



Tepotinib vid avancerad icke-småcellig lungcancer med METex14-skippping mutationer

Tidig bedömningsrapport 2021-06-15

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Tepotinib
Nyhetsbeskrivning	Ny substans, vid avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med MET exon 14 (METex14) skipping-mutationer. Vid dessa mutationer saknas i nuläget målriktad behandling som är godkänd på den svenska marknaden.
Klassificering	ATC-kod: L01XE
Företag	Merck [1]
Indikation, förväntad	Vuxna patienter med avancerad NSCLC (tumörstadium IIIb - IV), som har METex14-skippping mutationer [2].
Verkningsmekanism	MET är en tyrosinkinasreceptor [1]. METex14-mutationer har identifierats som en drivande mekanism vid NSCLC [3]. Tepotinib är en selektiv typ 1b-MET-inhibitor [3].
Dosering, förväntad	450 mg en gång dagligen, till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet [4]. I fas II-studien VISION var medianlängd på behandling 6,9 månader (range, <0,1 till 36,7) [3].
Administreringsätt	Oralt, tablett, bör intas med mat [4].
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020 november [2] Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021 Q4 Godkänt på andra marknader: Ja <input checked="" type="checkbox"/> Var? USA, Japan [1, 5, 6]
Berörd vårdverksamhet	Specialistläkare inom lungmedicin, specialistläkare inom onkologi. Sjukhus.
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Kostnaden i USA beräknas vara ungefär 180 000 SEK (\$20,899) för en 30-dagars behandling [7].
Annan påverkan	<ul style="list-style-type: none"> Enligt det nuvarande Nationella vårdprogrammet för lungcancer är METex14 potentiellt mål för målinriktad terapi [8]. Behandlingsriktlinjer kan behöva uppdateras och inkludera behandling med MET-inhibitorer till NSCLC-patienter som har METex14-mutationer. Analys av MET kan i nuläget vara aktuellt vid negativ EGFR/KRAS/ALK/ROS1, i enlighet med internationella riktlinjer [8]. METex14 skipping-mutationer detekteras med nuvarande NGS-analys för lungcancer [9]. En nationell NGS-panel utvecklas av Genomic Medicine Sweden, denna bör kunna detektera vissa varianter av METex14 skipping-mutation bättre än dagens rutinanalys. Implementering av denna panel är planerad till hösten 2021 [9].



Sjukdomen	
Förekomst	<p>Omkring 3 till 4 procent av patienter med NSCLC har METex14-mutationer, med högst frekvens hos patienter med adenokarcinom. Detta motsvarar en årlig incidens på ca 100 patienter i Sverige [3, 10]. Av dessa är det de med stadium IIIb-IV NSCLC som kan vara aktuella för behandling med tepotinib/MET-inhibitor [10]. Vid registrering i nationella lungcancerregistret klassificeras ungefär hälften av svenska lungcancerpatienter i stadium IV [11]. Brittiska data tyder på att omkring 9 procent av NSCLC-patienter klassificeras i stadium IIIb [12].</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	<ul style="list-style-type: none"> • Avancerad NSCLC innebär en kraftigt försämrad livskvalitet. • Sjukdomen är progressiv och vid NSCLC stadium IV med METex14-mutationer är förväntad livslängd med tillgängliga godkända behandlingsalternativ mycket kort [13]. Internationella studier indikerar att medianöverlevnaden är under ett år, för patienter som inte har behandlats med MET-inhibitorer [14, 15]. • NSCLC-patienter med METex14-mutationer är ofta äldre (över 70 år), vilket är associerat med en sämre prognos [3]. • Kurativt syftande behandlingsalternativ saknas för tumörstadium IV [8]. • Sjukdomens svårighetsgrad bedöms därmed vara mycket hög.
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p><u>NSCLC tumörstadium IIIb</u> (Kapitel 13.3.2 Stadium III) [8]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlas med kemoradioterapi, som generellt är kurativt syftande vid ECOG PS 0 - 2. <p><u>NSCLC tumörstadium IV</u> (Kapitel 14.1.2 NSCLC stadium IV) [8]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palliativt syftande systemisk behandling med målriktad terapi, cytostatika, immunterapi och radioterapi. <p><u>Avancerad NSCLC med METex14-mutationer</u> (Kapitel 14.1.2.2.8 Andra tumör genetiska varianter) [8]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Det finns för närvarande ingen målriktad terapi till NSCLC-patienter med METex14-mutationer som är godkänd i Sverige. Enligt det aktuella vårdprogrammet för lungcancer anses behandlingseffekter med målriktad terapi vid MET-mutationer inte ha varit tillräckligt robusta för att rekommenderas i klinisk rutin [8]. • Behandling med MET-inhibitorer som är godkända på andra marknader, så som kapmatinib, förekommer på licens till svenska patienter [10]. Kapmatinib godkändes i USA innan tepotinib men företaget har ännu inte ansökt till EMA (2021-04-12). <p>Nationellt vårdprogram lungcancer, kapitel 13 – Strålbehandling och kapitel 14 - Läkemedelsbehandling, 2020-06-02 [8].</p>

ECOG PS = ECOG Scale of Performance Status



Vetenskaplig dokumentation	
	VISION, NCT02864992 [3, 16, 17]
Typ av studie	Fas II, enarmad utan kontrollgrupp, öppen, multicenter, multinationell.
Status	Pågående. Publicerade resultat gäller cohort A. Cohort B (MET-amplifiering) och cohort C (bekräftande analys vid METex14-mutationer) är pågående.
Antal patienter	152 patienter i säkerhetspopulation, varav 99 patienter i primär effektpopulation (uppföljning \geq 9 mån). Av primär effektpopulation var 55% män och 45% kvinnor. Medianålder 74 år (range 41 - 94 år). 90% adenokarcinom, 7% skivepitelcancer. 3% stadium IIIb, 97% stadium IV (figur S3). 43% fick tepotinib som första linjens behandling.
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • METex14-skippling mutationer NSCLC stadium IIIb - IV • ECOG PS 0 - 1 • 0 - 2 tidigare behandlingslinjer
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • EGFR- eller ALK-positiv
Interventions-behandling	Tepotinib 500 mg, oralt, en gång dagligen till sjukdomsprogression, oönskad händelse som leder till avslutad behandling eller till patienten tar tillbaka sitt informerade samtycke. Medianduration på behandlingen: 6,9 mån (range, <0,1 till 36,7).
Jämförelsearm	Saknas
Resultat Primär utfallsvariabel	<ul style="list-style-type: none"> • Objektiv respons (ORR) bedömd av oberoende kommitté baserat på RECIST version 1.1: 46% (95% KI 36 - 57) i gruppen med kombinerad biopsi (n=99), enbart partiell (ingen med komplett) respons. • Liknande respons oavsett detektionsmetod (vävnadsbiopsi och/eller cirkulerande tumör-DNA, figur 1) och antal tidigare behandlingslinjer (figur S3).
Sekundär utfallsvariabel (urval)	<ul style="list-style-type: none"> • Responsduration bedömd av oberoende kommitté (median): 11,1 mån (95% KI 7,2 - kan inte estimeras). • Progressionsfri överlevnad (median): 8,5 mån (95% KI 6,7 - 11,0). • Total överlevnad (median): 17,1 mån (95% KI 12,0 - 26,8). • Livskvalitet bedömd via EORTC QLQ-C30 efter 24 veckor: oförändrad livskvalitet (figur S8). • Patienter med hjärnmetastaser, n = 11 (median): Objektiv respons 55% (95% KI 23 - 83), responsduration 9,5 mån (95% KI 6,6 - kan inte estimeras), progressionsfri överlevnad 10,9 mån (95% KI 8,0 - kan inte estimeras).
Säkerhet	<p>Baserat på säkerhetspopulationen (n = 152):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 98% av patienterna fick en oönskad händelse (AE) (tabell S6), vanligast var perifert ödem (70%), illamående (34%) och diarré (31%). 89% av patienterna fick en tepotinib-relaterad AE (tabell 2), enligt bedömning av studiens prövare. • 55% fick en AE \geq grad 3 (tabell S6), 28% fick en tepotinib-relaterad AE \geq grad 3 (tabell 2). Perifert ödem var vanligast och drabbade 8%, varav de flesta (7%) bedömdes vara relaterade till tepotinib-behandling. • 48% fick en allvarlig oönskad händelse (SAE), 15% en tepotinib-relaterad allvarlig SAE (tabell S7). Pleural effusion (3%), generaliserat ödem (2%) och perifert ödem (2%) var vanligast av de tepotinib-relaterade. För SAE oavsett orsak var pleural effusion (8%) och pneumoni (5%) vanligast. • Dosreduktion pga tepotinib-relaterad AE (tabell S8): 33%, vanligaste orsak perifert ödem (16%). • Permanent avslutad behandling pga tepotinib-relaterad AE (tabell S8): 11%, vanligaste orsak perifert ödem (5%). • 21 dödsfall under tepotinib-behandling, varav en ansågs vara relaterad till tepotinib-behandling <p>Baserat på primär effektpopulation (n = 99):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 77 patienter hade avslutad behandlingen permanent (vid data cutoff): 45 pga progressiv sjukdom, 19 pga oönskade händelser, 10 pga dödsfall, 2 pga att samtycket togs tillbaka och 1 pga icke-följsamhet (figur S2).
<p>AE = oönskad händelse (eng: adverse event), KI = konfidensintervall, n = antal, SAE = allvarlig oönskad händelse (eng: serious adverse event)</p>	
Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	Resultaten stärks av att total effektpopulation (n=146), som även inkluderar patienter med < 9 månaders uppföljning, hade liknande objektiv respons [17].



	<p>Utvärdering av klinisk effekt, säkerhet och kostnadseffektivitet för tepotinib jämfört med nuvarande standardbehandling/andra MET-inhibitorer begränsas av:</p> <ul style="list-style-type: none"> • avsaknad av kontrollgrupp • att studien inte hade avslutats (överlevnadstid kan inte estimeras) • att 27 av 77 patienter som hade avslutat tepotinib-behandling hade behandlats med efterföljande behandling (påverkar total överlevnad) [17] • att studiens prövare bedömde om oönskade händelser var relaterade till tepotinib-behandling (innebär en risk för bias eftersom studien var öppen och sponsrad av läkemedelsföretaget). <p>European Society for Medical Oncology (ESMO) har utvecklat en gradering från 1 – 5 poäng för att jämföra den kliniska nyttan mellan relevanta cancerläkemedel [18]. Tepotinib fick baserat på resultaten i VISION-studien 3 poäng, vilket motsvarar måttlig förväntad klinisk nytta [19].</p>
--	---

Pipeline	
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kapmatinib: godkändes vid NSCLC med METex14-mutationer i USA i maj 2020 och har använts på licens i Sverige [10]. Pågående fas II-studie, GEOMETRY mono-1 (NCT02414139) har publicerat resultat [20, 21]. En randomiserad, placebokontrollerad fas II-studie påbörjades 2020, som jämför kapmatinib och PD-1-hämmaren spartalizumab jämfört med kapmatinib och placebo som första linjens behandling vid avancerad METex14 NSCLC (NCT04323436) [3]. • Krizotinib: MET-, ALK-, ROS1-inhibitor. Är godkänd i Sverige vid ALK- samt ROS1-positiv NSCLC [22]. Resultat har publicerats från fas II-studien PROFILE 1001 (NCT00585195) [23, 24]. Fler studier är i rekryteringsfas, t ex fas II-studien NCT02664935 [15, 25]. • Savolitinib: Resultat har publicerats från fas II-studie (NCT02897479) [26, 27]. • Ytterligare MET-inhibitorer har påbörjade fas II-studier, exempelvis bozitinib [15, 28]. • Antikroppsbaseerade terapier utvärderas också i kliniska studier [15]. Ett exempel är amivantamab, en EGFR/MET-bispecifik antikropp, som riktar sig mot aktiverande och resistent EGFR-mutation samt MET-mutationer och amplifiering. Företaget ansökte i december 2020 till EMA med indikation NSCLC med EGFRex20-mutationer.
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NSCLC med MET-amplifiering: VISION kohort B, pågående fas II-studie [16]. Fas II-studie pågår även gällande effekt av tepotinib vid förvärvad resistens mot EGFR-hämmaren osimertinib pga MET-amplifiering (NCT03940703) [1, 29]. • MET-driven NSCLC med CNS-metastaser: Fas I/II-studie planeras (NCT04739358) [1, 30]. • Hepatocellulär cancer: två fas Ib/II-studier, varav en är avslutad och en med pågående fas II-del [31, 32]. • Kolorektalcancer: en fas II-studie är planerad [1, 33].



Övrigt

- Substansen är godkänd i USA för stadium IV NSCLC med METex14-mutationer [4]. Till EMA har företaget ansökt med indikation avancerad (stadium IIIb - IV) NSCLC. I VISION var tre patienter i stadium IIIb, övriga 96 patienter i stadium IV [17].
- I VISION var given dos 500 mg dagligen. Dosen som ges efter godkännande i USA är 450mg dagligen.

Författare

Jasmine Brandt, PhD, ST-läkare Klinisk Farmakologi Lund, Region Skåne.

Arne Reimers, PhD, överläkare Klinisk Farmakologi Lund, Region Skåne.

Författarna har lämnat jävsdeklaration.

Referenser

1. AdisInsight. Tepotinib - Merck KGaA. Senast uppdaterad 2021-02-18. Besökt 2021-03-05. Tillgänglig på: <https://adisinsight.springer.com/drugs/800031291>
2. Citeline Informa Pharma Intelligence. Tepotinib. Senast uppdaterad 2021-02-10. Besökt 2021-03-05. Tillgänglig på: <https://pharmaintelligence.informa.com/products-and-services/data-and-analysis/citeline>
3. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(10):931-43.
4. Merck. TEPMETKO® (tepotinib). Full Prescribing Information U.S. Senast uppdaterad 2021-02. Besökt 2021-04-15. Tillgänglig på: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214096s000lbl.pdf
5. FDA Approves TEPMETKO® as the First and Only Once-daily Oral MET Inhibitor for Patients with Metastatic NSCLC with METex14 Skipping Alterations [pressmeddelande]. 2021-02-03.
6. Markham A. Tepotinib: First Approval. *Drugs*. 2020;80(8):829-33.
7. Fierce Pharma. Merck KGaA matches Novartis with FDA green light for targeted lung cancer drug Tepmetko. 2021-02-04. Tillgänglig på: <https://www.fiercepharma.com/pharma/merck-kgaa-matches-novartis-fda-green-light-for-targeted-lung-cancer-drug-tepmetko>.
8. Regionala cancercentrum i samverkan, Nationellt vårdprogram lungcancer. Senast uppdaterad 2020-06-02. Tillgänglig på: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/lungcancer/>
9. Personlig kommunikation med Anders Edsjö, Överläkare, Klinisk genetik och patologi, Lund, Region Skåne, 2021-03-28.
10. Personlig kommunikation med Maria Planck, Överläkare, Lungkliniken, Skånes universitetssjukhus, 2021-03-17.
11. Regionala cancercentrum i samverkan, Lungcancer, Nationell kvalitetsrapport för 2019. 2020-09. Tillgänglig på: https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/kvalitetsregister/rapport/20200910_nlcr_nationell_rapport_2019.pdf
12. Evison M, on behalf of AstraZeneca UKL. The current treatment landscape in the UK for stage III NSCLC. *British Journal of Cancer*. 2020;123(1):3-9.
13. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, Umeton R, Montecalvo J, Ni A, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2085-91.
14. Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, Dahlberg SE, Drilon A, Noonan SA, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2019;133:96-102.



15. Hong L, Zhang J, Heymach JV, Le X. Current and future treatment options for MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2021;13:1758835921992976.
16. ClinicalTrials.gov. Tepotinib Phase II in NSCLC Harboring MET Alterations (VISION). Senast uppdaterad: 2021-03-29. Besökt 2021-04-15. Tillgänglig på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02864992>
17. Supplementary Appendix: Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. Paik et al. Tillgänglig på: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2004407/suppl_file/nejmoa2004407_appendix.pdf
18. European Society for Medical Oncology. The ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale. Besökt 2021-04-15. Tillgänglig på: <https://www.esmo.org/content/download/288505/5736229/1/ESMO-MCBS-Factsheet.pdf>
19. European Society for Medical Oncology. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) v1.1, Tepotinib - Treatment for patients with NSCLC harbouring MET exon skipping alterations, Scorecard version: 1. Senast uppdaterad: 2021-03-29. Besökt 2021-04-15. Tillgänglig på: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-253-1>
20. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(10):944-57.
21. ClinicalTrials.gov. Clinical Study of Oral cMET Inhibitor INC280 in Adult Patients With EGFR Wild-type Advanced Non-small Cell Lung Cancer (Geometry Mono-1). Senast uppdaterad: 2021-04-14. Besökt 2021-04-15. Tillgänglig på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02414139>
22. FASS. Crizotinib. Senast uppdaterad: 2020-10. Besökt 2021-04-15. Tillgänglig på: <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20110826000024&userType=0>
23. ClinicalTrials.gov. A Study Of Oral PF-02341066, A C-Met/Hepatocyte Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor, In Patients With Advanced Cancer (PROFILE 1001). Senast uppdaterad: 2021-03-15. Besökt 2021-04-15. Tillgänglig på: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00585195>
24. Drlon A, Clark JW, Weiss J, Ou S-HI, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nature Medicine*. 2020;26(1):47-51.
25. ClinicalTrials.gov. Study of Crizotinib for ROS1 and MET Activated Lung Cancer. Senast uppdaterad: 2021-04-01. Besökt 2021-04-15. Tillgänglig på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04084717>
26. Lu S, Fang J, Li X, Cao L, Zhou J, Guo Q, et al. Phase II study of savolitinib in patients (pts) with pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) and other types of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14 skipping mutations (METex14+). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):9519-.
27. ClinicalTrials.gov. A Phase II Study of HMPL-504 in Lung Sarcomatoid Carcinoma and Other Non-small Cell Lung Cancer. Senast uppdaterad: 2020-07-08. Besökt 2021-04-15. Tillgänglig på: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02897479>
28. ClinicalTrials.gov. APL-101 Study of Subjects With NSCLC With c-Met EXON 14 Skip Mutations and c-Met Dysregulation Advanced Solid Tumors (SPARTA). Senast uppdaterad: 2021-03-25. Besökt 2021-04-15. Tillgänglig på: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03175224>
29. ClinicalTrials.gov. A Study of Tepotinib Plus Osimertinib in Osimertinib Relapsed MET Amplified NSCLC (INSIGHT 2). Senast uppdaterad: 2021-03-08. Besökt 2021-04-15. Tillgänglig på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03940703>



30. ClinicalTrials.gov. CNS Dose Escalation/Expansion of Tepotinib in MET-driven NSCLC. Senast uppdaterad: 2021-02-04. Besökt 2021-04-15. Tillgänglig på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04739358>
31. ClinicalTrials.gov. c-Met Second-Line Hepatocellular Carcinoma. Senast uppdaterad: 2019-08-09. Besökt 2021-04-15. Tillgänglig på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02115373>.
32. ClinicalTrials.gov. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic of MSC2156119J in Asian Participants With Hepatocellular Carcinoma. Senast uppdaterad: 2020-08-25. Besökt 2021-04-15. Tillgänglig på: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01988493>
33. ClinicalTrials.gov. Study of Tepotinib Combined With Cetuximab in Participants Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Acquired Resistance Due to Mesenchymal Epithelial Transition (MET) Amplification (PERSPECTIVE). Senast uppdaterad: 2021-02-02. Besökt 2021-04-15. Tillgänglig på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04515394>

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgroup.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.