

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 125-2023/V1/05042023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tepotinib (Tepmetko®) en cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutaciones que conducen a la omisión del exón 14 del gen MET

Fecha de publicación: 05/04/2023

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) supone un problema de salud muy importante a nivel mundial, diagnosticándose más de 2 millones de casos anualmente y suponiendo la primera causa de muerte por cáncer en varones y, la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres tras el cáncer de mama (1, 2). Para el año 2022 se estiman 1,8 millones de muertes por CP, correspondiéndose con el 18% de muertes por cáncer anuales. En España las cifras estimadas para 2022 son de 30.948 nuevos casos de CP (de ellos, 22.316 en hombres y 8.632 en mujeres) y la mortalidad más reciente publicada, correspondiente a 2020, es de 21.918 personas (16.615 de las muertes en varones y 5.303 en mujeres) (3).

Desde el punto de vista histológico la mayor parte de los casos (85%) son carcinomas no microcíticos (CPNM), de los que el adenocarcinoma es el más frecuente seguido del carcinoma escamoso. La proporción de pacientes con estadio IV metastásico al diagnóstico se ha reportado en un 47-55% con una supervivencia del 9-13% al cabo de 5 años (4-6).

Para la enfermedad avanzada (típicamente estadio IIIB/C irresecable y estadio IV), el objetivo del tratamiento sistémico es prolongar la supervivencia, paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En el CPNM avanzado la decisión terapéutica se basa entre otras, en la histología del tumor y el estudio de marcadores moleculares (EGFR, ALK, ROS1, MET, RET, NTRK y BRAF) o PD-L1 como biomarcador predictivo de respuesta a la inmunoterapia (7). En los casos en que no existen dichas alteraciones moleculares ni expresión alta de PDL-1 el tratamiento estándar es quimioterapia más inmunoterapia (6).

Aproximadamente un 3-4% de los CPNM con histología de adenocarcinoma presentan alteraciones del exón 14 del gen MET (METex14) (8). La mutación de omisión en METex14 genera la activación oncogénica de MET mediante la expresión de un receptor truncado con mayor estabilidad, y una capacidad de señalización aumentada y prolongada, lo que convierte a MET en un impulsor/ controlador oncogénico (“driver”). Las alteraciones del gen MET son mutaciones primarias oncogénicas que aparecen con más frecuencia en ciertos subtipos histológicos como son el adenocarcinoma o el carcinoma sarcomatoide (con componente de adenocarcinoma), en pacientes de edad avanzada (70 años en adelante) y en fumadores o exfumadores (es decir, historia de tabaquismo). Esta mutación no aparece cuando los tumores presentan otras

alteraciones oncogénicas (EGFR, ALK...), son generalmente mutuamente excluyentes y se pueden detectar en biopsia líquida o muestras de biopsia de tejido (9).

El tratamiento de primera línea en el CPNM incluyendo específicamente los tumores con mutaciones del gen MET es la inmunoterapia, combinada o no con la quimioterapia. No existe un tratamiento estándar en segunda línea. En ausencia de alteraciones moleculares tratables se puede utilizar inmunoterapia (si no se ha usado en la primera línea) o una segunda línea de quimioterapia (QT) en caso contrario.

Actualmente existen varios inhibidores de tirosina kinasa (ITK) en el tratamiento del CPNM; algunos de ellos han demostrado eficacia y seguridad en ensayos clínicos y han sido aprobados por diferentes agencias reguladoras, mientras que otros se encuentran en desarrollo clínico. Los ITK-MET se clasifican en inhibidores 1b selectivos (como tepotinib, capmatinib, savolitinib), e inhibidores no selectivos tipo 1a (ej, crizotinib), tipo II (ej, cabozantinib) o tipo III (ej, tivantinib) (9).

TEPOTINIB (TEPMETKO®)

Tepotinib en monoterapia ha sido el primer inhibidor de MET autorizado en la Unión Europea (UE) para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de pulmón no microcítico avanzado, que albergan alteraciones que conducen a la omisión del exón 14 del gen del factor de transición mesenquimatoso-epitelial (METex14) y que requieren tratamiento sistémico tras haber recibido tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino. Antes de iniciar el tratamiento con tepotinib se debe confirmar la presencia de mutaciones de omisión METex14 mediante un método validado (10).

Tepmetko® (tepotinib) se administra por vía oral y se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película de 225 mg. La dosis recomendada es de 450 mg (dos comprimidos) una vez al día. La dosis de 500 mg de tepotinib referida en este informe (basada en el hidrato de clorhidrato de tepotinib, el ingrediente activo) es la misma que la dosis recomendada de tepotinib de 450 mg diarios (según la fracción activa, la base libre de tepotinib) (10).

Los comprimidos deben tomarse con alimentos y deben tragarse enteros para garantizar que se administra la dosis completa.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico y no se presenten efectos adversos intolerables. El nivel de reducción de dosis recomendado para el tratamiento de las reacciones adversas es de 225 mg (1 comprimido).

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 89 ml/min), insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B) ni en pacientes de edad igual o mayor a 65 años. No existen datos de uso en insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min), en insuficiencia hepática grave, ni en pacientes menores de 18 años; por lo que en estos casos el uso de tepotinib no está recomendado.

Tepotinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas por lo que se recomienda realizar pruebas de embarazo en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento. Se debe evitar de forma fiable el embarazo durante el tratamiento y durante al menos 1 semana después de la última dosis.

En pacientes con riesgo de desarrollar prolongación del intervalo QTc (alteraciones electrolíticas conocidas o medicamentos concomitantes que afecten a la prolongación del intervalo QTc) se recomienda la monitorización según lo indicado clínicamente (ECG, electrolitos...).

Farmacología

Tepotinib es un inhibidor reversible de tipo I de MET que compite con el trifosfato de adenosina (ATP). La señalización aberrante de MET impulsa el crecimiento tumoral a través del aumento de la proliferación celular, la supervivencia, la invasión y la metástasis. Tepotinib bloqueó la fosforilación de MET y la señalización anterógrada dependiente de MET como las vías de la fosfatidilinositol 3-cinasa/proteína-cinasa B (PI3K/Akt) y de la proteína-cinasa activada por mitógenos/cinasa regulada por señales extracelulares (MAPK/ERK) de manera dependiente de la dosis. Tepotinib ha demostrado actividad antitumoral en tumores con activación oncogénica de MET, como omisión METex14 (10).

Por vía oral se absorbe a nivel intestinal con una biodisponibilidad del 71,6% y se distribuye ampliamente en los tejidos con una gran unión a proteínas plasmáticas (98%). Atraviesa la barrera hematoencefálica (la concentración de tepotinib alcanzada en el cerebro es el 25% de la alcanzada en plasma) (11). Se metaboliza ampliamente en hígado, predominantemente a través de CYP3A4, y se elimina mayoritariamente por las heces (10).

La evaluación del impacto ambiental ha mostrado que tepotinib tiene el potencial de ser muy persistente y tóxico para el medio ambiente. (1)

Eficacia (1, 10, 12)

Los datos de eficacia provienen del estudio VISION (NCT02864992) de Fase II multicéntrico, abierto,

multicohorte, no controlado en pacientes con CPNM avanzado (localmente avanzado o metastásico) con una mutación confirmada de omisión METex14. El estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de 500 mg de tepotinib administrados por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad, retirada del consentimiento o interrupción de tratamiento por aparición de eventos adversos.

El estudio presenta 3 cohortes de pacientes. La cohorte A consistente en sujetos con mutación de omisión de METex14 y una cohorte B formada por pacientes con enfermedad amplificada por MET (pero sin mutaciones de omisión de METex14). Posteriormente, se agregó una tercera cohorte (cohorte C) formada por los mismos pacientes que la cohorte A y cuya finalidad era actuar como cohorte de confirmación en los pacientes con alteraciones de omisión de METex14. El reclutamiento de la cohorte C se inició una vez terminado el de la cohorte A. El reclutamiento en la cohorte B se detuvo tras analizar un análisis intermedio planificado.

El estudio VISION se inició con pacientes con CPNM avanzado con una mutación confirmada de omisión METex14 en segunda línea de tratamiento. Este protocolo ha tenido posteriormente numerosas enmiendas para incluir también a pacientes en primera línea, a pacientes con amplificaciones de MET (cohorte B) y para permitir las biopsias líquidas como método de diagnóstico de las mutaciones (1).

La cohorte A del estudio fue considerada inicialmente fundamental en términos de eficacia, y la cohorte C se consideró confirmatoria. La cohorte B se encontraba fuera de la indicación propuesta.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con CPNM localmente avanzado o metastásico histológica o citológicamente confirmado con mutaciones de omisión de METex14 en biopsia líquida y/o de tejido, y con firma del consentimiento informado para su participación en el estudio. Todos los pacientes tenían enfermedad medible según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.1, y un estado funcional de 0 o 1 en la escala ECOG / Eastern Cooperative Oncology Group (que varía de 0 a 5, con puntuaciones más altas que indican mayor discapacidad). Todos los pacientes tuvieron resultados negativos en las pruebas locales para detectar la presencia de mutaciones EGFR o reordenamientos ALK.

Los pacientes podían ser "naive" o haber recibido hasta dos líneas de tratamiento para la enfermedad avanzada o metastásica antes de los 21 días previos a su inclusión. Los pacientes con metástasis cerebrales cuya condición era neurológicamente estable y con una dosis de glucocorticoides en descenso fueron elegibles para participar, al igual que los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas no tratadas que medían 1 cm o menos en el diámetro más largo. Las metástasis cerebrales debían ser lesiones no diana.

La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta objetiva (completa [RC] o parcial [RP]) determinada

mediante una revisión independiente de acuerdo con los criterios RECIST 1.1 y confirmada mediante una evaluación al menos 28 días (4 semanas) después de la primera evaluación que indicaba la respuesta completa o parcial. Los pacientes podrían ser evaluados para una respuesta objetiva si se habían sometido al menos a dos evaluaciones posteriores al inicio del estudio o si habían interrumpido la participación por cualquier motivo. La respuesta se analizó en todos los pacientes en función de si se detectó la presencia de la mutación en biopsia líquida o biopsia de tejido.

Las variables secundarias fueron la respuesta objetiva evaluada por el investigador, la duración de la respuesta (DOR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). Para evaluar los resultados informados por los pacientes, se utilizó el Cuestionario de Calidad de Vida del Cáncer de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer Módulos 13 y 30 (EORTC QLQ-LC13 y EORTC QLQ-C30) y el cuestionario EuroQol Group 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L).

De acuerdo al protocolo, el análisis de eficacia se realizó cuando al menos 60 pacientes de los reclutados en cada uno de los subgrupos (biopsia líquida y biopsia tisular) y en cada una de las cohortes respectivamente (A y C) habían sido seguidos durante al menos 9 meses. Se definieron tres subgrupos de análisis (biopsia líquida, biopsia tisular y combinado (todos los pacientes de las cohortes A y C independientemente del tipo de biopsia: tisular y/o líquida)) y en cada uno, el objetivo del ensayo fue mostrar una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 40 al 50% (basado en una evaluación independiente) con un límite inferior del correspondiente intervalo de confianza exacto de Clopper-Pearson del 95% bilateral de al menos el 20% en todas las líneas de tratamiento. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para analizar la DOR, la SLP y la SG. También se incluyeron dos análisis predefinidos para evaluar la eficacia y seguridad de tepotinib en los pacientes que presentaban metástasis cerebrales de inicio y analizar los resultados según la edad de los pacientes.

El presente informe se basa en un corte de datos de un análisis provisional de los pacientes incluidos en la cohorte A y C a 1 de febrero de 2021. La cohorte A había incluido 152 pacientes y la cohorte C 123 pacientes.

Respecto a las características de los pacientes incluidos en el estudio (cohorte A+C): la mediana de edad de los pacientes de la población de eficacia fue de 72 años; con ambos sexos distribuidos de manera equitativa, y una mayor proporción de pacientes de raza blanca. El 44% de los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo, y más del 95% tenían enfermedad metastásica al ingresar en el estudio. El subtipo histológico más común fue el adenocarcinoma, y la mayoría de los pacientes presentaban ECOG 1. Las características de los pacientes fueron similares entre los tres grupos. Aproximadamente la mitad de los pacientes habían recibido tratamientos previos para CPNM avanzado. En la tabla 1 se muestran las características basales de los pacientes de las cohortes A y C.

Tabla 1. Características demográficas y basales de las cohortes A y C del ensayo VISION (corte de datos 1 febrero 2021)

Cohortes A+C	Combinado (total) n= 275	1L n= 137	2L n= 138
Edad mediana (años) (rango)	72,4 (66,6-79,8)	74,6 (68,6-80,7)	70,9 (64,5-78)
Sexo (n/%)			
Varón	135 (49,1)	68 (49,6)	67 (48,6)
Mujer	140 (50,9)	69 (50,4)	71 (51,4)
Raza (n/%)			
asiática	79 (28,7)	27 (19,7)	52 (37,7)
caucásica	184 (66,9)	108 (78,8)	76 (55,1)
H ^a tabaquismo			
Fumador	7 (2,5)	6 (4,4)	1 (0,7)
Ex-fumador	121 (44)	67 (48,9)	54 (39,1)
No fumador	137 (49,8)	63 (46,0)	74 (53,6)
Subtipo histológico			
Adenocarcinoma	220 (80,0)	109 (79,6)	111 (80,4)
Escamoso	27 (9,8)	11 (8,0)	16 (11,6)
Sarcomatoide	7 (2,5)	5 (3,6)	2 (1,4)
Terapia previa para CPNM avanzado			
Sí (%)	138 (50,2)		
No (%)	137 (49,8)		
Líneas previas enfermedad metastásica o avanzada			
1	88 (32,0)		
2	47 (17,1)		
3	3 (1,1)		

Los datos de eficacia del corte de datos del 1 de febrero del 2021 de las cohortes A y C se recogen en la tabla 2 y tabla 3.

La TRO por revisión independiente de acuerdo a los criterios RECIST 1.1 en el grupo combinado (todos los pacientes) fue del 49,1% (todas RP) con una mediana de duración de la respuesta de 13,8 meses. En el grupo de primera línea de tratamiento la tasa de respuesta fue del 54% (todas RP) con una mediana de duración de la respuesta de 32,7 meses; y en el grupo de segunda línea de tratamiento fue del 44,2% (todas RP) con una mediana de duración de la respuesta de 11,1 meses. La mayoría de las respuestas (completas o parciales) a tepotinib ocurrieron de manera temprana; registrándose un 89,0% en la primera o segunda evaluación tumoral, es decir, dentro de los primeros 3 meses de tratamiento.

Tabla 2. Datos de eficacia en el grupo combinado (todos los pacientes) en primera y segunda línea de tratamiento. Cohortes A y C del ensayo VISION (corte de datos 1 febrero 2021)

COHORTE A + C SAF-01 Nov 2020 (MET ex 14)	Combinado (Total)	1L	2L+
Número de sujetos	275	137	138
TRO n (%) [IC 95%]	135 (49,1) [43,0, 55,2]	74 (54,0) [45,3, 62,6]	61 (44,2) [35,8, 52,9]
RC n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
RP n (%)	135 (49,1)	74 (54,0)	61 (44,2)
mDOR (meses) por IRC, mediana [IC 95%]	13,8 [9,9-19,4]	32,7 [9,0-NE]	11,1 [8,4-18,5]
mSLP (meses) por IRC, mediana [IC 95%]	10,8 [8,5-12,4]	10,4 [8,4-15,3]	11,0 [8,2-12,4]
Pacientes con evento, n (%)	131(47,6)	60(43,8)	71(51,4)
mSG(meses) mediana [IC 95%] Pacientes con evento n (%)	19,7 [15,6-22,1] 119 (43,3)	17,6 [13,4-29,7] 60 (43,8)	19,9 [15,8-22,3] 59 (42,8)

Cohorte A, ITT n=152 (69 1L y 83 2L+) y Cohorte C: SAF (safety análisis set), 1^a dosis antes de noviembre 2020, n=123 (68 1L y 55 2L+) ITT (intención de tratar), IC intervalo de confianza, TRO Tasa de respuesta objetiva, RC Respuesta completa, RP respuesta parcial, DOR duración de la respuesta, mDOR mediana de duración de la respuesta, IRC (independent review committee,) mSG mediana de supervivencia global, mSLP mediana de supervivencia libre de progresión, NE No estimable, SAF safety análisis set. 1L 2L+ primera línea de tratamiento. Segunda línea o posterior.

En relación a los datos de supervivencia del estudio: la mediana de SLP en el grupo combinado fue de 10,8 meses, con un 47,6% de eventos registrados; y la mediana de SG fue de 19,7 meses con 43,3% de eventos registrados. En el grupo de primera línea de tratamiento la mediana de SLP fue de 10,4 meses, con un 43,8% de eventos registrados; y la mediana de SG fue de 17,6 meses con 43,8% de eventos registrados. En el grupo de segunda línea de tratamiento la mediana de SLP fue de 11 meses, con un 51,4% de eventos registrados; y la mediana de SG fue de 19,9 meses con 42,8% de eventos registrados.

En el grupo de biopsia líquida (n=159) la TRO registrada fue de 49,1% (todas RP) con una DOR de 11,1 meses; y en el grupo de biopsia tisular (n= 174) la TRO fue de 51,1% (todas RP) y la DOR de 15,4 meses. La mediana de SLP en el grupo de biopsia líquida fue de 8,5 meses con un 59,7% de eventos registrados; y la mediana de SG 16,3 meses con un 52,2% de los eventos registrados. En el grupo de biopsia

tisular la mediana de SLP fue de 12,4 meses con un 40,8% de eventos registrados; y una mediana de SG de 22,3 meses con un 33,9% de pacientes con evento.

Tabla 3. Datos de eficacia biopsia líquida y tisular (corte de datos 1 febrero 2021)

COHORTE A + C SAF-01 Nov 2020 (MET ex 14)	Combinado (Total)	Positivo en biopsia líquida (L+)	Positivo en biopsia tisular (T+)
Número de sujetos	275	159	174
TRO n (%) [IC 95%]	135 (49,1) [43,0-55,2]	78 (49,1) [41,1-57,1]	89 (51,1) [43,5-58,8]
RC n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
RP n (%)	135 (49,1)	78 (49,1)	89 (51,1)
mDOR (meses) por IRC, mediana [IC 95%]	13,8 [9,9-19,4]	11,1 [9,0-18,5]	15,4 [9,9-32,7]
mSLP (meses) por IRC, mediana [IC 95%]	10,8 [8,5-12,4]	8,5 [6,9-10,4]	12,4 [10,3-16,8]
Pacientes con evento, n (%)	131(47,6)	95(59,7)	71(40,8)
mSG (meses) mediana [IC 95%] Pacientes con evento n (%)	19,7 [15,6-22,1] 119 (43,3)	16,3 [12,1-20,4] 83 (52,2)	22,3 [19,1-29,8] 59 (33,9)

L+ T+ (líquido o tisular). IC intervalo de confianza, TRO Tasa de respuesta objetiva, RC Respuesta completa, RP respuesta parcial, DOR duración de la respuesta, mDOR mediana de duración de la respuesta, IRC (independent review committee,) mSG mediana de supervivencia global, mSLP mediana de supervivencia libre de progresión, SAF safety análisis set.

Se observaron resultados homogéneos de eficacia en los subgrupos según el tratamiento previo, la presencia de metástasis cerebrales o la edad (10). No se encontraron diferencias significativas en los subgrupos evaluados para la TRO (sin interacción).

A fecha 1 de febrero de 2021, el 79,3% de los pacientes discontinuaron el tratamiento. En las cohortes A + C del ensayo VISION, el 31% de los pacientes de 1 L murieron antes de recibir la terapia con 2 L. Un 9,5% de los pacientes que no habían recibido tratamiento de 2L estaban vivos con <3 meses de seguimiento.

En la cohorte A un 57,9% del total de pacientes presentaron un evento con una mediana de supervivencia global de 19,1 meses. Los datos en primera y segunda línea se recogen a continuación: en primera línea 56,5% de eventos registrados con una mediana de supervivencia global de 17,6 meses, y en segunda línea un 59% de eventos se con una mediana de supervivenciaglobal de 19,7 meses. En la cohorte C un 25,2% del total de pacientes presentaron un evento con una mediana de supervivencia global no

alcanzada. Los datos en primera y segunda línea se recogen a continuación: en primera línea 30,9% de eventos registrados con una mediana de supervivencia global de 14,4 meses, y en segunda línea un 18,2% de eventos con mediana de supervivencia global no alcanzada.

Evaluaciones por otros organismos

El 3 de febrero de 2021, la FDA (Food and Drug Administration de Estados Unidos) otorgó la aprobación acelerada a tepotinib en todas las líneas basada en la tasa de respuesta general y la duración de la respuesta. La aprobación de esta indicación está supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios (13).

El National Institute of Excellence (NICE) recomienda tepotinib como una opción de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutaciones que conducen a la omisión del exón 14 del gen MET, conforme al acuerdo comercial alcanzado por el laboratorio con el National Health Service (14).

Seguridad (1)

El análisis de seguridad en la población incluye 291 sujetos reclutados tanto en la cohorte A y la cohorte C que habían recibido al menos 1 dosis de tepotinib hasta el corte de datos del 01 de febrero de 2021. La mediana de la duración de la exposición a tepotinib en las cohortes combinadas A + C fue de 6,3 meses (27,6 semanas).

El perfil de seguridad de tepotinib está relacionado con los efectos de la clase de medicamentos previamente aprobados por la UE (Unión Europea) que inhiben el MET como parte de su mecanismo de acción como crizotinib y cabozantinib, y con otros ITK. Se informaron EA (eventos adversos) de cualquier causa en el 98,6% de los pacientes durante el tratamiento y se consideró que un 91% estaban relacionados con tepotinib.

El edema es considerado el efecto adverso relacionado con el tratamiento más frecuente reportado (77%), sobre todo el edema periférico (65,6%), considerándose éste la causa más frecuente de interrupción permanente del tratamiento, a parte de la progresión de la enfermedad. Se recomienda la monitorización proactiva del edema periférico y su control con la interrupción temporal de tepotinib o reducción de la dosis. El edema fue informado en el 9,3% de los pacientes y edema generalizado en el 5,8%. Las interrupciones permanentes de tratamiento por edema fueron del 7,2%, las interrupciones temporales del tratamiento y reducción de la dosis por edema fueron más frecuentes (26,5% y 20,6%, respectivamente). La mayoría de EA por edema fueron no graves, el 5,2% de los pacientes (cohortes A+C) tuvieron EA grave por edema relacionado con el tratamiento. El mecanismo de producción exacto no está claro pero no parece existir la posibilidad de establecer medidas preventivas. El tiempo hasta el inicio del edema es corto, la tasa de resolución baja y el tiempo hasta la resolución es largo (mediana de 344-485 días).

Otros eventos adversos en relación con el tratamiento y orden de frecuencia fueron náuseas (30,2%), hipoalbuminemia (28,5%), diarrea (27,8%) y aumento de la creatinina (27,1%). También se observó una relación entre la exposición a 500 mg de tepotinib y la prolongación del intervalo QTc.

Se notificaron eventos adversos graves en el 47% de los pacientes, y de éstos se consideraron relacionados con el fármaco del estudio en el 14%. En las cohortes A y C, el 60% de los pacientes tuvieron un evento adverso de gravedad ≥ 3 , y de estos relacionados con el tratamiento un 29,6%. De éstos, los más frecuentemente observados ($\geq 2\%$), aparte de la progresión de la enfermedad y el deterioro general de la salud física, fueron edema periférico (11%), hipoalbuminemia (5,8%), derrame pleural (4,1%), neumonía (3,8%), aumento de la lipasa (3,8%), aumento de la amilasa (3,4%), hiponatremia (3,4%), anemia (3,1%), aumento de la ALT (2,7%), disnea (2,4%), embolia pulmonar (2,4%) y edema generalizado (2,1%). Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$ de los pacientes) fueron edema periférico (3,1%), edema generalizado (2,1%) y enfermedad pulmonar intersticial (1,4%).

Los EA que condujeron a la muerte se observaron en el 12% de los pacientes, mientras que los EA relacionados con el fármaco del estudio que condujeron a la muerte se observaron en $< 1\%$ (0,7%). Se consideró que en total 3 pacientes del estudio VISION presentaron un evento adverso relacionado con el tratamiento que condujo a la muerte. Las 3 muertes del estudio VISION ocurrieron en pacientes varones, en un paciente fue por insuficiencia respiratoria aguda y disnea con signos radiológicos de daño alveolar difuso/síndrome de dificultad respiratoria aguda, clasificada como enfermedad pulmonar intersticial (EPI) inducida por fármacos, otro caso de disnea por insuficiencia respiratoria; y un caso de insuficiencia hepática aguda, que cumplía los criterios de la ley de Hy para lesión hepática inducida por fármacos en un individuo con hígado sano aparentemente sin factores de riesgo y con etiologías alternativas importantes excluidas. Dos de estos casos se consideran de interés; uno de ellos con insuficiencia hepática aguda que cumplió con la ley de Hy para la lesión hepática inducida por medicamentos, y otro con insuficiencia respiratoria secundaria a EPI. La EPI, la prolongación del intervalo QT y el edema grave se incluyen como riesgos identificados importantes, y el derrame pleural y la hepatotoxicidad grave como riesgos potenciales importantes con tepotinib.

En el 49% de los pacientes los eventos adversos conllevaron a una interrupción temporal, el 34% a una reducción de dosis y un 24% a una interrupción permanente. En un 14% presentaron eventos adversos emergentes relacionados con el tratamiento que conllevaron a una interrupción permanente del mismo.

El aumento de niveles de amilasa y lipasa fue común, de gravedad leve a moderada, y sin síntomas acompañantes.

Al igual que otros inhibidores de la tirosina cinasa ya aprobados, una gran proporción de pacientes experimentaron síntomas gastrointestinales, en su mayoría

leves-moderados, sin verse afectada la tolerabilidad del fármaco (interrupciones, reducciones de dosis).

La calidad de vida de los pacientes se mantuvo durante el tratamiento con tepotinib.

Interacciones:

Se debe evitar el uso concomitante de tepotinib con inductores potentes de CYP y P gp o inhibidores duales fuertes de CYP3A y P gp.

Limitaciones, validez y utilidad práctica (1)

El empleo de una variable subrogada (TRO) como variable principal de eficacia limita la interpretación de los resultados provisionales obtenidos. Además, el hecho de que el ensayo sea de un único brazo (sin grupo control) dificulta la interpretación de si el efecto observado se debe al tratamiento o a otros factores. Por lo tanto el CHMP ha recomendado al titular de la autorización de comercialización (TAC) realizar y presentar los resultados de un estudio observacional basado en un registro de datos recopilados prospectivamente para abordar las probables deficiencias en términos de sesgo de selección y estimación. El registro prospectivo podrá recopilar datos de SG de pacientes con CPNM que albergan mutaciones de omisión de METex14 tratados con el tratamiento estándar o con tepotinib. Los datos del registro se analizarán en un estudio de control externo no intervencionista para VISION, y un estudio comparativo de efectividad y seguridad sobre tepotinib versus la mejor atención disponible.

El diseño del estudio de un solo brazo dificulta la evaluación de la causalidad de la seguridad. La mediana de la duración de la exposición a tepotinib en la población pivotal de seguridad de las cohortes VISION A + C fue de 6,4 meses. Este tiempo se considera corto desde una perspectiva de evaluación de la seguridad, a la luz de la duración media de la respuesta informada de 11-14 meses. Otros análisis para delinear mejor el perfil de seguridad en los pacientes que respondieron mostraron que las frecuencias de muchos EA aumentaron claramente con el tiempo de exposición, como generalmente se puede esperar. Para algunos, como el edema, se observó un patrón de toxicidad acumulativa.

Valoración del beneficio clínico

En la actualidad en pacientes con CPNM avanzado o metastásico que no son susceptibles de recibir terapia dirigida, la primera línea de tratamiento puede ser pembrolizumab si la expresión de PD-L1 es superior al 50% o bien quimioterapia con doblete de platino (en pacientes sin comorbilidades importantes) más inmunoterapia cuando PD-L1 sea inferior al 50%. Como segunda línea QT basada en platino en el primer caso o docetaxel (con o sin nintedanib) en el segundo. Si no se hubiera utilizado inmunoterapia en primera línea, cada vez menos probable, el uso de un inhibidor PD1/PDL1 sería la opción más recomendable.

Se ha observado un beneficio en supervivencia para la quimioterapia (versus tratamientos de cuidado) (HR 0,77,

ganancia de supervivencia a 1 año del 9% y un aumento de 4,5 meses a 6 meses en la mediana de supervivencia (15). En las combinaciones de cisplatino/carboplatino y paclitaxel/docetaxel/gemcitabina, la TRO (19%) y la SG (mediana de SG de 8 meses) no difirieron significativamente entre regímenes en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa (16). La llegada de la inmunoterapia ha cambiado el panorama del tratamiento avanzado de primera línea en estos pacientes. Las combinaciones de terapias dirigidas PD-1 / PD-L1 / CTLA-4 y dobletes de platino han logrado TRO (tasa de respuesta objetiva) en el rango de 40%-55%, DoR (duración de la respuesta) de 8-13 meses y, en particular, medianas de SG (supervivencia global) de más de 20 meses (14-30). Para los pacientes con $\geq 50\%$ de expresión de PD-L1, pembrolizumab en monoterapia es una alternativa.

Las opciones de segunda línea incluyen inhibidores de puntos de control del sistema inmune y docetaxel/ramicirumab-docetaxel con TRO de 14% -23%, DORs de 16-19 meses y medianas de SG de aproximadamente 12 meses; y dobletes de platino para pacientes que recibieron monoterapia con inhibidores de puntos de control en primera línea.

Algunos estudios han mostrado que las alteraciones de omisión de METex14 son un factor de mal pronóstico y que están relacionadas con una peor SG comparado con los pacientes que no presentan dicha alteración (17, 18). Los resultados de las terapias no dirigidas (inmunoterapia +/- quimioterapia) han reportado un beneficio clínico limitado en pacientes con esta alteración (tasas de respuesta del 10,7% y mediana de SLP de 1,9 meses) (19). Resultados de estudios retrospectivos muestran una menor SG en los pacientes que no reciben inhibidor de MET en comparación con aquellos que sí lo reciben (20).

Tepotinib ha sido el primer tratamiento autorizado en la UE específicamente en CPNM avanzado con mutaciones de omisión de METex14 en segunda línea o posteriores. La mediana de SG de estos pacientes que nunca habían recibido un inhibidor de MET estaba en el rango de 8 a 11 meses (21).

Los resultados preliminares obtenidos para tepotinib sugieren que podría constituir una alternativa para la práctica clínica. En relación a la Escala de Magnitud de Beneficio Clínico Formulario de Evaluación 3, versión 1.1 de la guía ESMO (European Society of Medical Oncology) le otorga una valoración de "3" en una escala del 1 a 5, siendo el 4 y 5 las valoraciones que suponen un beneficio sustancial en el escenario de indicaciones no curativas para estudios de un único brazo, enfermedades con necesidades médicas no cubiertas y con variable principal SLP o TRO (22-24).

Con un estudio sin comparador, existe incertidumbre de que tepotinib presente un beneficio clínico adicional relevante frente a las opciones terapéuticas disponibles en segunda línea de tratamiento. Con la información disponible, no parece que tepotinib pueda considerarse entre las alternativas en primera línea, ya que la incertidumbre es alta y el beneficio no parece ser mayor que las alternativas actualmente disponibles (1).

DISCUSIÓN

Tepotinib ha mostrado actividad en pacientes con CPNM avanzado cuyos tumores son portadores de mutaciones de omisión de METex14 que habían recibido tratamiento previo con inmunoterapia y/o QT basada en platino, independientemente del tipo de biopsia realizada. Los datos provienen de un estudio fase II (VISION) de un solo brazo, abierto, multicéntrico y multicohorte. La evaluación de la eficacia y seguridad en CPNM se basa en el análisis de los datos de la corte del 1 de febrero del 2021. El objetivo primario fue la TRO evaluada por un comité independiente según los criterios RECIST.

El diagnóstico de mutaciones de omisión de METex14 se realizó de manera central en ADN libre circulante (cfDNA) obtenido del plasma (biopsia líquida) con el uso del panel de secuenciación de próxima generación (NGS) Guardant360® CDx Test Versión 2.10, o mediante la evaluación del ARN obtenido de tejido de biopsia tumoral (TBx) fresco o de archivo con el uso del ensayo OncoPrint Focus.

El CHMP consideró adecuado el diseño de un solo brazo tras el cambio del protocolo, aumentando el número de pacientes, permitiendo el reclutamiento de pacientes en primera línea y considerando válida la biopsia líquida.

El número de pacientes incluidos en el ensayo se considera adecuado dada la fase de la investigación y la rareza de la enfermedad. El estudio VISION es por el momento el mayor ensayo clínico realizado en CPNM METex14. Las características de los pacientes analizados son representativas de lo que es esperable en pacientes con CPNM avanzados con este tipo de mutación. En el estudio se incluyó un grupo de pacientes que no habían recibido tratamiento previamente con tasas de respuesta semejantes a los pacientes pretratados.

La ausencia de comparador y el uso de una variable subrogada como variable principal de eficacia son limitaciones que dificultan la interpretación de los resultados obtenidos. Sin embargo, el comité evaluador del CHMP ha considerado que los datos disponibles son suficientes para concluir que tepotinib está asociado a un beneficio clínico y recomienda realizar y presentar los resultados de un estudio observacional basado en un registro de datos recopilados prospectivamente para abordar las probables deficiencias en términos de sesgo de selección y estimación (1). Los datos del registro se analizarán en un estudio de control externo no intervencionista para VISION, y un estudio comparativo de efectividad y seguridad sobre tepotinib versus la mejor atención disponible (1). El ensayo pasó de ser un ensayo para 2L+ (segunda o posterior línea de tratamiento) a también un ensayo 1L (primera línea de tratamiento) en una población más amplia (cohorte B y C), introduciéndose dos conjuntos de análisis primarios diferentes. También se permitió la inclusión del análisis de biopsias líquidas para el diagnóstico de las mutaciones pertinentes. Si bien aumentó el tamaño total esperado de la muestra, no se realizaron cambios en la eficacia esperada en términos de TRO. El objetivo era mostrar una TRO del

40-50% en cada una de las cohortes de análisis de datos y ambas debían incluir 60 sujetos.

Debido al diseño abierto, al método de selección de los pacientes y a no tener brazo control, el riesgo de sesgo no pudo eliminarse a la hora de realizar la evaluación de los datos. Sin un brazo control el impacto del cálculo del tamaño muestral y efecto esperado es difícil de evaluar, y, como en cualquier estudio abierto, no es posible garantizar que las evaluaciones no se vieran afectadas por el conocimiento del tratamiento. Se considera por tanto necesaria la participación de un Comité de Revisión Independiente para las evaluaciones tumorales y se conoce que las alteraciones METex14 fueron determinadas por un laboratorio central.

También en relación al diseño abierto del estudio, resulta difícil no interpretar los cambios que se fueron realizando a medida que éste avanzaba como impulsados por los datos que se iban obteniendo. La realización de análisis intermedios también se considera una preocupación con respecto a la integridad del estudio. Asimismo, se presentan varios conjuntos definidos de datos con diferentes puntos de corte que podrían ofrecer varias posibilidades para conseguir un resultado positivo del estudio de eficacia. En general, no parece que se definieran claramente los criterios de éxito del análisis de la cohorte A. Sin embargo, debido al diseño del estudio y al empleo de TRO como variable subrogada resulta difícil interpretar los resultados.

El CHMP consideró que, debido al diseño del estudio, no se ha determinado el efecto de tepotinib sobre la SLP y la SG, y la actividad de tepotinib en términos de TRO y DOR no era suficiente para establecer la utilidad de tepotinib en primera línea de tratamiento. En este sentido, el CHMP también ha considerado como limitación el hecho de que los datos provengan de un ensayo de un solo brazo, ya que no se puede descartar el sesgo de selección, así como tampoco las incertidumbres con respecto a los resultados de eficacia a largo plazo. En ausencia de una comparación aleatoria, el efecto sobre los criterios de valoración clínicos importantes es difícil de evaluar o cuantificar. La actividad de tepotinib en términos de TRO en el tratamiento de primera línea del CPNM con alteración que conducen a la omisión del exón MET 14, parece al menos a la par con las opciones estándar de atención actuales, permitiendo la opción de tratamiento de quimioterapia basada en platino +/- inmunoterapia a la progresión. Tepotinib tiene un perfil de seguridad diferente de estos agentes y se administra por vía oral en lugar de intravenosa. En conclusión, no se considera que el beneficio clínico se haya establecido suficientemente para el uso en primera línea.

La magnitud del beneficio obtenido es difícil de establecer en ausencia de datos comparativos directos. La EMA consideró que un ECA (ensayo clínico aleatorizado) posterior a la aprobación podría ser informativo, aunque no necesario, teniendo en cuenta la efectividad y perfil de seguridad de tepotinib demostrados en el estudio VISION. En este sentido, la EMA recomendó al TAC que llevara a cabo un estudio observacional basado en el registro de datos recogidos prospectivamente sobre supervivencia global y seguridad de pacientes con CPNM que albergan

mutaciones de omisión METex14 tratados con tratamiento estándar o tepotinib. Si bien, un ECA controlado tras la autorización podría haber aportado mayor información.

En este ensayo, de acuerdo al corte de datos del 1 de febrero de 2021, tepotinib ha alcanzado una TRO del 49,1% (variable principal) según revisión independiente con una mediana de duración de 13,8 meses y una mediana de SLP de 10,8 meses en las cohortes A y C del estudio, con resultados similares en las dos categorías de biopsia estudiadas.

Los resultados del estudio VISION se comparan favorablemente con los resultados de otros estudios con inhibidores del gen MET en investigación que involucran a pacientes con CPNM y mutaciones de omisión de METex14.

Tepotinib ha obtenido una TRO elevada en un estudio no controlado de un único brazo, con una variable intermedia considerada como principal en el estudio VISION, y aunque no es el mejor escenario para establecer la eficacia de un fármaco, se debe tener en cuenta el contexto terapéutico y las opciones disponibles. La tasa de respuesta de las opciones disponibles es del orden del 20-40%, sin embargo, las poblaciones de los estudios no son comparables y hay alto riesgo de sesgo de selección, y el diseño y metodología de los estudios son diferentes. Realizar una comparación indirecta no ajustada sería metodológicamente inapropiado, y por tanto la incertidumbre de la magnitud del posible beneficio es elevada, especialmente en variables más robustas como SLP y SG.

En el ensayo GEOMETRY mono-1 de fase II de capmatinib, la tasa de respuesta por revisión independiente fue del 41% (IC del 95%, 29 a 53), con una mediana de duración de la SLP de 5,4 meses (IC del 95%, 4,2 a 7,0) y una mediana de DoR de 9,7 meses entre 69 pacientes con enfermedad pretratada (25). Capmatinib ha sido recientemente autorizado como monoterapia en segunda línea (después de un tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia) en pacientes con CPNM avanzado con mutaciones de omisión de METex14 (26). En Estados Unidos y en Japón, capmatinib (Tabrecta®) se encuentra aprobado para la indicación de CPNM con mutaciones de omisión de METex14, en pacientes que no han recibido tratamiento previo. Savolitinib presenta una aprobación condicional en China en pacientes pretratados (27, 28).

En pacientes que carecen de mutaciones conductoras, la inmunoterapia de primera línea con o sin quimioterapia se ha establecido la terapia estándar (27). La relativa escasez de datos en pacientes de edad avanzada en estos estudios arroja dudas en el empleo de estos regímenes sobre esta población. Con respecto a la interacción entre las mutaciones de omisión de METex14 y la eficacia de la inmunoterapia, los datos retrospectivos sugieren que la actividad clínica de la inhibición del punto de control inmunitario se atenúa en este subgrupo molecular (tasa de respuesta, 16 a 17%), independientemente de la expresión PDL-1, si bien, la eficacia de la monoterapia con ICI es controvertida porque los resultados informados se obtuvieron a partir de análisis retrospectivos de cohortes

pequeñas, y la eficacia varió según el informe (27, 28). En relación con los datos de seguridad de tepotinib, el diseño de un solo brazo dificulta la evaluación de la causalidad. Además, ésta se verá afectada por el conocimiento actual del perfil de seguridad del medicamento. Los casos graves, únicos, de enfermedad pulmonar intersticial y hepatotoxicidad impactan en cierto modo en el balance riesgo/beneficio del fármaco.

La mediana de exposición al fármaco de 27 semanas se considera un tiempo corto para evaluar la seguridad a la luz de la duración informada de la respuesta de 13,8 meses (IC del 95%: 9,9, 19,4) en la población pivotal de eficacia agrupada (Cohortes A + C SAF 01 nov 2020). Los análisis realizados para delinear mejor el perfil de seguridad del fármaco muestran, como era esperable que las frecuencias de muchos eventos adversos aumentaron claramente con el tiempo de exposición. Para algunos EA, como el edema, se observó un patrón de toxicidad acumulativa.

El perfil de seguridad de tepotinib está relacionado con los efectos de la clase de medicamentos previamente aprobados por la UE que inhiben el MET como parte de su mecanismo de acción y con otros ITK. Se informaron eventos adversos emergentes de cualquier causa en el 98,6% de los pacientes durante el tratamiento y se consideró que un 91% estaban relacionados con tepotinib. Se notificaron EAG en el 47% de los pacientes, y los EAG se consideraron relacionados con el fármaco del estudio en el 14%. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron edema periférico, edema generalizado y enfermedad pulmonar intersticial. Los EA que condujeron a la muerte se observaron en el 12% de los pacientes, mientras que los EA relacionados con el fármaco del estudio que condujeron a la muerte se observaron el 0,7%. Se consideró que 3 pacientes del estudio VISION presentaron EA relacionado con el tratamiento que condujeron a la muerte, dos de esos casos se considera de interés; uno de ellos con insuficiencia hepática aguda que cumple con la ley de Hy para la lesión hepática inducida por medicamentos, y otro con insuficiencia respiratoria secundaria a EPI. La calidad de vida de los pacientes se mantuvo durante el tratamiento con tepotinib.

Los efectos adversos más frecuentes del estudio fueron edema, sobre todo el edema periférico; náuseas, hipoalbuminemia, diarrea y aumento de la creatinina. También se observó una relación entre la exposición a 500 mg de tepotinib y la prolongación del intervalo QTc. En relación a los eventos adversos grado 3-4 los más frecuentemente observados aparte de la progresión de la enfermedad y el deterioro general de la salud física, fueron edema, hipoalbuminemia, y aumento de enzimas hepáticas (sin síntomas acompañantes).

Por otro lado, el uso de biopsia líquida como herramienta diagnóstica permitió obtener datos longitudinales de biomarcadores en tratamiento, que mostraron una alta concordancia entre la respuesta molecular de cfDNA y la respuesta clínica sobre la base de la medición tumoral RECIST. El uso de la respuesta molecular de cfDNA aún no es parte de la práctica estándar en el tratamiento de tumores sólidos, como lo es en algunos tumores

hematológicos, aunque sí se ha demostrado dicha correlación en cáncer de pulmón. El análisis basal de cfDNA proporcionó información sobre los perfiles mutacionales de pacientes con mutaciones METex14, encontrando como era de esperar, que los pacientes tenían muy pocos conductores oncogénicos concurrentes.

En conclusión, el estudio VISION mostró que el inhibidor selectivo de MET tepotinib tenía una actividad clínica en pacientes con CPNM y mutaciones en el gen MET asociadas con alteraciones que conducen a la omisión del exón 14. Estos hallazgos validan dichas mutaciones como objetivos terapéuticos y subrayan la importancia de las pruebas de rutina para estas alteraciones de MET por medio de biopsia líquida o de tejido. El hecho de que las alteraciones del gen MET sean mutuamente excluyentes de otras alteraciones lo refuerza como un driver oncogénico, sobre todo en pacientes mayores con antecedentes de tabaquismo (9).

CONCLUSIÓN

Tepotinib ha sido autorizado basándose en los datos de eficacia según revisión independiente y seguridad del ensayo fase II VISION multicéntrico, abierto, no controlado, multicohorte, en pacientes con CPNM con mutaciones de omisión del exón 14 del gen MET tras haber recibido una primera línea de tratamiento para la enfermedad avanzada. En este ensayo, de acuerdo al corte de datos del 1 de febrero de 2021, tepotinib alcanzó una tasa de respuesta objetiva del 49,1% (variable principal), todas RP, con una mediana de duración de 13,8 meses y una mediana de SLP de 10,8 meses en las cohortes A y C del estudio.

La ausencia de comparador y el empleo de una variable intermedia como variable principal de eficacia limita la interpretación de los resultados provisionales obtenidos en esta fase de investigación e impide conocer el beneficio añadido sobre las alternativas disponibles en variables clínicas robustas como la SLP o SG. Sin embargo, la magnitud de los resultados de tepotinib en la tasa de respuesta y duración de la misma, muestran que podría constituir una alternativa a las opciones actuales utilizadas en práctica clínica en segunda línea de tratamiento.

Respecto al perfil de seguridad, el edema es la toxicidad más prominente de tepotinib, observada en el 77% de los pacientes, incluyendo reacciones graves y siendo el edema periférico la causa más frecuente de interrupciones permanentes del tratamiento. El hecho de no disponer de brazo control dificulta la valoración del perfil de seguridad. Al igual que los ITK aprobados, una gran proporción de pacientes experimentaron síntomas gastrointestinales al inicio del tratamiento, en su mayoría leves-moderados sin tener éstos un impacto en la tolerabilidad (interrupciones o reducciones). Los ajustes de dosificación e interrupciones permanentes debidos a EA fueron frecuentes. Los casos graves y únicos con reacciones fatales que involucran una reacción similar a la EPI / EPI y la hepatotoxicidad son importantes en la consideración del balance beneficio-riesgo de tepotinib y no se dispone de datos a largo plazo en pacientes con CPNM.

Capmatinib ha sido recientemente autorizado como monoterapia en segunda línea (después de un tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia) en pacientes con CPNM avanzado con mutaciones de omisión de METex14 en base a los resultados de un ensayo fase II, por el momento no se dispone de ensayos comparativos de tepotinib frente a capmatinib.

A pesar de las limitaciones descritas, tepotinib podría ser una opción de tratamiento en pacientes adultos con CPNM avanzado con mutaciones de omisión del exón 14 del gen MET confirmado mediante una prueba validada, que hayan recibido tratamiento previo con quimioterapia y/o inmunoterapia con buen estado funcional, sin metástasis activas en SNC. Sin embargo, por el momento, no se conoce la magnitud del beneficio clínico que supondría su introducción en terapéutica. Los resultados más actualizados del estudio VISION, y datos del registro prospectivo de los pacientes tratados podrían aportar datos para posicionar su lugar en la terapéutica y aumentar el conocimiento sobre su seguridad a largo plazo, incidencia de eventos adversos poco frecuentes pero graves como EPI o hepatotoxicidad o correcto manejo de reacciones frecuentes como la aparición de edemas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para Tepmetko® (tepotinib), para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado que presentan alteraciones que producen la omisión del exón 14 del gen del factor de transición epitelial-mesenquimal (METex14), que requieren un tratamiento sistémico tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino.

La elección entre Tepmetko® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. European Public Assessment Report de Tepmetko® (tepotinib). Procedimiento N°. EMEA/H/C/005524/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepmetko-epar-public-assessment-report_en.pdf
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2022. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2022. Jan;72(1):7-33
3. Informe SEOM: Las cifras del Cáncer en España 2022 [Internet]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
4. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical

Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3488-3515

5. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 29 (Suplement 4):192-237.

6. SEOM. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. Clinical guidelines for the treatment of non small cell lung. 17 November 2018. Clinical guides in oncology. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12094-018-1978-1.pdf>

7. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(9):911-919.

8. Drilon A, Cappuzzo F, Ou SI, Camidge DR. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? *J Thorac Oncol*. 2017 Jan;12(1):15-26. doi: 10.1016/j.jtho.2016.10.014. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27794501; PMCID: PMC5603268. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)31179-0/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(16)31179-0/fulltext)

9. Leylah M. Drusbosky, Richa Dawar, Estelamari Rodriguez and Chukwuemeka V. Ikpeazu. Therapeutic strategies in METex14 skipping mutated non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* (2021) 14:129. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01138-7>. Therapeutic strategies in METex14 skipping mutated non-small cell lung cancer - PMC (nih.gov). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8381548>

10. Ficha Técnica de Tepmetko® (tepotinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepmetko-epar-product-information_es.pdf

11. Le X, Sakai H, Felip E, et al. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice. *Clin Cancer Res*. 2022;28:1117-1143. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-2733

12. 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. *N Engl J Med* 2020;383:931-43. DOI: 10.1056/NEJMoa2004407

13. FDA grants accelerated approval to tepotinib for metastatic non-small cell lung cancer. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-tepotinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>

14. NICE guidelines Tepotinib for treating advanced non-small-cell lung cancer with MET gene alterations. [Internet] Disponible

en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10630>

15. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008 Oct 1;26(28):4617-25 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678835>.

16. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer *N Engl J Med* 2002 Jan 10;346(2):92-8. doi: 10.1056/NEJMoa011954.

17. Yeung S, Tong J, Law P, et al. Profiling of Oncogenic Driver Events in Lung Adenocarcinoma Revealed MET Mutation as Independent Prognostic Factor. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1292-1300. doi:10.1097/JTO.0000000000000620

18. Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA, Nakazawa T, Katoh R, Kondo T. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer – A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2018;123:76-82. doi:10.1016/J.LUNGCAN.2018.07.006

19. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol* 2018; 29:2085-91

20. Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis HHS Public Access. *Lung Cancer*. 2019;133:96-102. doi:10.1016/j.lungcan.2019.05.011

21. Hong L, Zhang J, Heymach JV, and Le X. Current and future treatment options for MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2021; 13: 1758835921992976. Published online 2021 Feb 15. doi:10.1177/1758835921992976

22. ESMO Scorecards Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-253-1>

23. ESMO Evaluation forms Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>

24. ESMO Guidelines Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>.

25. Wolf J, Seto T, Han J-Y, 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;383:944-57. Disponible en: Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer | NEJM

26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/tabrecta>

27. Fujino T, Suda K, Mitsudomi T. Lung Cancer with *MET* exon 14 Skipping Mutation: Genetic Feature, Current Treatments, and Future Challenges. *Lung Cancer* (Auckl). 2021;12:35-50. Published 2021 May 20. doi:10.2147/LCTT.S2693079.

28. Hong L, Zhang J, Heymach JV, and 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, Vol. 13:1–16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7890719/>

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología. Subnodo de Pulmón.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, Grupo Español de Cáncer de Pulmón, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.