkt

Datenschnittpunkt 15. April 2019

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) bestehen aus der Rate an kompletten Ansprechen (CR) plus partiellem Ansprechen (PR), die durch die Beurteilung eines Blind Independent Review Committee (BIRC) gemäss RECIST 1.1 ermittelt wurde.

Tabelle 1: Ansprechraten auf die Behandlung mit Capmatinib (Stichtag 15.04.2019)

Ansprechraten	Therapienaiv (Kohorte 5b)		Vorbehandelt (Kohorte 4)	
	BIRC (n=28)	Prüfarzt (n=28)	BIRC (n=69)	Prüfarzt (n=69)
ORR* (95%-KI**) [%]	67.9 (47.6; 84.1)	60.7 (40.6; 78.5)	40.6 (28.9; 53.1)	42.0 (30.2; 54.5)
CR [n (%)]	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
PR [n (%)]	18 (64.3)	17 (60.7)	28 (40.6)	28 (40.6)

BIRC, Blinded Independent Review Committee, ORR: overall response rate, CR: complete response, PR: partial response

* Gesamtansprechrate durch RECIST v1.1. bestimmt

** Exaktes binomiales 95%iges Clopper-Pearson-Konfidenzintervall

Datenschnittpunkt 30. August 2021

Diese Wirksamkeitsanalyse basiert auf den Daten von 60 unbehandelten Patienten mit NSCLC mit MET-Mutation, die in Kohorte 5b (28 Patienten), ergänzt durch Kohorte 7 (32 Patienten), eingeschlossen wurden, und von 100 bereits behandelten Patienten mit NSCLC mit MET-Mutation, die in Kohorte 4 (69 in der Zweit-/Drittlinie), ergänzt durch Kohorte 6 (31 Patienten in der Zweitlinie), eingeschlossen wurden.

Die Baseline-Charakteristika stimmten mit der initialen Analyse überein (siehe dort). In den vorbehandelten Kohorten (Kohorten 4 und 6) (n = 100) hatten 91 % eine vorherige Chemotherapie, 86 % eine vorherige platinbasierte Chemotherapie, 32 % eine vorherige Immuntherapie und 16 % zuvor zwei systemische Therapien erhalten.

Tabelle 2: Ansprechraten auf die Behandlung mit Capmatinib bei therapienaiven Patienten (Stichtag 30.08.2021)

Ansprechraten	Therapienaiv (Kohorte 5b)		Therapienaiv (Kohorte 7)	
	BIRC (n=28)	Prüfarzt (n=28)	BIRC (n=32)	Prüfarzt (n=32)
ORR* (95%-KI**) [%]	67.9 (47.6; 84.1)	60.7 (40.6; 78.5)	68.8 (50.0; 83.9)	56.3 (37.7; 73.6)
CR [n (%)]	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.1)
PR [n (%)]	17 (60.7)	17 (60.7)	21 (65.6)	17 (53.1)

BIRC, Blinded Independent Review Committee, ORR: overall response rate, CR: complete response, PR: partial response

* Gesamtansprechrate durch RECIST v1.1. bestimmt

** Exaktes binomiales 95%iges Clopper-Pearson-Konfidenzintervall

Tabelle 3: Ansprechraten auf die Behandlung mit Capmatinib bei vorbehandelten Patienten (Stichtag 30.08.2021)

	Vorbehandelt 2/3L (Kohorte 4)		Vorbehandelt 2L (Kohorte 6)	
	BIRC (n=69)	Prüfarzt (n=69)	BIRC (n=31)	Prüfarzt (n=31)
ORR* (95%-KI**) [%]	40.6 (28.9, 53.1)	43.5 (31.6, 56.0)	51.6 (33.1, 69.8)	45.2 (27.3, 64.0)
CR [n (%)]	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR [n (%)]	27 (39.1)	29 (42.0)	16 (51.6)	14 (45.2)

BIRC, Blinded Independent Review Committee, ORR: overall response rate, CR: complete response, PR: partial response
 * Gesamtansprechrate durch RECIST v1.1. bestimmt
 ** Exaktes binomiales 95%iges Clopper-Pearson-Konfidenzintervall

Sekundäre Endpunkte

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.

Tabelle 4: Ansprechraten auf die Behandlung mit Capmatinib (Stichtag 15.04.2019)

	Therapienaiv (Kohorte 5b)		Vorbehandelt (Kohorte 4)	
	BIRC (n=28)	Prüfarzt (n=28)	BIRC (n=69)	Prüfarzt (n=69)
Ansprechdauer (DOR)*				
med. Anz. Responder [n]	19	17	28	29
med. DOR [Mo (95% KI)*]	11.14 (5.55, NE)	13.96 (4.27; NE)	9.72 (5.55; 12.98)	8.31 (4.34; 12.06)
DOR ≥ 6 Monate [%]	68.4	76.5	64.3	58.6
DOR ≥ 12 Monate [%]	36.8	47.1	21.4	27.6
DCR‡, [% (95 % KI)§]	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 (PFS)*				
Anzahl Ereignisse [n (%)]	17 (60.7)	17 (60.7)	55 (79.7)	57 (82.6)
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, [Mo (95% KI)*]	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 (OS)				
Anzahl Ereignisse [n (%)]	13 (46.4)		44 (63.8)	
Median, [Mo (95% KI)*]	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; DCR, disease control rate;
 ‡ DCR = CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD
 * durch RECIST v1.1. bestimmt
 § Exaktes binomiales 95%iges Clopper-Pearson-Konfidenzintervall
 * auf Kaplan-Meier-Schätzung basierend

Datenschnittpunkt 30. August 2021

Tabelle 5: Ansprechraten auf die Behandlung mit Capmatinib (Stichtag 30.08.2021)

	Therapienaiv (Kohorte 5b)		Therapienaiv (Kohorte 7)	
	BIRC (n=28)	Prüfarzt (n=28)	BIRC (n=32)	Prüfarzt (n=32)
Ansprechdauer (DOR)*				
med. Anz. Responder [n]	19	17	22	18
med. DOR [Mo (95% KI)*]	12.58 (5.55, NE)	13.83 (4.27, 25.33)	16.59 (8.34, NE)	15.21 (6.77, NE)
DOR ≥ 6 Monate [%]	68.4	76.5	72.7	77.8
DOR ≥ 12 Monate [%]	47.4	52.9	50.0	61.1
Progressionsfreies Überleben (PFS)*				
Anzahl Ereignisse [n (%)]	18 (64.3)	23 (82.1)	19 (59.4)	22 (68.8)
PD [n (%)]	15 (53.6)	22 (78.6)	15 (46.9)	18 (56.3)
Tod [n (%)]	3 (10.7)	1 (3.6)	4 (12.5)	4 (12.5)
Median, [Mo (95% KI)*]	12.42 (8.21, 23.39)	11.99 (5.52, 16.92)	12.45 (6.87, 20.50)	9.79 (5.75, 16.36)
Gesamtüberleben (OS)				
Anzahl Ereignisse [n (%)]	17 (60.7)		13 (40.6)	
Median, [Mo (95% KI)*]	20.76 (12.42, NE)		NE (12.85, NE)	

	Vorbehandelt 2/3L (Kohorte 4)		Vorbehandelt 2L (Kohorte 6)	
Ansprechraten	BIRC (n=69)	Prüfarzt (n=69)	BIRC (n=31)	Prüfarzt (n=31)
Ansprechdauer (DOR)[‡]				
med. Anz. Responder [n]	28	30	16	14
med. DOR [Mo (95% KI)*]	9.72 (5.55, 12.98)	8.31 (5.45, 12.06)	9.05 (4.17, NE)	15.75 (4.17, 27.60)
DOR ≥ 6 Monate [%]	64.3	60.0	62.5	64.3
DOR ≥ 12 Monate [%]	32.1	33.3	43.8	50.0
Progressionsfreies Überleben (PFS)[‡]				
Anzahl Ereignisse [n (%)]	60 (87.0)	63 (91.3)	23 (74.2)	23 (74.2)
PD [n (%)]	54 (78.3)	55 (79.7)	21 (67.7)	21 (67.7)
Tod [n (%)]	6 (8.7)	8 (11.6)	2 (6.5)	2 (6.5)
Median, [Mo (95% KI)*]	5.42 (4.17, 6.97)	4.80 (4.11, 7.75)	6.93 (4.17, 13.34)	6.90 (5.55, 17.31)
Gesamtüberleben (OS)				
Anzahl Ereignisse [n (%)]	53 (76.8)		17 (54.8)	
Median, [Mo (95% KI)*]	13.57 (8.61, 22.24)		24.28 (13.54, NE)	

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; DCR, disease control rate;

DCR = CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD

[‡] durch RECIST v1.1. bestimmt

* auf Kaplan-Meier-Schätzung basierend

Studie 2 - Phase 1 Studie (NCT01324479)

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 wiesen 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

Die mediane Dauer der Exposition gegenüber Tabrecta über alle Kohorten betrug 33,0 Wochen (Bereich: 0,1 bis 281,0 Wochen). Bei den Patienten, die Tabrecta erhielten, dauerte die Exposition bei 33,6 % mindestens 6 Monate und bei 19,2 % mindestens ein Jahr. Dosisreduktionen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) unabhängig von deren Ursache traten bei 100 von allen mit Tabrecta behandelten NSCLC-Patienten (21,8 %) auf, und Behandlungsunterbrechungen aufgrund von UE unabhängig von deren Ursache traten bei 261 von allen mit Tabrecta behandelten NSCLC-Patienten (57,0 %) 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 80 von allen mit Tabrecta behandelten NSCLC-Patienten (17,5 %) gemeldet.

Verträglichkeit

Es wurden seit der befristeten Aufnahme keine neuen relevanten Nebenwirkungen identifiziert.

Die häufigsten UE ($\geq 0,5$ %), die zu einem dauerhaften Absetzen von Tabrecta führten, waren peripheres Ödem (2,2 %), Pneumonitis (1,3 %), Ermüdung/Fatigue (1,1 %), erhöhte ALT (0,9 %), erhöhte AST (0,7 %), Übelkeit (0,9 %), Erbrechen (0,7 %), Kreatinin im Blut erhöht (0,9 %), allgemeine Verschlechterung des körperlichen Gesundheitszustandes (0,7 %), und Pneumonie (0,7 %).

Die am häufigsten berichteten UAW mit einer Inzidenz von ≥ 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 $\frac{3}{4}$ mit einer Inzidenz von ≥ 5 % bei allen NSCLC-Patienten, die mit Tabrecta behandelt wurden, waren Ermüdung/Fatigue, peripheres Ödem, Dyspnoe, erhöhte Alaninaminotransferase und erhöhte Lipase.

Sicherheit

19 von allen mit Tabrecta behandelten NSCLC-Patienten (4,1 %) 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).

Medizinische Leitlinien

NCCN-Guidelines NSCLC (Version 2.2024, Feb. 2024)

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. Für die MET-Mutationen wird folgendes Therapieschema empfohlen:

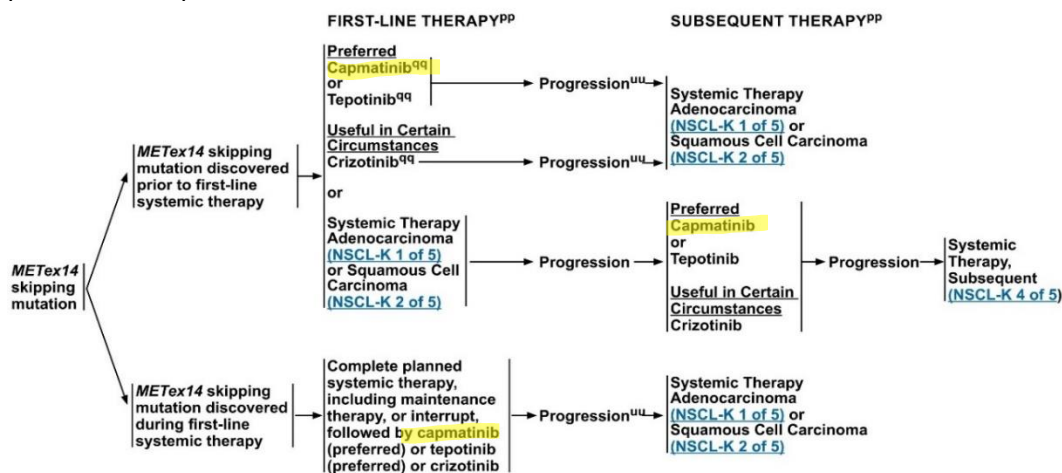


Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus bei METex14-Mutationen nach NCCN
qq: For performance status 0-4.

Updated results from GEOMETRY suggest that capmatinib is effective for patients with brain metastases. 172,926 Of patients with brain metastases, 54% (7/13) responded to capmatinib; 4 patients had a complete response in the brain. However, 43% (3/7) of patients whose disease responded had previously received RT.

ESMO Guideline²

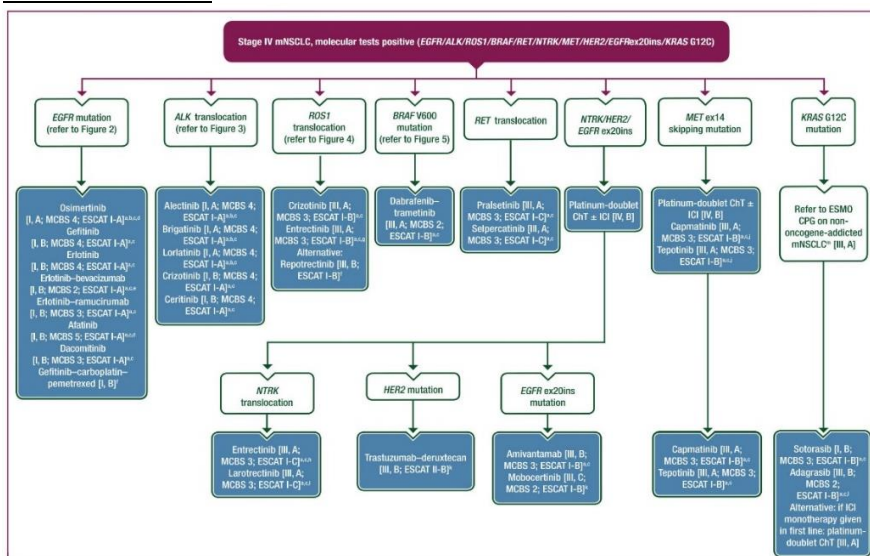


Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus Stadium IV mNSCLC nach molekularem Target Hendriks, L. E. et al. 2023
Wichtigste Abkürzungen: MCBS: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; ESCAT: ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets

- Capmatinib and tepotinib in first line [III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT: I-B; FDA approved, not EMA approved] or in second line [III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT: I-B] are recommended in patients with a MET exon 14 skipping mutation.
- If no MET TKI is available in the first line, platinumdoublet ChT with or without ICIs is recommended as first-line therapy for patients with a MET exon 14 skipping mutation [IV, B].

Onkopedia³

Bei der systemischen Therapie ohne kurativen Anspruch werden die Empfehlungen nach histologischen, immunologischen und genetischen Markern differenziert. Durch die Einführung der systemischen molekular-gezielten Therapie, der Checkpointinhibitoren und der multimodalen, interdisziplinären Therapie können auch Pat. mit metastasierter Erkrankung und insbesondere Pat. im oligometastasierten Tumorstadium Überlebenszeiten über 5 Jahre erreichen.

Onkopedia empfiehlt in erster Linie bei der MET-Exon-14-Skipping Mutation eine Behandlung mit einer Immunchemotherapie oder Chemotherapie. Bei einer Progression sollen die Wirkstoffe Capmatinib oder Tepotinib eingesetzt werden.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Dem BAG liegen aktuell keine Daten zum direkten Vergleich von Capmatinib mit anderen Therapien vor.

Capmatinib und Tepotinib sind MET-Inhibitoren zur Behandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) mit einer MET-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14-(METex14-)Skipping-Mutation. Die eingeschlossenen Patienten in die beiden einarmigen pivotalen Studien unterscheiden sich leicht voneinander, daher können die beiden Therapien nur indirekt verglichen werden.

Folgende Daten lassen sich entsprechend Fachinformation (basierend auf den Ergebnissen nach BIRC) vergleichen:

² Hendriks, L. E. et al. *Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2023.

³ Onkopedia 11.2022 Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC).

Tabelle 6: Indirekter Vergleich zwischen Capmatinib und Tepotinib basierend auf den jeweiligen Zulassungsstudien:

	TEPMETKO (Tepotinib)	TABRECTA (Capmatinib)		
Studie	VISION	GEOMETRY mono-1		
Studienteilnehmer mit METex14-Skip-ping-Mutation	152, davon 69 therapienaiv und 83 vorbehandelt	160, davon je nach Kohorte 28 / 32 therapienaiv und 69 / 31 vorbehandelt		
Populationsmerkmale	<ul style="list-style-type: none"> - medianes Alter 73 Jahre (Bereich 41 bis 94), ≥65 Jahre 82% ≥75 Jahre 45% - 48% weiblich / 52% männlich - 71 % weiss / 25 % asiatisch - 43% niemals geraucht / 50% ehemalige Raucher. - 98% litt an einer Erkrankung des Stadiums IV - 86% hatten eine Adenokarzinom-Histologie. - bei 10% der Patienten lagen stabile Hirnmetastasen vor. 	<ul style="list-style-type: none"> - medianes Alter 71 Jahre (Altersbereich: 49 bis 90 Jahre), ≥65 Jahre 82% - 60% weiblich, 40% männlich - 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 		
ORR (95%-KI) [%]	Therapienaiv 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)	68.8 (50.0, 83.9) 51.6 (33.1, 69.8)
mDOR (95%-KI) [Mo]	Therapienaiv Vorbehandelt	10.8 [6.9, NE] 11.1[9.5, 18.5]	12.58 (5.55, NE) 9.72 (5.55, 12.98)	16.59 (8.34, NE) 9.05 (4.17, NE)
mPFS (95%-KI) [Mo]	Therapienaiv Vorbehandelt	8.5 [6.8, 11.3] 10.9 [8.2, 12.7]	12.42 (8.21, 23.39) 5.42 (4.17, 6.97)	12.45 (6.87, 20.50) 6.93 (4.17, 13.34)
mOS (95%-KI) [Mo]	Therapienaiv Vorbehandelt	17.6 [9.7, 29.7] 19.7 [15.0, 21.0]	20.76 (12.42, NE) 13.57 (8.61, 22.24)	NE (12.85, NE) 24.28 (13.54, NE)
Sicherheitspopulation [n]		255	458	
Dosisreduktionsrate aufgrund UAW [%]		33	21.8	
Behandlungsbedingte Therapieabbruchrate [%]		11	17,5	

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 bei behandlungsnaiven und vorbehandelten Patienten eine ORR von 67.9 % (behandlungsnaiv) / 40.6 % (vorbehandelt) gezeigt werden. Der primäre Endpunkt wurde somit unabhängig von der Behandlungslinie erreicht. Diese Resultate wurden durch einen späteren Datenschnitt mit ORR von 68.3 % (behandlungsnaiv) / 44.0 % (vorbehandelt) bestätigt.

Die zulassungsrelevante deskriptive Phase-II-Studie war offen, 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. Gemäss Angaben der Zulassungsinhaberin sind aktuell keine weiteren Studien laufend oder geplant, welche die vorhandene Datenlage ergänzen können.

Das BAG sieht basierend auf den Daten der pivotalen Studie und den Empfehlungen der aktuellen Guidelines für die relativ kleine Population mit der METex14-Genmutation einen möglichen Therapie-vorteil mit TABRECTA. Die aktuelle Datenlage entspricht jedoch nicht den Anforderungen einer definitiven Vergütung durch die OKP. Für eine Vergütung durch die obligatorische Krankenkasse muss die Diskrepanz zum geforderten Evidenzgrad in der Wirtschaftlichkeit weiterhin widerspiegelt sein. Da keine neuen Daten zu erwarten sind, und hinsichtlich der unbefristeten Zulassung durch Swissmedic erachtet das BAG das Kriterium der Wirksamkeit mit einer Adaptation des bestehenden Vorleisungsmodelles basierend auf den in der pivotalen Studie erhobenen Ansprechraten als befristet erfüllt.

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.

Die Genotypisierung der MET-Exon-14-Skipping-Mutation wird standardmässig in vielen Spitälern in der Schweiz per Next Generation Sequencing (NGS) durchgeführt und von der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie (SGPath) bei Lungenkrebs empfohlen.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

TABRECTA wurde von Swissmedic zuerst mit Vorbescheid (16. Juli 2020), dann per 26. April 2021 mit der Auflage zur Vorlegung aussagekräftiger Daten befristet bis zum 26. April 2023 zugelassen. Die Begutachtung erfolgte im Rahmen des Projektes Orbis in Kollaboration mit der australischen Therapeutic Goods Agency (TGA), Health Canada (HC) und der Health Sciences Authority (HSA) des ACSS Consortium. Per 07. März 2023 wurde aufgrund der eingereichten Dokumente und daraus resultierenden positive Risiko-Nutzenbewertung die Überführung in eine ordentliche Zulassung verfügt.

EMA EPAR 22. April 2022

Balance of benefits and risks:

Despite available therapies, advanced NSCLC has a poor prognosis and there remains a need for new treatment options. Precision medicine plays an important role in the treatment of NSCLC, evident by the number of targeted therapies approved.

The results in terms of anti-tumour activity and relatively durable responses can be considered clinically relevant for the second- and subsequent line settings, considering that available non-targeted therapies show modest anti-tumour activity and it is likely that capmatinib will show improved efficacy over those therapies and similar to the recently approved MET inhibitor tepotinib.

The product has a different mode of action and offers a different safety profile compared to non-targeted approved treatments. The product was associated with a high number of dose adjustments in the clinical program indicating that its use should be carefully monitored. Nevertheless, the number of treatment discontinuation and toxic deaths are considered acceptable in the proposed indication.

Since the toxicity is acceptable and based on the tumour-activity observed so far, it is likely that capmatinib will show improved efficacy over available therapies that only showed modest anti-tumour activity in the second line treatments, the benefits outweigh the risks in the second- or subsequent-line settings.

[...]

In addition, the applicant will provide final results from the ongoing A2201 phase II study as well as from the ongoing phase III randomized clinical in the second line (study A2301), when available, in the context of post-approval recommendations.

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 ausländischer Institute

IQWiG – Nr. 1455, Capmatinib, (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag: A22-87, Version: 1.0. Stand: 11.11.2022

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.

Tabelle 7: Tabelle 3 des IQWiG-Berichtes: Capmatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige 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

DGHO 06.12.2022 Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA zu Capmatinib

Capmatinib ist das zweite, gezielt wirksame Arzneimittel beim NSCLC mit METex14-Skipping. Die aktuell vorliegenden Daten zeigen Ansprech- und Überlebensraten, die über den Erwartungen liegen. Sinnvoll ist ein Einsatz von Capmatinib nach Immunchemotherapie, sofern keine Kontraindikationen gegenüber einer Standardtherapie vorliegen. Daten zum Vergleich mit Tepotinib liegen nicht vor.

NICE - Capmatinib for treating advanced non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping (terminated appraisal), Technology appraisal guidance Published: 3 May 2023

NICE is unable to make a recommendation about the use in the NHS of capmatinib for treating advanced non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping in adults. This is because Novartis Pharmaceuticals has confirmed that it does not intend to make an evidence submission for the appraisal at this time. Novartis Pharmaceuticals considers that the technology is unlikely to be used at this point in the treatment pathway.

NCPE – Capmatinib (Tabrecta®). HTA ID: 22049, Rapid review completed 10/08/2022

A full HTA is recommended to assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of capmatinib compared with the current standard of care

HAS – TABRECTA (capmatinib) - Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 20 janv. 2023

Avis **défavorable** au remboursement chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine. [...]

Place de TABRECTA (capmatinib) dans la stratégie thérapeutique : Prenant en compte : – le faible niveau de preuve de démonstration au regard du caractère purement descriptif des résultats (schéma de l'étude), avec des résultats d'efficacité principalement **issus d'une étude de phase II, non comparative, multi cohortes** ; – les données disponibles de la comparaison indirecte ne permettant pas de quantifier l'apport thérapeutique de ce produit par rapport aux alternatives disponibles du fait des biais majeurs relevés lors de son analyse ; – **des données limitées sur la valeur pronostique et**

prédicative de la mutation METex14 ; – du profil de tolérance différent des thérapeutiques disponibles, **marqué notamment par une proportion d'événements indésirables de grade ≥ 3 de 70%**, et des événements indésirables graves chez environ la moitié des patients (53,1%) ; – de l'interruption prématurée de l'inclusion de **l'étude de phase III, multicentrique, randomisée, comparative, versus la chimiothérapie (docétaxel) avec 20 patients seulement randomisés sur les 90 patients prévus** (alors qu'un nombre significatif de patients a pu être recruté dans une cohorte d'ATU en France). la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, **TABRECTA (capmatinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (ME-TEX14), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.**

Dem BAG liegen aktuell keine Bewertungen durch SMC, TLV, TGA oder CADTH vor.

Expertengutachten

Dem BAG wurde kein Expertengutachten eingereicht.

Medizinischer Bedarf

Für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer MET-Exon-14-Skipping-Mutation gibt es außer Tabrecta und Tepmetko keine zielgerichteten Therapieoptionen. Konventionelle Therapieoptionen wie Immuntherapien zeigen bei einer MET-Exon-14-Skipping-Mutation nur eine begrenzte Wirksamkeit. 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, wodurch ein hoher medizinischer Bedarf an verträglichen, zielgerichteten Therapien besteht. Die Datenlage für die neuen zielgerichteten Therapien ist aktuell noch relativ unsicher.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken für die Therapie entsprechend Fachinformation sind vorhanden. Es besteht ein medizinischer Bedarf für einen MET-Kinase Inhibitor, jedoch lässt sich das Kriterium der Zweckmässigkeit ohne direkt vergleichende Daten mit dem SOC und anderen MET-Inhibitoren nicht abschliessend beurteilen. Der klinische Vorteil lässt sich nicht mit bisher zugelassenen und vergüteten spezifischen und weniger spezifischen Therapieoptionen vergleichen, so bleiben auch offene Fragen zum Platz in der Therapie.

Hinsichtlich der Empfehlungen der aktuellen Guidelines, der Bewertung durch Swissmedic und in Einbezug der Erwägungen unter Kapitel **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** wird das Kriterium der Zweckmässigkeit befristet als erfüllt erachtet.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
TABRECTA Filmtabl, 150mg, 120 Stk	Fr. 5'503.34	Fr. 5'892.65
TABRECTA Filmtabl, 200mg, 120 Stk	Fr. 5'503.34	Fr. 5'892.65

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 30.06.2027

„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 Vergütung erfolgt bis zur Progression der Erkrankung.

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

Die Zulassungsinhaberin erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede in dieser Indikation vergütete Packung TABRECTA einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattungen bekannt. 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:

Befristung

- Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (spätestens 1-2. EAK-Termin 2027) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von TABRECTA ab dem 01. Juli 2027 (mit Rechtsmittelverzicht 01. Juni 2027) einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

Wirksamkeit

- Sollten die eingereichten Daten neue relevante Aspekte bezüglich schwerer Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit zeigen, wird das BAG die WZW-Kriterien nach Artikel 66a KVV sofort neu evaluieren und TABRECTA gegebenenfalls aus der SL streichen oder die Vergütung einschränken.

Wirtschaftlichkeit

- 18 Monate nach befristeter Aufnahme von TABRECTA in die SL ist die Wirtschaftlichkeit anhand von APV und TQV von TABRECTA zu überprüfen. Dem BAG ist hierzu 17 Monate nach befristeter Aufnahme von TABRECTA in die SL unaufgefordert das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen. Kommt es bei der Wirtschaftlichkeitsprüfung nach 18 Monaten zu einer Preissenkung von TABRECTA, werden die Rückerstattungen entsprechend angepasst.

Meldepflicht

- Die Zulassungsinhaberin verpflichtet sich, dem BAG (eak-sl-sekretariat@bag.admin.ch) jährlich per Stichtatum 31. Dezember und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung pro Krankenversicherer die Anzahl verkaufter Vials TABRECTA, die Anzahl zurück-erstatteter Vials TABRECTA, sowie die Gesamthöhe der getätigten Rückerstattungen, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle, zu melden. Die Anzahl der via Einzelfallvergütung (Art. 71a-d KVV) vergüteten Packungen sind dabei separat und vollständig auszuweisen, wahlweise auch unter Verwendung der Absatzzahlen des Rückerstattungsportals (bspw. smartMIP, Lyfe-geen etc.) mit schriftlicher Bestätigung der Validität der Zahlen durch den Provider dieses Portals.
Diese Meldung soll erstmals per 01. Dezember 2024 mit einer Meldefrist per 30. April 2025 erfolgen.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. Juni 2027.