

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Capmatinib (Tabrecta<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 12.08.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	35

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Capmatinib relevanten Ergebnisse der Studie RECAP: Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte für Zweitlinien-Patienten.....	17
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Capmatinib relevanten Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte für die Teilpopulationen c bis f aus der Studie GEOMETRY mono-1 zum Datenschnitt am 30. August 2021 .....	19
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Capmatinib relevanten Ergebnisse zur Verträglichkeit für die alle vortherafierten Patienten aus der Studie GEOMETRY mono-1 zum Datenschnitt am 30. August 2021 .....	21
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ALT	Alanin Transaminase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BIRC	Blinded Independent Review Committee (verblindetes unabhängiges Reviewkomitee)
CYP	Cytochrome P450
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor)
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimension-5 Level Gesundheitsfragebogen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version (International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MET	Mesenchymal epithelialer Transitionsfaktor
<i>MET</i> <sub>Ex14</sub>	<i>MET</i> Exon-14-Skipping-Mutation
NE	Nicht erreicht
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nNGM	Nationales Netzwerk Genomische Medizin
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechen)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PZN	Pharmazentralnummer
PFS	Progressionsfreies Überleben
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
RMP	Risk-Management-Plan
RTK	Rezeptor-Tyrosin-Kinase
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SoC	Standard of Care (Versorgungsstandard)
TPS	Tumor Proportion Score
upHOSP	Unplanned or prolonged Hospitalisation (ungeplante oder verlängerten Hospitalisierung)
upHOSP+D	Unplanned or prolonged Hospitalisation or Death (ungeplante oder verlängerten Hospitalisierung oder Tod)
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Roonstraße 25 90429 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Europharm Limited
<b>Anschrift:</b>	Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Ireland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Capmatinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Tabrecta®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01EX17</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>41363</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>17614491 (150 mg Filmtablette) 120 Stück</b> <b>17614516 (200 mg Filmtablette) 120 Stück</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>C33-C34</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I25478, I107749, I25477, I84703, I24593, I106680, I84952, I116362, I24595, I24594, I105741, I105744, I105742, I105743, I30011, I25480, I111154, I111155, I30009, I30012, I105745, I30013, I116363, I30015, I30014, I105746, I30019, I25479, I30021, I30020, I30022, I116392, I104492, I17812, I67014, I74251, I16099, I105747, I102593, I102595, I22628, I102594, I67012, I74254, I30023, I74342, I30025, I111139, I22630, I24288, I17813, I30024, I116693, I109558, I116690, I110813, I17811, I104907</b>
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ASK: Arzneistoffkatalog; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version; PZN: Pharmazentralnummer	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Tabrecta® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom ( <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen.	20.06.2022	A
Abkürzungen: a: Angabe „A“ bis „Z“. METex14-Skipping-Mutation: Skipping des Exon 14 im Gen des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktors (MET); NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Derzeit für kein weiteres Anwendungsgebiet zugelassen.	Nicht zutreffend.

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung*	
A	<u>Teilpopulation c)</u> Zweitlinientherapie nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper als Monotherapie	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <i>oder</i> Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)
	<u>Teilpopulation d)</u> Zweitlinientherapie nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	Docetaxel (nur für Patienten mit PD-(L)1-negativen Tumoren) <i>oder</i> Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-(L)1-negativen Tumoren und außer bei plattenepithelialer Histologie) <i>oder</i> Nivolumab <i>oder</i> Pembrolizumab (nur für Patienten mit PD-(L)1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %)) <i>oder</i> Atezolizumab <i>oder</i> Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-(L)1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung*	
	<u>Teilpopulation e)</u> Zweitlinientherapie nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit 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
	<u>Teilpopulation f)</u> Drittlinientherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand unter Auswahl von Afatinib, Erlotinib, Docetaxel, Vinorelbin, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pembrolizumab, Pemetrexed, Nivolumab und Atezolizumab.
<p>* Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Nutzenbewertung von Capmatinib wurde im G-BA Beratungsgespräch auf Basis des geplanten Anwendungsgebietes bestimmt. Dieses umfasste auch die Erstlinientherapie, die allerdings nicht Bestandteil der vorliegenden Nutzenbewertung ist. Daher entfallen die vom G-BA definierten Teilpopulationen a und b.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung;</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren; Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand) 1; TPS: Tumor Proportion Score.</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 08. August 2019 statt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Capmatinib wurde auf Basis des geplanten Anwendungsgebietes bestimmt und im Rahmen der finalen Fassung der Niederschrift zur Beratungsanforderung 2019-B-130 schriftlich mitgeteilt.

Mit Schreiben vom 21. September 2020 (Vorgangsnummer 2020-B-239-z) erfolgte die Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Capmatinib. Auf Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes hat der G-BA darin die in Tabelle 1-6 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die jeweiligen Teilpopulationen festgelegt.

Novartis folgt der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet von Capmatinib. Die Nutzenbewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte auf Basis der Zulassungsstudie im vorliegenden Anwendungsgebiet (GEOMETRY mono-1 (CINC280A2201)) sowie klinischer Evidenz eines

indirekten Vergleichs (RECAP Studie (CINC280ADE01)). Um einen robusteren und aussagekräftigeren Vergleich von Capmatinib gegenüber den benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu ermöglichen, wurden im Rahmen der RECAP Studie zusätzlich Analysen gesamthaft für die Zweitlinie durchgeführt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der internationalen, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II Studie GEOMETRY mono-1, auf der die Zulassung von Capmatinib basiert, sowie der RECAP Studie. Bei der RECAP Studie handelt es sich um einen nicht-randomisierten Vergleich zwischen Capmatinib und dem deutschen Therapiestandard im Versorgungsalltag des nationalen Netzwerks Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs. Für den Capmatinib Arm wurden die Daten der Zweitlinienpatienten der Zulassungsstudie GEOMETRY mono-1 herangezogen, für den deutschen Therapiestandard im Versorgungsalltag ein Chart-Review mit patientenindividuellen Daten des nNGM.<sup>1</sup>

In die Gesamtschau fließen sowohl die Ergebnisse von Zweitlinien-Patienten der vergleichenden Studie RECAP als auch die Ergebnisse aller vortherapierter Patienten der Zulassungsstudie GEOMETRY mono-1 ein.

### Ergebnisse der Studie RECAP

Mit der Studie RECAP werden für Zweitlinien-Patienten umfassende vergleichende Analysen für Capmatinib gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie („Capmatinib vs. zVT“) vorgelegt, sowohl im adjustierten als auch im naiven Vergleich.<sup>1</sup> Zusätzlich erfolgte der Vergleich unter Berücksichtigung aller dokumentierten Therapien in der nNGM-Kohorte („Capmatinib vs. SoC“).<sup>1</sup> Trotz Heranziehen einer der größten bekannten

---

<sup>1</sup> Es handelt sich um eine prospektiv geplante Studie und Datenerhebung mit retrospektiven Patientendaten aus dem nNGM. Die Interventionsgruppen wurden sowohl in einem naiven Vergleich als auch in einem adjustierten Vergleich, nach zuvor systematisch identifizierten Confoundern, untersucht. Im Rahmen der Hauptanalyse der Studie RECAP wurden die Daten der Studie GEOMETRY mono-1 mit den Daten des nNGM, unter Berücksichtigung der vom GBA für die jeweilige Patientenpopulation festgelegten zVT verglichen („Capmatinib vs. zVT“). Im Rahmen der prädefinierten Sensitivitätsanalyse der Studie RECAP wurden die Daten der Studie GEOMETRY mono-1 mit den Daten des nNGM, unter Berücksichtigung aller dokumentierten Therapien in der deutschen Versorgungspraxis verglichen („Capmatinib vs. SoC“). Es handelt sich um eine Erweiterung der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien, wobei beim Patienteneinschluss die vom G-BA bestimmten Vortherapien berücksichtigt wurden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

deutschen *METex14*-Kohorten ist die Anzahl der Zweitlinien-Patienten (insgesamt  $N = 46$ ) auf Grund der Seltenheit einer *METex14*-Skipping-Mutation, der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien, der Definition von vier Teilpopulationen durch den G-BA (Zweitlinie c, d, e und Drittlinie f), sowie der Beschränkung auf die festgelegte zVT stark limitiert (Patienten gemäß zVT  $N = 21$ ). Die Generierung robuster, vergleichender Evidenz ist daher sehr herausfordernd. So lassen die durchgeführten Analysen für die G-BA-Teilpopulationen aufgrund der sehr geringen Patientenzahl keine belastbare Schlussfolgerung zu. Durch die Zusammenfassung der Teilpopulationen c, d und e in die Pool-Population 1 ergibt sich eine größere Patientenzahl und dadurch eine erhöhte Ergebnissicherheit und Aussagekraft für die Zweitlinie insgesamt. Da bei einer zielgerichteten Therapie vielmehr die Treibermutation als die Art der Vortherapie entscheidend ist, ist die Gesamtbetrachtung der Zweitlinien-Patienten auch aus klinischer Sicht sinnvoll. Daher werden im Folgenden die Ergebnisse der Studie RECAP für alle Patienten in der zweiten Linie gesamthaft anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, und Verträglichkeit dargestellt und bewertet.

Während der Vergleich von „Capmatinib vs. zVT“ den G-BA Anforderungen bestmöglich nachkommt, ermöglicht die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse „Capmatinib vs. SoC“ ebenfalls die Berücksichtigung einer größeren Anzahl an Patienten und bildet durch den Einschluss aller in den nNGM-Zentren verabreichten Therapien unter Berücksichtigung der vom G-BA definierten Vortherapien die deutsche Versorgungsrealität bestmöglich ab.

Um ein umfassendes Gesamtbild der Datenlage darzulegen, werden die adjustierten und naiven Vergleiche von „Capmatinib vs. zVT“ und „Capmatinib vs. SoC“ in der Zweitlinie für die Ableitung des Zusatznutzens von Capmatinib herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Capmatinib relevanten Ergebnisse der Studie RECAP: Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte für Zweitlinien-Patienten

Endpunktkategorie Endpunkt	Propensity-Score adjustierter Vergleich (PSA)		Naiver Vergleich	
	Capmatinib vs. zVT N* = 64 vs. 19	Capmatinib vs. SoC N* = 69 vs. 43	Capmatinib vs. zVT N = 81 vs. 21	Capmatinib vs. SoC N = 81 vs. 46
	Ereignisrate* (%) Median* (Monate) HR* [95%-CrI]		Ereignisrate (%) Median (Monate) HR [95%-KI]; p-Wert	
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben (OS)	67,21 vs. 51,95 21,19 vs. 11,17 0,93 [0,66-1,54]	68,75 vs. 58,28 18,3 vs. 11,1 0,78 [0,65-1,05]	69,14 vs. 52,38 14,85 vs. 11,17 1,05 [0,53-2,09]; 0,884	69,14 vs. 60,87 14,85 vs. 11,1 0,79 [0,5-1,27]; 0,329
<b>Morbidität</b>				
Progressionsfreies Überleben (PFS)	81,03 vs. 85,58 5,49 vs. 7,00 0,91 [0,68-1,19]	82,35 vs. 85,18 5,49 vs. 4,96 0,73 [0,64-0,9]	81,48 vs. 85,71 5,49 vs. 6,01 0,79 [0,48-1,29]; 0,377	81,48 vs. 86,96 5,49 vs. 3,98 0,69 [0,47-1,02]; 0,068
Tumoransprechen Gesamtansprechen (ORR)	41,82 vs. 25,76 OR*: 2,08 [0,91-3,72] RR*: 1,63 [0,95-2,57]	42,25 vs. 27,00 OR*: 1,99 [1,45-2,85] RR*: 1,57 [1,26-2,05]	41,98 vs. 28,57 OR: 1,81 [0,64-5,14] 0,266 RR: 1,47 [0,71-3,03]; 0,297	41,98 vs. 28,26 OR: 1,84 [0,84-4,00] 0,126 RR: 1,49 [0,88-2,52]; 0,141

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Propensity-Score adjustierter Vergleich (PSA)		Naiver Vergleich	
	Capmatinib vs. zVT N* = 64 vs. 19	Capmatinib vs. SoC N* = 69 vs. 43	Capmatinib vs. zVT N = 81 vs. 21	Capmatinib vs. SoC N = 81 vs. 46
	Ereignisrate* (%) Median* (Monate) HR* [95%-CrI]		Ereignisrate (%) Median (Monate) HR [95%-KI]; p-Wert	
Zeit bis zur ZNS-Progression (CNSprog)	N = 59 vs 18** 0 vs. 16,88 NE vs. 6,24 n.b. [n.b.-n.b.]	N = 55 vs. 33** 0 vs. 17,80 NE vs. NE n.b. [n.b.-n.b.]	N = 65 vs. 20** 0,00 vs. 20,00 NE vs. NE n.b. [n.b.-n.b.]; <0,001	N = 65 vs. 36** 0 vs. 16,7 NE vs. NE n.b. [n.b.-n.b.]; 0,001
<b>Verträglichkeit</b>				
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (TDAE)	18,75 vs. 19,10 NE vs. 4,57 0,89 [0,43-1,95]	16,67 vs. 15,70 NE vs. NE 0,85 [0,55-1,22]	17,28 vs. 19,05 NE vs. NE 0,84 [0,28-2,57]; 0,766	17,28 vs. 13,04 NE vs. NE 1,11 [0,44-2,84]; 0,827
Zeit bis zur ungeplanten oder verlängerten Hospitalisierung aufgrund von unerwünschten Ereignissen (upHOSP)	38,71 vs. 48,09 29,47 vs. 8,57 0,81 [0,57; 1,26]	36,23 vs. 42,15 NE vs. 10,28 0,80 [0,64; 1,04]	41,98 vs. 42,86 NE vs. 9,36 0,99 [0,50; 1,96]; 0,977	41,98 vs. 41,30 NE vs. 14,39 0,97 [0,56; 1,66]; 0,909
Zeit bis zur ungeplanten oder verlängerten Hospitalisierung aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod (upHOSP+D)	74,60 vs. 70,19 9,00 vs. 7,26 0,88 [0,68; 1,37]	74,29 vs. 70,05 9,40 vs. 7,26 0,81 [0,67; 0,98]	76,54 vs. 66,67 9,00 vs. 8,15 1,02 [0,56; 1,85]; 0,950	76,54 vs. 69,57 9,00 vs. 8,15 0,89 [0,58; 1,37]; 0,599
<p>*bei PSA-Analysen sind die dargestellten Angaben zu Patienten N, Ereignisraten, mediane Zeit bis zum Ereignis und Effektmaßen jeweils Mediane aus 999 Iterationen, in denen statistische Modelle mit multipler Imputation für fehlende Angaben zu Confoundervariablen gerechnet wurden.</p> <p>**bei dem Endpunkt CNSprog werden Patienten betrachtet, die zu Studienbeginn keine Hirnmetastasen aufwiesen</p> <p>Abkürzungen: CrI: Kreditabilitätsintervall (das 2,5-te und 97,5-te Perzentil der Verteilung der Effektschätzer); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PSA: Propensity Score Adjustierung; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Ergebnisse der Studie GEOMETRY mono-1**

Im Folgenden werden die Ergebnisse gemäß der vom G-BA definierten Teilpopulationen der Studie GEOMETRY mono-1, die relevant zur Ableitung des Zusatznutzens von Capmatinib sind, dargestellt und bewertet.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Capmatinib relevanten Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte für die Teilpopulationen c bis f aus der Studie GEOMETRY mono-1 zum Datenschnitt am 30. August 2021

	Zweitlinie			Dritt- und Folgelinie**
Endpunktkategorie	c	d	e	f
Endpunkt	N=9	N=64	N=8	N=19
<b>Mortalität</b>				
Medianes Gesamtüberleben (Monate [95%-KI])	NE [1,25; NE]	14,75 [11,47; 24,28]	14,06 [8,38; NE]	22,24 [4,63; 27,14]
12-Monats-OS-Rate (%) [95%-KI]*	64,8 [25,3; 87,2]	56,5 [42,9; 68,0]	75,0 [31,5; 93,1]	57,4 [32,5; 76,0]
<b>Morbidität</b>				
Medianes Progressionsfreies Überleben gemäß BIRC (Monate [95%-KI])	22,24 [1,25; NE]	4,67 [4,17; 6,93]	7,64 [2,83; 12,48]	5,59 [2,79; 13,34]
12-Monats-PFS-Rate (%)*	53,3 [17,7; 79,6]	25,6 [15,3; 37,2]	25,0 [3,7; 55,8]	35,5 [15,2; 56,6]
Tumoransprechen gemäß BIRC				
Gesamtansprechrare (%) [95%-KI])	55,6 [21,2; 86,3]	35,9 [24,3; 48,9]	75,0 [34,9; 96,8]	52,6 [28,9; 75,6]
Krankheitskontrollrate (%[95%-KI])	88,9 [51,8; 99,7]	79,7 [67,8; 88,7]	87,5 [47,3; 99,7]	84,2 [60,4; 96,6]
Mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate [95%-KI])	6,93 [1,38; NE]	NE [4,14; NE]	2,15 [1,05; NE]	5,59 [1,35; NE]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate [95%-KI])	NE [4,07; NE]	6,93 [4,17; 11,14]	7,01 [4,17; NE]	11,20 [2,79; 26,25]
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (≥ 10 Punkte) (Monate [95%-KI])				
Skala: Husten	NE [2,76; NE]	35,88 [13,83; NE]	NE [6,90; NE]	22,05 [17,48; NE]
Skala: Dyspnoe	34,53 [1,41; NE]	9,69 [4,80; 15,21]	NE [0,95; NE]	22,05 [2,96; NE]
Skala: Brustschmerzen	41,43 [4,11; NE]	27,86 [12,39; NE]	NE [12,48; NE]	26,28 [2,83; NE]

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie	Zweitlinie			Dritt- und Folgelinie**
	c N=9	d N=64	e N=8	f N=19
Endpunkt				
EQ-5D VAS – Mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (≥ 15 Punkte) (Monate [95%-KI]) Skala: Aktueller Gesundheitszustand	NE [2,69; NE]	15,21 [8,41; NE]	NE [0,95; NE]	NE [NE; NE]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
EORTC QLQ-C30 – Mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (≥ 10 Punkte) (Monate [95%-KI]) Skala: Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	34,53 [1,41; NE]	13,83 [7,23; NE]	NE [0,95; NE]	NE [20,21; NE]
<p>* Schätzung mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode  ** Drittlinie n=16; Viertlinie n=3  Abkürzungen: BIRC: verblindetes unabhängiges Reviewkomitee; c: Zweitlinientherapie nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor als Monotherapie; d: Zweitlinientherapie nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie; e: Zweitlinientherapie nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie; f: ab Drittlinientherapie; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimension-5 Level Gesundheitsfragebogen – visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben</p>				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Capmatinib relevanten Ergebnisse zur Verträglichkeit für die alle vortherapierten Patienten aus der Studie GEOMETRY mono-1 zum Datenschnitt am 30. August 2021

Endpunktkategorie Endpunkt	Alle vortherapierten Patienten (Zweit- und Folgelinien) N=100*
<b>Verträglichkeit</b>	
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate n (%)**	99 (99,0)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	70 (70,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***	49 (49,0)
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**	18 (18,0)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
Gesamtrate (alle Schweregrade) n (%)	67 (67,0)
Gesamtrate (CTCAE-Grad 3/4) n (%)	
Pankreatitis	11 (11,0)
Hepatotoxizität	11 (11,0)
Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis	3 (3,0)
Nierenfunktionsstörung	0
Toxizität des zentralen Nervensystems	0
QTc-Intervall-Verlängerung	0
Teratogenität	0
Photosensitivität	0
<p>* Zweitlinie n=81, Drittlinie n=16; Viertlinie n=3</p> <p>** dargestellt sind alle CTCAE-Grade</p> <p>*** Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen mindestens eines der folgenden Kriterien: Tödliches oder lebensbedrohliches Ereignis; Eintritt anhaltender oder erheblicher Behinderung oder Invalidität; kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler; Ereignisse, die den Patienten gefährden oder medizinische oder chirurgische Maßnahmen zur Folge haben, um den zuvor genannten Ereignissen vorzubeugen; stationäre Behandlung oder eine Verlängerung einer bestehenden stationären Behandlung</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu <i>MET</i> ex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen	ja
Abkürzungen: a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung; b: Angabe „ja“ oder „nein“; NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand) 1		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der Behandlungsansatz für vorbehandelte NSCLC Patienten mit *MET*ex14-Skipping-Mutation im fortgeschrittenen Stadium ist palliativ.<sup>2</sup> In die Gesamtschau fließen sowohl die Ergebnisse der Studie RECAP, als auch der Studie GEOMETRY mono-1 ein.<sup>3</sup>

<sup>2</sup> Die Behandlungsziele umfassen den Erhalt des Gesundheitszustands mit reduzierter Krankheitssymptomatik und Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einer Verlangsamung der Krankheitsprogression und Verlängerung des Gesamtüberlebens.

<sup>3</sup> Die Studie RECAP liefert vergleichende Daten zu Zweitlinien-Patienten im Anwendungsgebiet von Capmatinib. Aufgrund der erwarteten minimalen Fallzahl von Patienten der Dritt- und Folgelinie wurden keine vergleichenden Daten für Patienten der Dritt- und Folgelinie erhoben. Im Rahmen der Zulassungsstudie GEOMETRY mono-1 werden darüber hinaus Ergebnisse aller vortherapierten Patienten berichtet.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das **mediane Gesamtüberleben** betrug unter Capmatinib versus zVT 14,85 Monate (naiv) bzw. 21,19 Monate (nach Adjustierung) für alle Zweitlinien-Patienten. In allen Teilpopulationen lag das mediane Gesamtüberleben unabhängig von der Vortherapie bei über 14 Monaten. Der Überlebensvorteil von Capmatinib im naiven Vergleich lag bei knapp 4 Monaten und verlängerte sich nach Adjustierung auf 10 Monate. Die Hazard Ratios lagen in den verschiedenen Analysen zwischen 0,78 und 1,05.

Das mediane **progressionsfreie Überleben** lag unter Capmatinib in allen Analysen bei 5,5 Monaten und in der Vergleichskohorte je nach Analyse zwischen 4 und 7 Monaten für Zweitlinien-Patienten. Die Hazard Ratios lagen in den verschiedenen Analysen zwischen 0,69 und 0,91. Es zeigte sich somit über alle Analysen hinweg die gleiche Effektrichtung zugunsten von Capmatinib.

Mit einer **Gesamtansprechrates** von 42 % aller Zweitlinien-Patienten profitierte fast jeder zweite Patient von einer kompletten oder partiellen Remission unter Capmatinib. Im Vergleich dazu lag die Ansprechrate in der Vergleichskohorte je nach Analyse nur zwischen 26 % und 29 %. Das relative Risiko lag bei allen Analysen der RECAP Studie zwischen 1,47 und 1,63. Es zeigte sich somit auch hier über alle Analysen hinweg die gleiche Effektrichtung zugunsten von Capmatinib.

**ZNS-Metastasen** gelten als relevanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben bei NSCLC Patienten. Die Studie RECAP zeigte positive ZNS-Effekte von Capmatinib: Gegenüber der Vergleichskohorte bestand über alle Analysen hinweg ein statistisch signifikant verringertes Risiko, Hirnmetastasen zu entwickeln. Kein Patient unter Capmatinib, der vor Studienbeginn frei von Hirnmetastasen war, entwickelte im Therapieverlauf eine ZNS-Progression, dagegen waren in der Vergleichskohorte je nach Analyse 16,7 % bis 20,0 % der Patienten betroffen.

Im Rahmen der RECAP Studie ergab sich kein nachteiliges **Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil** im Vergleich zur nNGM Kohorte. Es zeigte sich für die Endpunkte TDAE, upHOSP und upHOSP+D über fast alle Analysen hinweg die gleiche Effektrichtung zugunsten von Capmatinib. Periphere Ödeme (60 %) und Übelkeit (43 %) sind die in der GEOMETRY mono-1 am häufigsten gelisteten unerwünschten Ereignisse und können als Substanzklasseneffekte betrachtet werden. Insgesamt zeigte die Behandlung mit Capmatinib ein in Anbetracht des schwerkranken Patientenkollektivs gut handhabbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Für die Endpunkte **Krankheitssymptomatik** und **gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegen allein die nicht vergleichenden Daten der Zulassungsstudie **GEOMETRY mono-1** für alle Patienten der **Zweit- und Folgelinie** vor.<sup>4</sup>

Bezüglich der **Krankheitssymptomatik** zeigten sich bei der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung für die Leitsymptome Husten, Dyspnoe und Brustschmerz positive Effekte durch Capmatinib bei vortherapierten Patienten (EORTC-QLQ-LC13). Die Patienten berichteten eine langanhaltende Verbesserung der Hustensymptomatik, keine relevante Verschlechterung der Dyspnoebeschwerden und eine konstante Brustschmerzsymptomatik. Der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) verbesserte sich unter der Behandlung früh und dauerhaft.

Die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** schätzten die Capmatinib-Patienten ebenfalls als stabil und mindestens für ein Jahr anhaltend ein (EORTC QLQ-C30).

Die Ergebnisse der **Dritt- und Folgelinie** der GEOMETRY mono-1 zeigten in den Endpunkten OS, PFS und ORR weder kürzere (progressionsfreie) Überlebenszeiten noch geringere Ansprechraten als für Patienten der Zweitlinie. Es ist davon auszugehen, dass sich die Ergebnisse der Studie RECAP auf Patienten der Dritt- und Folgelinie übertragen lassen können.

### **Gesamtschau der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens**

Der indirekte Vergleich zwischen der Studienpopulation der GEOMETRY mono-1 Studie und der größten bekannten deutschen METex14-Kohorte wurde bestmöglich nach den methodischen Anforderungen gemäß IQWiG Rapid Report 2020 geplant und durchgeführt. Trotz methodischer Limitationen indirekter Vergleiche und der geringen Prävalenz der Zielpopulation wurde eine umfassende Datenlage geschaffen und erstmals vergleichende Daten für Patienten des Anwendungsgebiets im deutschen Versorgungskontext generiert. Die Auswertungen zeigen sowohl im adjustierten als auch naiven Vergleich konsistente Ergebnisse mit Effektrichtungen überwiegend zugunsten von Capmatinib. Hervorzuheben ist, dass es unter Capmatinib zu keinem Auftreten neuer Hirnmetastasen kam. Die in der GEOMETRY mono-1 beobachtete frühe, stabile Verbesserung und das Aufhalten der Verschlechterung von Symptomatik und Lebensqualität, sowie das gut handhabbare Nebenwirkungsprofil untermauern den medizinischen Nutzen von Capmatinib. Gesamthaft ergeben sich positive Effekte von Capmatinib, die mit den Behandlungszielen der vorbehandelten Patienten im Anwendungsgebiet übereinstimmen. Insbesondere aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs dieser seltenen Patientenpopulation, der aktuell nur sehr limitierte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, ist das beobachtete Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Capmatinib gegenüber der Vergleichstherapie als vorteilhaft und klinisch relevant einzustufen. Basierend

---

<sup>4</sup> Grund hierfür ist, dass patientenberichtete Symptome und Lebensqualität im Versorgungsalltag nicht oder nur sehr eingeschränkt erfasst werden können und somit hoch verzerrt sind. Die Daten zur Entwicklung der Krankheitssymptomatik und Lebensqualität im zeitlichen Verlauf der Capmatinib-Therapie sind jedoch auch ohne Vergleich patientenrelevant und sollten daher in der Gesamtschau für die Ableitung des Zusatznutzens Berücksichtigung finden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auf den vorliegenden Ergebnissen lässt sich für diese relevante Therapieoption ein Anhaltspunkt für einen **nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** für die gesamte Patientenpopulation gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation für Capmatinib umfasst erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer *MET*ex14-Skipping-Mutation, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen.

Die *MET*ex14-Skipping-Mutation ist eine seltene genetische Veränderung beim NSCLC, die als onkogene Treibermutation des NSCLC identifiziert wurde. Etwa 2,6-3 % der NSCLC Patienten sind von dieser Mutation betroffen. Das Vorliegen einer solchen Veränderung fördert durch eine anormale Aktivierung des MET-Signalwegs das Tumorwachstum und die Metastasenbildung. Die Patienten leiden an einem vergleichsweise aggressiven Krankheitsverlauf mit einer starken Symptombelastung und einer hohen Metastasierungs-Rate von beispielsweise Hirn-, Leber und Knochenmetastasen. Zudem wurde die *MET*ex14-Skipping-Mutation als prognostischer Faktor für ein signifikant verkürztes Gesamtüberleben identifiziert. Die *MET*ex14-Skipping-Mutation tritt häufiger bei Frauen sowie bei Patienten im fortgeschrittenen Alter auf, verglichen mit Patienten mit anderen Treibermutationen.

Zusammenfassend stellen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer *MET*ex14-Skipping-Mutation eine seltene Population mit einem schwereren Krankheitsverlauf, einer höheren Krankheitslast und einer schlechteren Überlebensprognose dar, verglichen mit entsprechenden Patienten ohne diese Treibermutation.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter den aktuellen Behandlungsmöglichkeiten ist eine Heilung der Patienten im Anwendungsgebiet im Allgemeinen nicht mehr zu erwarten, die Therapie erfolgt palliativ.<sup>5</sup> In der Zweitlinientherapie sind die Therapiemöglichkeiten sehr limitiert, die Wirksamkeit nicht molekular stratifizierter Therapien ist insbesondere für NSCLC Patienten mit *MET*ex14-Skipping-Mutation nur unzureichend untersucht.<sup>6</sup> In der Konsequenz ist die weitere Prognose dieser Patienten schlecht. Weitere wirksame und in dieser Population gut untersuchte Therapieoptionen sind dringend geboten, um eine relevante Verbesserung der Prognose dieser Patienten zu erzielen.

Mit dem hochspezifischen Tyrosinkinase-Inhibitor Capmatinib steht für vorbehandelte Patienten im Anwendungsgebiet nun neben Tepotinib eine weitere wirksame, zielgerichtete Therapie zur Verfügung, die die dauerhaft aktivierte Rezeptor-Tyrosinkinase MET selektiv inhibiert und so das Fortschreiten der Erkrankung verzögert. Capmatinib zeigte bei diesen Patienten eine klinisch bedeutsame Antitumorwirkung. Im Vergleich zum Therapiestandard im deutschen Versorgungskontext wurde im Rahmen der vergleichenden, nicht-randomisierten RECAP Studie ein verlängertes Gesamtüberleben, ein vermindertes Progressionsrisiko sowie erhöhte Ansprechraten beobachtet. Darüber hinaus verhinderte Capmatinib das Neuauftreten von ZNS-Metastasen. Das Verträglichkeitsprofil ist insbesondere durch die Möglichkeit einer Dosisreduktion und -unterbrechung gut handhabbar. In der internationalen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird Capmatinib bereits als bevorzugte Therapie für Patienten mit einer *MET*ex14-Skipping-Mutation (Kategorie 2A) empfohlen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

---

<sup>5</sup> Die Behandlungsziele umfassen den Erhalt des Gesundheitszustands mit reduzierter Krankheits-symptomatik und Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einer Verlangsamung der Krankheitsprogression und Verlängerung des Gesamtüberlebens.

<sup>6</sup> Gemäß Leitlinie wird in der Erstlinie NSCLC ohne Treibermutation eine Immun- bzw. Immunchemotherapie empfohlen. Die Wiederbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor wird aufgrund fehlender Wirksamkeitsnachweise nicht empfohlen. Für diese Patienten kommt gemäß Leitlinien nur noch die Behandlung mit Docetaxel als Monotherapie oder in Kombination mit Nintedanib oder Ramucirumab sowie unabhängig vom EGFR-Status Afatinib oder Erlotinib infrage.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu <i>MET</i> ex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen	232 bis 393
Abkürzungen: a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; <i>MET</i> ex14: <i>MET</i> Exon-14-Skipping-Mutation; NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu <i>MET</i> ex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen	<u>Teilpopulation c)</u> nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper als Monotherapie	Nicht quantifizierbar	25 bis 42
		<u>Teilpopulation d)</u> nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie		21 bis 36
		<u>Teilpopulation e)</u> nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	93 bis 158	
		<u>Teilpopulation f)</u> Erwachsene Patienten mit einem NSCLC mit Veränderungen, die zu <i>MET</i> ex14-Skipping führen, die eine Drittlinientherapie benötigen	Nicht quantifizierbar	93 bis 157
Abkürzungen: a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MET: Mesenchymal epithelial transition; <i>MET</i> ex14: <i>MET</i> Exon-14-Skipping-Mutation; NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand) 1				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platinbasierter Chemotherapie benötigen	120.939,47 €

Abkürzungen: a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung; METex14: MET Exon-14-Skipping-Mutation; NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe*	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Fortgeschrittenes NSCLC mit einer	Teilpopulation c - nach Erstlinienbehandlung mit einem PD-(L)-Antikörper		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe*	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
	METex14-Skipping-Mutation nach vorheriger Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie	<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>		
		Cisplatin		6.250,78 € bis 6.872,13 €
		Vinorelbin		7.536,60 € bis 8.506,79 €
		<b>Cisplatin + Vinorelbin</b>		<b>13.787,38 € bis 15.378,92 €</b>
		Cisplatin		6.250,78 € bis 6.872,13 €
		Gemcitabin		11.037,52 €
		<b>Cisplatin + Gemcitabin</b>		<b>17.288,29 € bis 17.909,65 €</b>
		Cisplatin		6.250,78 € bis 6.343,87 €
		Docetaxel		15.151,57 €
		<b>Cisplatin + Docetaxel</b>		<b>21.402,35 € bis 21.495,44 €</b>
		Cisplatin		6.519,08 € bis 6.612,17 €
		Paclitaxel		18.659,76 €
		<b>Cisplatin + Paclitaxel</b>		<b>25.178,84 € bis 25.271,93 €</b>
		Cisplatin		6.250,78 € bis 6.343,87 €
		Pemetrexed		10.344,83 € bis 10.392,28 €
		<b>Cisplatin + Pemetrexed</b>		<b>16.595,60 € bis 16.736,14 €</b>
		<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>		
		Carboplatin		9.483,70 €
		Vinorelbin		7.536,60 € bis 8.506,79 €
		<b>Carboplatin + Vinorelbin</b>		<b>17.020,30 € bis 17.990,49 €</b>
		Carboplatin		9.483,70 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe*	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
		Gemcitabin		11.037,52 €
		<b>Carboplatin + Gemcitabin</b>		<b>20.521,21 €</b>
		Carboplatin		9.483,70 €
		Docetaxel		15.151,57 €
		<b>Carboplatin + Docetaxel</b>		<b>24.635,27 €</b>
		Carboplatin		9.483,70 €
		Paclitaxel		18.659,76 €
		<b>Carboplatin + Paclitaxel</b>		<b>28.143,46 €</b>
		Carboplatin		9.483,70 €
		Pemetrexed		10.344,83 € bis 10.392,28 €
		<b>Carboplatin + Pemetrexed</b>		<b>19.828,52 € bis 19.875,97 €</b>
		Carboplatin		9.483,70 €
		nab-Paclitaxel		43.341,66 €
		<b>Carboplatin + nab-Paclitaxel</b>		<b>52.825,36 €</b>
		<i>Monotherapien</i>		
		<b>Gemcitabin</b>		<b>10.325,25 €</b>
		<b>Vinorelbin</b>		<b>11.283,24 € bis 12.735,74 €</b>
		<b>Teilpopulation d - nach Erstlinienbehandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie</b>		
		<b>Docetaxel</b>	-	<b>15.151,57 €</b>
		<b>Pemetrexed</b>		<b>10.344,83 € bis 10.392,28 €</b>
		<b>Nivolumab</b>		<b>78.348,81 €</b>
		<b>Pembrolizumab</b>		<b>100.332,23 € bis 100.949,93 €</b>
		<b>Atezolizumab</b>		<b>69.062,62 € bis 73.836,90 €</b>
		Nintedanib		32.010,08 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe*	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
		Docetaxel		15.151,57 €
		<b>Nintedanib + Docetaxel</b>		<b>47.161,66 €</b>
		<b>Teilpopulation e - nach Erstlinienbehandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie</b>		
		<b>Afatinib</b>	-	<b>30.935,18 €</b>
		<b>Erlotinib</b>		<b>9.851,84 €</b>
		<b>Pemetrexed</b>		<b>10.344,83 € bis 10.392,28 €</b>
		<b>Docetaxel</b>		<b>15.151,57 €</b>
		Ramucirumab		58.085,55 €
		Docetaxel		15.151,57 €
		<b>Ramucirumab + Docetaxel</b>		<b>73.237,12 €</b>
		Nintedanib		32.010,08 €
		Docetaxel		15.151,57 €
		<b>Nintedanib + Docetaxel</b>		<b>47.161,66 €</b>
		<b>Teilpopulation f - nach zwei vorangegangenen Therapien</b>		
		<b>Afatinib</b>	-	<b>30.935,18 €</b>
		<b>Erlotinib</b>		<b>9.851,84 €</b>
		<b>Pemetrexed</b>		<b>10.344,83 € bis 10.392,28 €</b>
		<b>Docetaxel</b>		<b>15.151,57 €</b>
		Ramucirumab		58.085,55 €
		Docetaxel		15.151,57 €
		<b>Ramucirumab + Docetaxel</b>		<b>73.237,12 €</b>
		Nintedanib		32.010,08 €
		Docetaxel		15.151,57 €
		<b>Nintedanib + Docetaxel</b>		<b>47.161,66 €</b>
		<b>Vinorelbin</b>		<b>11.283,24 € bis 12.735,74 €</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe*	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
		<b>Pembrolizumab</b>		<b>100.332,23 € bis 100.949,93 €</b>
		<b>Nivolumab</b>		<b>78.348,81 €</b>
		<b>Atezolizumab</b>		<b>69.062,62 € bis 73.836,90 €</b>

\*Die detaillierte Definition der Teilpopulationen bzw. Patientengruppen inklusive aller Charakteristika gemäß der Definition des G-BA für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Tabelle 1-6 zu finden.

Abkürzungen: a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor; *MET*ex14: MET Exon 14 Skipping-Mutation; NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand) 1

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind detailliert in der Fachinformation und im Risk-Management-Plan (RMP) beschrieben.

Die Behandlung mit Tabrecta® sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Die Auswahl der Patienten für eine Behandlung mit Tabrecta® muss auf Grundlage des Nachweises von genetischen Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, in Tumorgewebe- oder Plasmaproben mit Hilfe eines validierten Tests erfolgen. Wird in einer Plasmaprobe keine genetische Veränderung nachgewiesen, sollte Tumorgewebe untersucht werden.

Die empfohlene Dosis von Tabrecta® beträgt 400 mg oral zweimal täglich, mit oder ohne Nahrung. Die Behandlung sollte auf Grundlage der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit fortgesetzt werden, solange der Patient einen klinischen Nutzen aus der Therapie zieht. Wenn die Einnahme von Tabrecta® versäumt wurde oder Erbrechen auftritt, sollte der Patient die Einnahme der Dosis nicht nachholen, sondern die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen.

Weder bei älteren Patienten (ab 65 Jahre) noch bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten, da Tabrecta® bei diesen Patienten nicht untersucht wurde. Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tabrecta® bei Kindern unter 18 Jahren liegen keine Daten vor.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Nebenwirkungen unter Tabrecta® sollte die Dosis des Arzneimittels reduziert bzw. unterbrochen oder abgebrochen werden. Überwachungsmaßnahmen sind bei Auftreten folgender Nebenwirkungen/Zustände erforderlich, ggf. mit Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung: Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease, ILD)/Pneumonitis, Erhöhung von ALT und/oder AST, Anstieg des Gesamtbilirubins, Anstieg Serumkreatinin, Erbrechen oder anderer Nebenwirkungen.

Capmatinib durchläuft einen Metabolismus über CYP3A4-Enzyme und Aldehydoxidase. Wechselwirkungen bestehen zwischen Tabrecta® und starken CYP3A-Inhibitoren, moderaten und starken CYP3A-Induktoren, Mitteln, die den pH-Wert des Magens erhöhen, sowie

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Substraten von CYP-Enzymen und Substraten von P-Glykoprotein und Breast Cancer Resistance Protein.

Basierend auf Ergebnissen tierexperimenteller Studien und seinem Wirkmechanismus ist davon auszugehen, dass Tabrecta® bei Anwendung in der Schwangerschaft aufgrund seiner Fetotoxizität und Teratogenität den Feten schädigen kann. Die Fachinformation beschreibt daraus resultierende Handlungsempfehlungen.