

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Capmatinib (D-855)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 19. Dezember 2022
von 12:30 Uhr bis 13:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Handrock
Frau Dr. Oeser
Herr Jeratsch
Frau Zehaczek

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V.:**

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Wolf

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Flossmann (nicht zugeschaltet)
Herr Dr. Rieth

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Rupprecht
Herr Pütz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Winter
Frau Dr. Luisoni

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH:**

Frau Dr. Weinhold
Frau Dr. Orłowski

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Thoma
Frau Gradl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Friedrich
Frau Dr. Hartmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Knöhr
Herr Krohne

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder die Anhörungsmontage. Wir sind jetzt bei Capmatinib zur Behandlung von NSCLC mit METex14-Mutationen nach Vortherapie. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. November dieses Jahres. Dazu haben wir Stellungnahmen bekommen vom pharmazeutischen Unternehmer, von Novartis Pharma GmbH, von den weiteren pharmazeutischen Unternehmern AbbVie Deutschland, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Merck Healthcare Germany und MSD, von den Fachgesellschaften AIO, der DGHO und der DGP sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss. Für Novartis Pharma sind zugeschaltet Frau Dr. Handrock, Frau Dr. Oeser, Herr Jeratsch und Frau Zehaczek, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Wolf, von der AIO Herr Professor Dr. Griesinger, für Amgen Herr Dr. Rieth – Frau Dr. Flossmann ist nicht eingeloggt –, für AbbVie Frau Rupprecht und Herr Pütz, für MSD Herr Winter und Frau Dr. Luisoni, für Merck Frau Dr. Weinhold und Frau Dr. Orłowski, für Boehringer Herr Dr. Thoma und Frau Gradl, für Bristol-Myers Squibb Frau Friedrich und Frau Dr. Hartmann, für Eisai Frau Knöhr und Herr Krohne sowie vom vfa Herr Dr. Rasch.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das? – Frau Dr. Handrock, bitte schön.

Frau Dr. Handrock (Novartis): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die Gelegenheit, einleitende Worte zur heutigen Anhörung über Capmatinib zu sagen. Vorab möchte ich gerne meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. Katharina Oeser betreut Capmatinib in der Medizin. Melanie Zehaczek ist für das Dossier verantwortlich. Ulli Jeratsch ist zuständig für die Statistik. Mein Name ist Renate Handrock. Ich bin verantwortlich für den Bereich Value and Access Solid Tumors bei Novartis.

Zurück zu Capmatinib. Capmatinib ist ein hochselektiver MET-Tyrosinkinaseinhibitor, der oral verabreicht wird. Es handelt sich um eine zielgerichtete Therapie gegen eine seltene Mutation, die MET-Exon-14-Skipping-Mutation beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. Das Anwendungsgebiet umfasst vortherapierte Patienten. Dieser Behandlungsansatz steht Patienten in Deutschland erstmals seit diesem Jahr zur Verfügung. Als MET-Inhibitor ist Capmatinib bereits in die nationalen und internationalen Leitlinien eingegangen, so zum Beispiel in die ESMO, die Onkopedia und auch die S3-Leitlinie. Es wird als Mittel der Wahl empfohlen, und zwar spätestens nach Versagen der Erstlinie. Wir möchten heute insbesondere drei Punkte ansprechen, die für die nachfolgende Diskussion und die Bewertung besonders bedeutsam sind: erstens das Patientenkollektiv, zweitens die Evidenzlage und drittens die klinische Relevanz der Daten.

Ich komme zum ersten Punkt: das Patientenkollektiv. Die MET-Exon-14-Skipping-Mutation ist sehr selten. Sie tritt in etwa bei 3 Prozent aller NSCLC-Patienten auf. Die Patienten mit dieser seltenen Mutation sind älter, haben mehr Komorbiditäten und einen aggressiveren Krankheitsverlauf. Sie leben kürzer als Patienten ohne diese Mutation. Diese Patienten erhalten im fortgeschrittenen Stadium in der Regel eine Kombination aus Immuntherapie und platinbasierter Chemotherapie. Wenn diese Therapie versagt, gibt es nur wenig Möglichkeiten. Diese wenigen Möglichkeiten sind auch nur sehr begrenzt wirksam. Diese Patienten können jetzt von einer zielgerichteten Therapie profitieren. Wir sprechen von einer Gruppe von weniger als 500 Patienten in Deutschland.

Ich komme zu meinem zweiten Punkt: die Evidenzlage. Für diese kleine Patientengruppe gibt es die nicht vergleichende Phase-II-Studie GEOMETRY mono-1. Sie stellt die Grundlage für die Zulassung dar. Wie sind wir im Hinblick auf die Nutzenbewertung in dieser Evidenzsituation

vorgegangen? Wir haben erstmals vergleichende Daten entwickelt, vergleichende Daten aus der deutschen Versorgung für diese spezielle Gruppe von MET-Exon-14-mutierten Patienten. Das ist die Studie RECAP. RECAP ist ein indirekter Vergleich der Capmatinib-Patienten aus der Zulassungsstudie mit Patienten aus dem deutschen Versorgungsalltag. Diese Daten wurden durch das nationale Netzwerk Genomische Medizin, kurz nNGM, erhoben. Auf Basis dieser Daten haben wir den Vergleich gegen die vom G-BA bestimmte zVT durchgeführt – das sind unsere Hauptanalysen – und zusätzlich gegen alle im nNGM-Versorgungsalltag eingesetzten Therapien – das sind unsere Sensitivitätsanalysen. Natürlich bringt der Vergleich von Daten aus klinischen Studien mit Versorgungsdaten methodische Einschränkungen mit sich. Daher haben wir sowohl einen naiven Vergleich als auch einen adjustierten Vergleich durchgeführt, sofern die Patientenzahlen Letzteres erlaubten. Wir haben die Ergebnisse pro Subpopulation dargestellt. Das ergibt sich aus der vom G-BA festgelegten zVT. Dabei lagen die Fallzahlen pro Subpopulation allerdings mehrheitlich unter 10 Patienten. Gleichzeitig haben wir die vortherapierten Patienten zusammengefasst und in einer gepoolten Analyse ausgewertet. Dies erscheint klinisch-wissenschaftlich sinnvoll; denn entscheidend für diese Patientengruppe ist das Vorliegen der Treibermutation, nicht die Art der Vortherapie. Auch die kürzlich aktualisierte S3-Leitlinie unterscheidet nicht nach Vortherapie. Daher ist es unseres Erachtens nur folgerichtig, die vortherapierten Patienten als eine Einheit zu betrachten.

Doch was bedeuten diese Auswertungen aus klinischer Sicht? Welchen Mehrwert bietet Capmatinib für die Lungenkrebspatienten mit der MET-Exon-14-Mutation? Damit komme ich zu meinem dritten Punkt, den Ergebnissen, zunächst zum Endpunkt ZNS-Progression, also Hirnmetastasen. Wir sehen in der RECAP einen statistisch signifikanten Vorteil für Capmatinib in diesen Endpunkt. Wir haben in beiden Armen vergleichbare mediane Beobachtungszeiten von etwa acht Monaten. Wichtig ist aus unserer Sicht, dass wir in diesen etwa acht Monaten unter Capmatinib kein einziges Neuauftreten von Hirnmetastasen haben. Im Vergleichsarm entwickelten 20 Prozent der Patienten neue Hirnmetastasen. Wir sehen darin ein wichtiges Signal für Capmatinib.

Ich komme zum Endpunkt Überlebensvorteil. Der Überlebensvorteil von Capmatinib liegt gegenüber dem Vergleichsarm je nach Analyse, naiv oder adjustiert, zwischen vier und zehn Monaten. Zum Ansprechen: Unter Capmatinib profitieren 42 Prozent der Patienten von einem Ansprechen, also fast jeder zweite Patient. Im Vergleichsarm liegt die Ansprechrate je nach Analyse unter 30 Prozent. Insgesamt sehen wir in der RECAP-Studie konsistente Ergebnisse mit Effektrichtungen zugunsten von Capmatinib über fast alle Analysen hinweg, sowohl naiv als auch adjustiert, in den Haupt- wie auch den Sensitivitätsanalysen.

Zuletzt zur Lebensqualität und zum Nebenwirkungsprofil. Hier liefert unsere Zulassungsstudie zusätzliche relevante Evidenz. So konnte in der GEOMETRY mono-1 gezeigt werden, dass unter Capmatinib eine frühe Stabilisierung bzw. Verbesserung der Kardinalsymptomatik sowie der Lebensqualität auftritt, und dies trotz der Schwere der Erkrankung. Das Nebenwirkungsprofil ist zudem gut handhabbar. Wir sind überzeugt, dass MET-Exon-14-mutierte Patienten von der Therapie mit Capmatinib profitieren und Capmatinib eine relevante Therapieoption für diese Patienten darstellt. Wir sehen daher einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Capmatinib.

Damit bin ich am Ende meiner Ausführungen. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir können gerne in die Fragen starten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Handrock, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auf die hohe Wirksamkeit von Capmatinib bei ZNS-Metastasen hingewiesen. Das IQWiG sieht die Operationalisierung des Endpunktes ZNS-Progression sowie die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume zwischen Interventionsarm und den Vergleichsdaten kritisch. Wie beurteilen Sie die Daten zur Wirksamkeit von Capmatinib hinsichtlich der ZNS-Metastasierung? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte einführen, damit Sie wissen, wer anwesend ist. Herrn Griesinger kennen Sie. Wir halten die Inhibitoren für einen deutlichen Durchbruch. Es gibt inzwischen zwei, Tepotinib und Capmatinib. Das Erste haben Sie schon bewertet. Die erste Publikation hierzu ist im „New England Journal“ erschienen. Der erste Autor war Professor Wolf. Deswegen haben wir ihn gebeten, hier dabei zu sein. Mehr Expertise können wir Ihnen auf diesem Gebiet nicht bieten. Deswegen würde ich gerne Ihre Frage zu ihm hinüberspielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wolf, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wolf (DGHO): Sehr gerne. – Ich will einleitend einen kurzen Kommentar zur Situation der Patienten bringen, die hierfür infrage kommen. Die Chemoimmuntherapie hat in der Erstlinienbehandlung dieser Patienten einen Riesenfortschritt gebracht, der sich durchgesetzt hat. Gleichzeitig ist die Situation der Patienten, bei denen das ausgereizt ist, katastrophal. Die Standardtherapie ist mit Docetaxel, auch bei den Real-World-Daten. Auch in den großen randomisierten Studien wird das Docetaxel verwendet. Die Ansprechrate liegt bei 10 Prozent plus/minus bei erheblicher Toxizität. Das können wir alle aus unserer klinischen Erfahrung sagen. Das mediane Überleben in der Regel unter einem Jahr zeigt, dass das eine fast nicht mehr als wirksam zu nennende Therapie darstellt. Deswegen muss man sagen: Das ist eine verzweifelte Situation. Wir sind froh um jede Subgruppe, die identifiziert wird, die von der personalisierten Therapie profitieren kann. Das sind die MET-Exon-14-Patienten. Die Häufigkeit ist schon genannt worden: 3 Prozent. Das Medikament ist gut verträglich. Es hat häufige Nebenwirkungen – es wäre unehrlich, das nicht zu sagen –, aber das sind fast ausnahmslos Ödeme, Beinödeme, manchmal auch Armödeme. Sie sind – auch das gebe ich zu – nicht so leicht zu behandeln. Aber sie sind von der Einschränkung der Lebensqualität her nicht mit der Toxizität zu vergleichen, die wir unter Docetaxel sehen. Die Symptomverbesserung ist eben von Novartis angesprochen worden. Die Publikation ist vom „European Journal of Cancer“, also relativ hochrangig, letzte Woche angenommen worden. Es kommt unter der Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität und zu einer besseren Symptomkontrolle.

Hirnmetastasen sind genannt worden. Man kann gar nicht hoch genug einschätzen, was das für die Patienten bedeutet, die Angst, die mit Hirnmetastasen einhergeht. Es geht nicht nur um das Auftreten von Hirnmetastasen. Wir haben in der Studie Patienten nach Ganzkopfbestrahlung gesehen mit dem Ansprechen von Hirnmetastasen und der Dauer des Ansprechens von einem Jahr und mehr. Auch das ist aus der Patientenperspektive nicht hoch genug einzuschätzen.

Auch die Ansprechrate zählt. Die Ansprechrate ist in unseren Diskussionen nie ein solch starkes Argument wie das Überleben. Aber man muss bei diesen Patienten mit dem eingeschränkten Überleben und der massiven Symptomlast die konkrete klinische Situation berücksichtigen. Es ist so, dass es den Patienten sowohl von der Symptomlast her als auch von der Lebensqualität her besser geht, wenn sie sehen, dass ihr Tumor schrumpft, also echtes Schrumpfen. Das ist beim Capmatinib deutlich stärker ausgeprägt. Das Überleben – auch das ist geschildert worden – ist ebenfalls besser. Insofern ist es für mich als Kliniker keine Frage, dass das für die Patienten einen bedeutenden Mehrwert darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wolf. – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Ich stimme allem, was meine Vorredner gesagt haben, zu. Ich wollte darauf hinweisen, dass die MET-Exon-14-Skipping-mutierten Patienten ein anderes Patientenkollektiv sind als vielleicht Patienten mit einer EGFR-Rezeptor-Mutation oder mit einer ALK-Translokation. Die sind im Schnitt zehn Jahre älter und deutlich komorbider. Der Raucherstatus ist deutlich häufiger als bei den ansonsten treiber-mutierten Patienten. Insofern sind diese Patienten ganz häufig für eine Chemoimmuntherapie gar nicht geeignet. Die

zielgerichtete Therapie ist für diese Patienten eine entscheidende Option, insbesondere in der zulassungsrelevanten zweiten Linie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Griesinger. – Ich schaue in Richtung der Bänke, Patientenvertretung: Gibt es Fragen? – Dann habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir kennen die Diskussion, die es im CHMP bei der EMA gegeben hat, und die letztendliche Beantwortung der Diskussionen dergestalt, dass man auf ein Verfahren gegangen ist, das keine Vollzulassung beinhaltet. Es ist diskutiert und auch formuliert worden, dass eine randomisierte, kontrollierte Studie als notwendig erachtet wird, um die bestehenden Unsicherheiten zu adressieren, die wir aufgrund der hier zugrunde liegenden Phase II haben. Derzeit läuft eine RCT im Vergleich zu Docetaxel. Können Sie uns ein Gefühl dafür geben, inwieweit aus dieser Studie neue Erkenntnisse in Bezug auf das derzeit zugelassene Anwendungsgebiet hervorgehen können bzw. ob diesbezüglich eine Erweiterung oder Änderung der Zulassung erwartet werden kann? Es wäre für uns wichtig, wenn man über Befristung oder sonstige Dinge nachdenkt, hier Erkenntnisse zu bekommen. Kann der pU dazu etwas sagen? – Frau Oeser, bitte.

Frau Dr. Oeser (Novartis): Als Erstes möchte ich auf die CHMP-Abstimmung zu sprechen kommen. 21 von 32 Votierungen haben sich im CHMP für eine Zulassung ausgesprochen. Wir sehen hierin ein Zeichen für Capmatinib. Bereits eine Phase-II-Studie war, was Effizienz und Sicherheit angeht, so überzeugend, dass es zur vollen Zulassung geführt hat.

Jetzt möchte ich auf die Phase-III-Studie zu sprechen kommen. Das ist die GEOMETRY-3-Studie. Hier wird gegen Docetaxel randomisiert im heute besprochenen Anwendungsgebiet, also vortherapierte MET-mutierte Patienten. Die Rekrutierung in diese Studie startete im Herbst 2020, und die Rekrutierung verlief sehr schleppend. Was sind die Gründe hierfür? Ab dem Jahr 2020 gab es laufende Härtefallprogramme weltweit für MET-Inhibitoren, außerdem die ersten Zulassungen für MET-Inhibitoren. Damit einhergehend hat sich die Therapielandschaft für die Patienten verändert. Im September 2022 wurde entschieden, die Rekrutierung in die GEOMETRY-3-Studie zu beenden. In den letzten neun Monaten der Rekrutierung, das heißt von Januar bis September 2022, konnte weltweit nur noch ein einziger Patient eingeschlossen werden, und das bei 19 teilnehmenden Ländern und über 60 Zentren. Was zeigt uns der Verlauf dieser Studie? Das zeigt uns, dass die MET-Inhibitoren innerhalb kürzester Zeit einen so großen Stellenwert gewonnen haben – sie sind in den Leitlinien verankert –, dass eine Randomisierung gegen Docetaxel nicht mehr möglich war. Das heißt, der Nutzen der zielgerichteten Therapie ist jetzt so groß, dass keine RCT mehr durchzuführen ist. Deswegen ist keine Erweiterung der Zulassung, basierend auf der GEOMETRY-3, zu erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, das ist eine klare Aussage. – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat: Vielen Dank. – Es ist natürlich schade, dass wir jetzt mittelfristig keine randomisierten Daten bekommen werden. Aus unserer Sicht sollte versucht werden, mit einer registerbasierten RCT frühzeitig diese Daten in solchen Fällen zu generieren.

Unbenommen dieser Anmerkung würde ich gerne auf unsere Bewertung eingehen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Daten umfangreich geschildert. Es liegt, wie gesagt, ein einziger statistisch signifikanter Effekt vor, im Endpunkt ZNS-Progression, bei dem leider methodische Probleme vorliegen. Bezüglich der Ergebnisse reden wir über einen Vergleich von null Patienten mit Ereignis im Interventionsarm gegenüber drei oder vier – je nachdem, welche Population man anschaut – Patienten mit Ereignissen auf der Vergleichsseite, die zu diesem großen Effekt führen. Wir haben uns das ganz genau angeschaut. Wir sehen das große Problem, dass im Interventionsarm nur ein Teil der ZNS-Progression erfasst wurde, nämlich die, die vor einer Krankheitsprogression außerhalb des ZNS aufgetreten sind. Die Patienten wurden in der Regel bei Progression außerhalb des ZNS zensiert. Das sieht man auch. Man sieht die vielen Zensierungen in den Kaplan-Meier-Kurven. Wir haben berechnet, wenn sich darunter potenziell nur wenige Ereignisse im Interventionsarm verstecken, dass der Effekt, den wir sehen,

infrage zu stellen ist. Der pU hat zwar in der Stellungnahme dargelegt, dass ein paar Patienten trotz Progress weiterbehandelt und auch weiterbeobachtet wurden, dass aber nur ein ganz kleiner Bruchteil der Patienten im Interventionsarm in die Auswertung gehen. Es sind nur 13 von 64 oder 52 Patienten, je nachdem, welche Population man anschaut. Wir sehen nach den nachgereichten Informationen weiterhin eine Unsicherheit, dass wir nicht wissen, was sich unter den Zensierungen im Interventionsarm potenziell an Ereignissen verbirgt.

Zudem haben wir eine weitere Unsicherheit. Wir haben auf Vergleichsseite die Situation, dass potenziell noch Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen in die Auswertung eingegangen sind, da im Versorgungsalltag anders als zu Studienbeginn auf Interventionsseite ein Hirnscan nicht regelhaft durchgeführt wird. Das ist aber nur ein weiterer nachrangiger Grund.

Dies ist kurz zusammengefasst unsere Einschätzung. Dass hier anders als bei Tepotinib der Versuch unternommen wurde, vergleichende Daten vorzulegen, erkennen wir natürlich an. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Professor Wolf.

Herr Prof. Dr. Wolf (DGHO): Ich wollte kurz Frau Oeser ergänzen. Warum ist die randomisierte Phase-III-Studie nicht möglich, so wie sie es geschildert hat? Das hat zwei Gründe. Zum einen machen die Ärzte nicht mehr mit. Die Ärzte sehen den Mehrwert der MET-Inhibitoren. Die Ärzte lesen die nationalen und internationalen Leitlinien und fühlen sich denen verpflichtet. Sie halten die Durchführung einer randomisierten Studie zum Teil auch ethisch für nicht mehr vertretbar. Es ist ein Dilemma, das sich nicht nur auf MET-Exon-14 bezieht, sondern wir diskutieren hier regelmäßig darüber. Der zweite Punkt ist – den sollte man auch nicht unterschätzen –, gerade Patienten, die die Chance durch eine personalisierte Therapie aufgrund ihrer Mutation haben, sind Patienten, die zunehmend sehr gut informiert sind, zum Teil international verflochten. Wir pflegen den Kontakt im Netzwerk zu diesem Verein zielgenau, der Dachorganisation für mutationsspezifische Patientengruppen. Diese Patienten raten den anderen Patienten nicht mehr, in eine solche auch in ihren Augen unethische Studie zu gehen. Ich glaube, das ist ein ganz wichtiger Punkt.

Zum Zweiten. Registerdaten sind immer ein Kompromiss. Wo wir in der Situation sind, dass wir keine Phase-III-Studie mehr haben, haben wir Register mit sehr hoher Qualität aufgebaut. Wir publizieren seit vier bis fünf Jahren regelmäßig Outcome-Daten zu Subgruppen mit seltenen Mutationen in international hochrangigen Journalen. Das heißt, international sind wir anerkannt mit unseren Daten. Wir erklären gerne einmal in einem Extratreffen, welche Qualitätsanforderungen wir im nNGM und im CRISP haben. Bei uns sind alle Daten kuratiert, alle Daten von Fachärzten für Onkologie nachgeprüft. Das im Einzelnen aufzuführen, würde den Rahmen sprengen. Aber wenn die Phase-III-Studie nicht mehr da ist, muss man überlegen, wie wir in Zukunft mit dieser Situation, die häufiger werden wird, umgehen wollen. Für die Capmatinib-Patienten haben wir die Phase-II-Daten. Für Docetaxel, für den Vergleichsarm, gibt es unzählige publizierte Daten, gerade weil Docetaxel die Standardtherapie in den Phase-III-Studien war, zum Ansprechen, zum Überleben, zur Toxizität, zur ZNS-Wirksamkeit. Es ist auch ohne die Registerdaten augenfällig, welchen großen Vorteil die personalisierte Therapie bietet. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wolf. – Novartis hat sich gemeldet.

Frau Dr. Handrock (Novartis): Vielen Dank. – Nach den Ausführungen von Herrn Professor Wolf würden wir gerne auf die Frage von Frau Preukschat zurückkommen. Es betraf verschiedene methodische Aspekte, wie der Endpunkt ZNS-Metastasen erhoben worden ist. Wir hatten das in der Stellungnahme erläutert und würden hier gerne das methodische Vorgehen für die ganze Runde erläutern. Das wird Frau Zehaczek übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Zehaczek (Novartis): Vielen Dank. – Uns ist wichtig, es zu erklären, wie wir es bereits in der Stellungnahme geschrieben haben. Wir haben tatsächlich nicht strikt auf den Primärprogress zensiert. Wir haben in der GEOMETRY mono-1 so lange beobachtet, wie Capmatinib gegeben wurde. Das schließt auch Patienten ein, die über einen systemischen Progress hinaus weiter mit Capmatinib behandelt wurden. Solche Patienten gab es. All diese Informationen sind in die Analyse eingegangen. Daraus resultieren vergleichbare mediane Beobachtungszeiträume von rund acht Monaten in beiden Armen. Was sehen wir hier? Im Capmatinib-Arm waren die Patienten rund acht Monate geschützt. Es sind keine neuen Hirnmetastasen aufgetreten. In der gleichen Zeit traten im Vergleichsarm, im nNGM-Arm, bei 20 Prozent der Patienten neue Hirnmetastasen auf. Das ist ein statistisch signifikantes Ergebnis. Dieses ist unserer Einschätzung nach patientenrelevant.

Wenn es in Ordnung ist, würde ich gerne auf den zweiten Punkt von Frau Preukschat zu sprechen kommen, die Erhebung zu Studienbeginn. Wichtig ist, dass wir einen Blick auf die Datenerhebung der Hirnmetastasen zu Studienbeginn werfen. Es war wie folgt: In der RECAP-Studie haben wir grundsätzlich keine Patienten eingeschlossen, die symptomatische Hirnmetastasen zu Studienbeginn hatten, sondern nur Patienten, die entweder asymptomatische Hirnmetastasen oder keine hatten. Wie konnten wir die Hirnmetastasen zu Studienbeginn detektieren? In der GEOMETRY-mono-1-Studie, sprich: im Capmatinib-Arm, wurde ein Scan zu Beginn der Zweitlinie durchgeführt. Das heißt, hier konnten wir eine vollumfängliche Detektion von asymptomatischen Hirnmetastasen sicherstellen. Im Versorgungsalltag, sprich: auch im nNGM, findet kein regelhafter Scan statt. Hier wurde über eine ärztliche Einschätzung die Zuordnung vorgenommen. So konnten wir eine Zuordnung zwischen Patienten, die asymptomatische Hirnmetastasen hatten oder keine, ermöglichen. Letztlich konnten wir in der nNGM-Kohorte neun Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Studienbeginn detektieren. Das entspricht 20 Prozent aller Patienten. Diesen Anteil haben wir auch in der GEOMETRY mono-1 gesehen. Wir haben uns auch für diese Patienten den Endpunkt ZNS-Progress angeschaut. Auch in dieser Analyse sehen wir einen Vorteil für Patienten unter Capmatinib. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Möchten Sie darauf erwidern, Frau Preukschat?

Frau Preukschat: Gerne, noch einmal kurz. – Leider sind meine Bedenken noch nicht ausgeräumt. Sie haben selber in der Stellungnahme geschrieben, es kann nicht ausgeschlossen werden, dass asymptomatische Hirnmetastasen bei manchen Patienten in der nNGM-Kohorte zu Beginn der Zweitlinientherapie vorliegen. Das wissen wir einfach nicht, weil dort der Hirnscan zu Therapiebeginn nicht standardmäßig durchgeführt wurde.

Zu Ihren Ausführungen bezüglich Endpunkt ZNS-Progress. Es ist richtig, zensiert wurde bei Behandlungsabbruch. Der ging aber in der Regel mit der Progression der Erkrankung einher. Die wenigen Patienten, die länger beobachtet wurden, bei denen die Therapie über den Progress hinaus gegeben wurde und bei denen dann potenziell noch ZNS-Progress erfasst werden konnten, sind so wenige, dass sie leider unser Problem nicht lösen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Wolf.

Herr Prof. Dr. Wolf (DGHO): Es geht – das haben die Mitarbeiterinnen von Novartis gesagt – um patientenrelevante Endpunkte. Da war eine vergleichbare Zeit. Da war ein eindeutiger Vorteil für das Capmatinib und eine nicht in der Bildgebung erfasste Metastase – das ist kein patientenrelevantes Kriterium – bei vergleichbarer Beobachtungszeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wolf. – Novartis, bitte.

Frau Dr. Handrock (Novartis): Zu Ihrer Frage, Frau Preukschat. Ja, es bleibt eine Unsicherheit da. Ich denke, das haben wir transparent gemacht. Nichtsdestotrotz liegt bei den nNGM-Patienten die ärztliche Einschätzung vor. Hier wurde durchaus die Einschätzung vorgenommen, dass man die Entscheidung nicht treffen kann, ob asymptomatische Hirnmetastasen oder gar

keine vorliegen. Auch diesen Fall gab es. Demzufolge gab es neun Patienten, bei denen es detektiert werden konnte. Auch wenn die Sicherheit nicht 100 Prozent ist, können wir relativ viel aus diesen Daten herauslesen.

Vielleicht darf ich, was die Beobachtungszeit angeht, für eine patientenorientierte Sichtweise werben. Was am Ende zählt, ist, wenn man acht Monate lang Patienten unter Capmatinib beobachtet, treten keine neuen Hirnmetastasen auf. Wenn man die gleichen acht Monate unter dem Versorgungsstandard beobachtet, dann treten bei 20 Prozent der Patienten Hirnmetastasen auf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Anregungen, Anmerkungen? – Was ist heute los? Die Diskussion ist so kurz. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben mit Tepotinib eine Vorarbeit geleistet. Mit den ZNS-Metastasen ist es ähnlich dem, was wir mit ALK diskutiert haben. Ich glaube, auf ärztlicher Seite gibt es eine gewisse Emotionalität. Eine Metastase ist das Schlimmste, was man sich vorstellen kann. Selbst wenn nur 9 oder 13 Patienten davon betroffen sind oder eben nicht betroffen sind, ist das für uns so dramatisch gut, auch wenn Sie das methodenmäßig anders erleben. Es hat für uns eine andere Dimension. Deswegen hängen wir so daran, auch wenn völlig klar ist, dass wir nicht über riesige Zahlen reden. Wir können auch über RANO-Kriterien diskutieren. Das ist ein emotionaler Punkt bei den Lungenkarzinommetastasen, der das Ende von Lebensqualität bedeutet. Deswegen müssen Sie uns ein bisschen nachsehen, dass wir zwar nicht unwissenschaftlich sind, aber eine deutliche emotionale ärztliche Dimension haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Dann würde ich Novartis die Möglichkeit geben, kurz zusammenzufassen.

Frau Dr. Handrock (Novartis): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken, das mache ich gerne. – Wir haben heute über die Bedeutung von Capmatinib gesprochen. Wir haben gehört, dass Capmatinib und die MET-Inhibitoren als ein Durchbruch in der Therapie der MET-Exon-14-mutierten Patienten angesehen werden und auch gegenüber dem jetzigen Therapiestandard – hier ist insbesondere Docetaxel zu nennen – einen erheblichen und deutlichen Vorteil sowohl in der Wirksamkeit als auch in der Toxizität aufweisen. Wir haben viel über die Bedeutung der ZNS-Metastasen diskutiert. Ich möchte hier drei Punkte besonders hervorheben.

Aus unserer Sicht ist die Gesamtbetrachtung aller Zweitlinienpatienten aus klinisch-wissenschaftlicher Sicht sinnvoll, weil die Treibermutation hier wichtig ist und nicht so sehr die Vortherapie. Wir haben erstmalig vergleichende Evidenz aus dem deutschen Versorgungsalltag vorliegen. Wir haben gehört, dass die Phase-III-Studie nicht mehr rekrutierbar war. Trotz der kleinen Patientenzahlen sehen wir in der RECAP-Studie über die allermeisten Analysen hinweg konsistente Ergebnisse mit Effektrichtungen zugunsten von Capmatinib. Ganz besonders wichtig scheint uns dabei, dass Capmatinib das Entstehen von Hirnmetastasen verhindert. Wir halten das für patientenrelevant.

Die Gesamtschau der Ergebnisse zeigt unseres Erachtens, dass MET-Exon-14-mutierte Patienten von der Therapie mit Capmatinib profitieren. Wir sehen daher einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Capmatinib. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an Herrn Wörmann, Herrn Wolf, Herrn Griesinger, dass Sie uns als klinische Experten zur Verfügung gestanden haben, herzlichen Dank natürlich auch an das Team von Novartis und alle Vertreterinnen und Vertreter der Bänke! Wir werden das, was heute hier besprochen worden ist, zu diskutieren haben.

Ich wünsche Ihnen frohe Weihnachten und hoffentlich, bezogen auf die Weltlage, ein besseres neues Jahr, als wir es hinter uns haben. Alles Gute! Wir sehen uns mit absoluter Sicherheit im nächsten Jahr, wenn wir jetzt nicht beim Glatteis stürzen. Aber wir passen auf.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 13:08 Uhr.