

1. TÍTULO.

Informe SEOM de evaluación de Capmatinib para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) avanzado que presentan la mutación en el gen del factor de transición epitelial-mesenquimal (*METex14*) tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

Capmatinib (Tabrecta) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CNMP avanzado que presentan la mutación en el gen del factor de transición epitelial-mesenquimal (*METex14*) tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino a la dosis de 400 mg dos veces al día con o sin alimentos hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad.

El 10 de agosto de 2022, la Administración norteamericana de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó Capmatinib para pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico con presencia de la mutación en el gen *METex14* en base a los resultados del estudio GEOMETRY Mono-1 (1,2). El 22 de abril de 2022, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) adoptó una opinión positiva en la que recomendaba esta estrategia de tratamiento para pacientes con CNMP avanzado y presencia de *METex14*, con tratamiento previo de inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino. Dispone de una puntuación de 3 en la escala ESMO (v1.1) de valoración de beneficio clínico, tanto en el escenario de aprobación FDA (3) como en población pretratada (4).

En la actualidad, Capmatinib está incluido en las guías de tratamiento de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO-NCCN) (5,6), no así en la última guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (7).

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Diciembre de 2022

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón supone la primera causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. En España, representa el 12% de todas las neoplasias malignas y el 20% de la mortalidad, siendo el tabaco su principal causa

responsable (8,9).

Las alteraciones del proto-oncogén *MET* inducen crecimiento tumoral a través de un incremento en la proliferación celular, supervivencia, invasión y desarrollo de metástasis mediado por las vías de señalización *RAS-RAF* y *PI3K*. La pérdida de transcripción del exón 14 de *MET* puede deberse a mutaciones puntuales (más frecuente), inserciones o deleciones, pudiendo ser detectadas en biopsia tisular y/o biopsia líquida mediante RT-PCR y/o NGS (10,11).

El cáncer de pulmón con presencia de la mutación en el exón 14 de *MET* constituye el 3-4% del CNMP, siendo del 1-6% la presencia de amplificación de *MET*. Esta alteración molecular suele ser excluyente a la presencia de otras alteraciones genómicas potencialmente tratables con fármacos dirigidos (*EGFR*, *ALK*, *ROS-1*, *BRAF*) y predomina en pacientes con edad ≥ 70 años, CNMP con subtipo histológico de adenocarcinoma, característicamente asociado a un patrón sarcomatoide, con un 40% de presencia de enfermedad cerebral, todos ellos factores que condicionan un mal pronóstico para esta población (12,13).

El tratamiento de elección de estos pacientes en estadio localmente avanzado no candidato a tratamiento de quimiorradioterapia radical y/o metastásico viene condicionado en base a la expresión de *PD-L1*. En pacientes altos expresores (*PD-L1* $\geq 50\%$), independientemente del subtipo histológico, Pembrolizumab (14) y Atezolizumab (15) han demostrado una mayor supervivencia global (SG) en comparación con quimioterapia basada en platino, con mejor perfil de tolerancia y calidad de vida de los pacientes.

La combinación de quimioterapia e inmunoterapia (KEYNOTE 189, KEYNOTE 407, IMpower 150, IMpower 130, IMpower 131, IMpower 132, CheckMate 9LA, POSEIDON, EMPOWER-Lung 3), ha demostrado también un beneficio en tasa de respuesta (ORR), supervivencia global y un perfil de toxicidad manejable sin detrimento en la calidad de vida frente a la quimioterapia, en ambos subtipos histológicos (escamoso y adenocarcinoma), independientemente de la expresión de *PD-L1* (16-20).

Como estrategia de tratamiento dirigido, sólo Crizotinib, inhibidor de *ALK-ROS-1* y no selectivo de *MET*, ha demostrado en el estudio PROFILE 1001 (21) una ORR del 32% con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 7,3 meses en los 65 pacientes con alteración de *MET* (mutados y/o amplificados) incluidos.

Recientemente, Tepotinib obtuvo la autorización de comercialización de la EMA el 16 de febrero de 2022 para el tratamiento de pacientes adultos con CNMP avanzado que presentan la mutación en el gen del factor de transición epitelial-mesenquimal (*METex14*) tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino a la dosis de 500 mg (450 mg de principio activo) al día hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad en base a los datos del estudio VISION (22). Tepotinib demostró una ORR del 54% en

pacientes no tratados previamente (n=137) con una duración de respuesta (DoR) de 32.7 meses, siendo la respuesta del 44.2% con una duración de 11.1 meses en población previamente tratada (n=138), incluyendo actividad preliminar en pacientes con afectación cerebral. El perfil de toxicidad más frecuentemente descrito consistió en edema periférico (63%), náuseas y vómitos (24%) y los trastornos analíticos como elevación de niveles de creatinina (18%), hipoalbuminemia (16%) y elevación de lipasa (9%). La toxicidad descrita condicionó una necesidad de reducción de dosis en el 33% de los pacientes y una tasa de discontinuación permanente del 11%.

Capmatinib (Tabrecta) ha sido el primer inhibidor selectivo oral aprobado por la FDA para pacientes con CNMP portadores de la mutación en *MET*ex14, detectado mediante NGS Foundation One, a la dosis de 400 mg dos veces al día hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad en base a los resultados del estudio GEOMETRY Mono-1 (2), que a continuación analizaremos en detalle.

5. EFICACIA

El estudio de fase II GEOMETRY-Mono-1 es un ensayo clínico de fase II, abierto, multicéntrico y multicohorte, que se desarrolló para evaluar la eficacia y el perfil de seguridad de Capmatinib en pacientes con CNMP avanzado portadores de alteraciones en *MET* (mutación en exón 14 *MET* o amplificación de *MET* de acuerdo al número de copias, analizados ambos en tejido tumoral) (Figura 1).

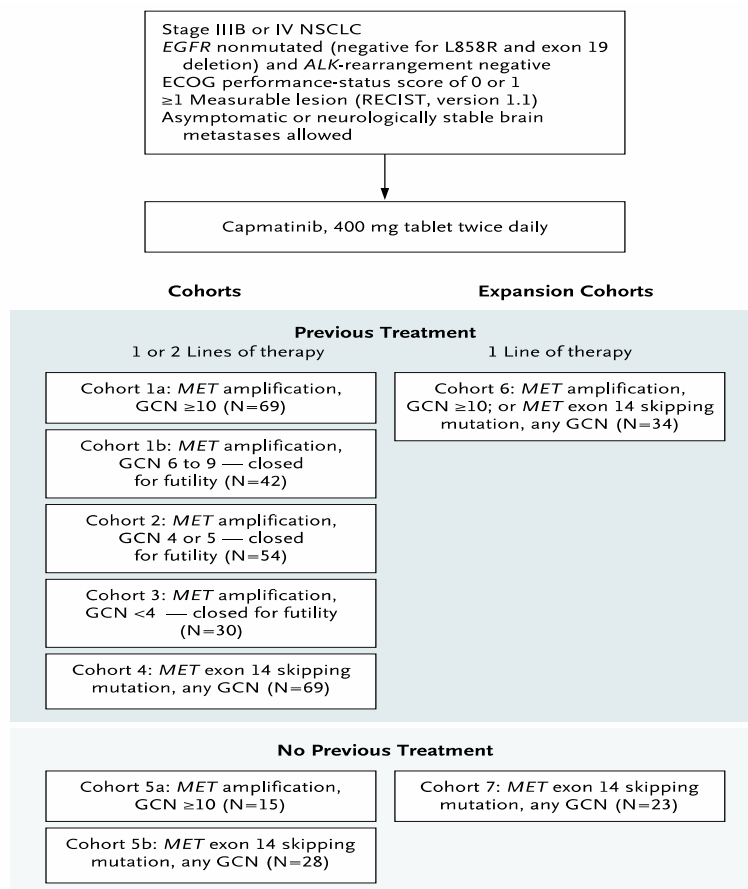


Figura 1: Diseño del estudio GEOMETRY Mono-1 (2).

Se planificó incluir en el estudio a 457 pacientes en 9 grupos diferentes, según su tratamiento previo y la alteración de *MET* (mutación y/o amplificación).

La cohorte 1 incluyó a población previamente tratada con amplificación de *MET* nº copias ≥ 10 versus 6-10 (subgrupos a y b, respectivamente). Las cohortes 2 y 3 incluyeron a pacientes pretratados con amplificación de *MET* y menor número de copias (4-6 versus <4 , cohortes 2 y 3 respectivamente). La cohorte 4 incluyó a pacientes con mutación en exón 14 de *MET* previamente tratados (2/3L). En la cohorte 5 se analizaron pacientes no tratados previamente con amplificaciones de *MET* (nº de copias ≥ 10), en cohorte 5a, y con mutaciones en exón 14 de *MET* en la cohorte 5b. El reclutamiento de la cohorte 5a fue parado de forma precoz por bajo reclutamiento.

Las cohortes 6 y 7 fueron cohortes de expansión con el objetivo de generar mayor evidencia de eficacia y/o seguridad: la cohorte 6 se puso en marcha tras cerrar las cohortes previas e incluyó población pretratada (2L) con mutación en exón 14 de *MET*, mientras la que la cohorte 7 sólo incluyó a pacientes mutados no tratados previamente en el contexto de una enmienda de protocolo.

Los pacientes de las cohortes 1 a 5 recibieron Capmatinib en condiciones de ayuno, mientras que los pacientes de las cohortes 6 y 7 recibieron Capmatinib sin restricción.

El objetivo principal del estudio fue la ORR global, medida por un comité revisor independiente al equipo investigador de acuerdo a los criterios RECIST 1.1. El objetivo secundario principal fue la duración de la respuesta (DoR) evaluada por el mismo comité independiente: otros criterios de valoración secundarios incluyeron el tiempo a la respuesta, tasa de control de enfermedad, la SLP, SG, perfil de seguridad y farmacocinética de Capmatinib.

La población del estudio incluyó pacientes ≥ 18 años, CNMP estadio IIIB ó IV confirmado histológica o citológicamente, sin presencia de la mutación de *EGFR* y/o *ALK*, y al menos una lesión medible según criterios RECIST 1.1. La alteración de *MET* fue determinada de manera central, de manera que los pacientes fueron asignados a las cohortes de tratamiento antes descritas según la presencia de mutación en exón 14 de *MET* y/o amplificación (según número de copias), así como en base al número de líneas de tratamiento recibidas. En las cohortes de pacientes con mutación en exón 14 de *MET*, se permitió incluir a pacientes con amplificaciones, pero no al contrario.

Se realizó un análisis post-hoc ciego de pacientes con mutación en exón 14 de *MET* y enfermedad cerebral por un comité de neurorradiólogos independiente, en base a las respuestas observadas en este perfil de pacientes en tratamiento. Asimismo, se realizó un análisis preplanificado exploratorio de tejido tumoral de pacientes con mutación en exón 14 de *MET* para determinar el tipo de mutación, la coexistencia con amplificación de *MET* y la correlación entre su análisis por RT-PCR y NGS (Foundation One).

Desde un punto de vista estadístico, en las cohortes 1 a 5 que incluyeron a pacientes previamente tratados, se consideró en comparación con datos históricos, que la eficacia de Capmatinib era clínicamente relevante si se obtenía una tasa de respuesta del 35% de los pacientes, aumentando al 55% en el caso de pacientes no tratados previamente. No se planeó hipótesis de eficacia para los pacientes de la cohorte 6, pacientes previamente tratados con mutación en exón 14 de *MET* o amplificación con al menos 10 copias. La hipótesis de eficacia para los pacientes de la cohorte 7 fue la misma que para los pacientes pretratados del resto de cohortes.

La eficacia se analizó para todos los pacientes incluidos en todas las cohortes que habían completado al menos 6 ciclos de tratamiento o habían discontinuado. El análisis de seguridad incluyó del mismo modo a todos los pacientes tratados desde la cohorte 1 a 7 al menos con una dosis de tratamiento.

De los 364 pacientes incluidos en el estudio en las cohortes 1-5, 97 pacientes fueron portadores de la mutación en exón 14 de *MET* y 210 pacientes tenían

amplificación. Las características de estos pacientes pueden verse en la Tabla 1, destacando que la edad mediana de los pacientes con mutación fue ligeramente mayor (71 años) versus amplificación (60-70 años), así como mayor proporción de mujeres no fumadoras en el grupo de pacientes con mutación. La cohorte 6 incluyó 34 pacientes pretratados con una línea de tratamiento, 31 de ellos portadores de mutación y 3 con amplificación de al menos 10 copias. Finalmente, la cohorte 7 incluyó 23 pacientes, todos ellos sin tratamiento previo y con mutación en exón 14 de *MET*, sin disponer de datos de eficacia en este subgrupo específico.

Characteristic	NSCLC with <i>MET</i> Exon 14 Skipping Mutation		NSCLC with <i>MET</i> Amplification				
	Cohort 4 (N=69)	Cohort 5b (N=28)	Cohort 1a (N=69)	Cohort 5a (N=15)	Cohort 1b (N=42)	Cohort 2 (N=54)	Cohort 3 (N=30)
Age							
Median (range) — yr	71 (49–90)	71 (57–86)	61 (33–76)	70 (49–86)	60 (36–76)	64 (39–84)	63 (38–78)
≥65 yr — no. (%)	55 (80)	25 (89)	28 (41)	10 (67)	13 (31)	24 (44)	14 (47)
Female sex — no. (%)	40 (58)	18 (64)	15 (22)	4 (27)	21 (50)	15 (28)	11 (37)
ECOG performance-status score — no. (%)†							
0	16 (23)	7 (25)	17 (25)	4 (27)	14 (33)	23 (43)	9 (30)
≥1	53 (77)	21 (75)	52 (75)	11 (73)	28 (67)	31 (57)	21 (70)
Smoking history — no. (%)							
Never smoked	40 (58)	18 (64)	5 (7)	2 (13)	7 (17)	11 (20)	7 (23)
Former smoking	27 (39)	9 (32)	54 (78)	8 (53)	29 (69)	34 (63)	20 (67)
Current smoking	2 (3)	1 (4)	10 (14)	5 (33)	6 (14)	9 (17)	3 (10)
Histologic findings — no. (%)							
Adenocarcinoma	53 (77)	25 (89)	57 (83)	11 (73)	35 (83)	48 (89)	22 (73)
Squamous-cell carcinoma	6 (9)	2 (7)	7 (10)	2 (13)	2 (5)	4 (7)	5 (17)
Large-cell carcinoma	1 (1)	0	2 (3)	1 (7)	1 (2)	0	1 (3)
Other	9 (13)	1 (4)	3 (4)	1 (7)	4 (10)	2 (4)	2 (7)
Brain metastases at baseline — no. (%)‡	11 (16)	3 (11)	26 (38)	7 (47)	14 (33)	18 (33)	6 (20)
No. of previous lines of antineoplastic therapy — no. (%)§							
1	51 (74)	NA	41 (59)	NA	27 (64)	28 (52)	9 (30)
2	16 (23)	NA	27 (39)	NA	15 (36)	26 (48)	21 (70)
3	2 (3)	NA	1 (1)	NA	0	0	0

Tabla 1: Características basales de la población incluida en estudio GEOMETRY-Mono 1.

Cuando se analizó la eficacia de los pacientes con CNMP y amplificación de *MET*, población no incluida en la aprobación de Capmatinib por FDA ni en la opinión positiva de la EMA, los datos más relevantes a destacar serían:

Amplificación MET (nº copias)	Tasa de respuesta (%)	Duración de respuesta (meses)	SLP (meses)
< 4 copias	7%	NR	2.7m
4-5 copias	9%	NR	2.7m
6-9 copias	12%	NR	3.6m
>= 10 copias	29% (pretratamiento)	8.3m	4.1m
	40% (sin tratamiento)	7.5m	4.2m

En relación con los datos de eficacia de los pacientes con mutación en exón 14 de *MET*, como parte de la indicación aprobada de Capmatinib, tanto en población pretratada incluida en las cohortes 4 y 6, así como los pacientes no tratados de la cohorte 5b:

Las características basales de los pacientes pretratados (n=100 pacientes) ponen de manifiesto una edad mediana de 69-71 años, población de predominio raza caucásica, sexo femenino (52.6-58%), nunca fumadores (58-61,3%), histología predominante de adenocarcinoma (76,8-80,6%), afectación cerebral en un 14,5% (cohorte 4) y 22,6% (cohorte 6) y población pretratada con quimioterapia basada en platino en más del 80% de los casos y con inmunoterapia entre el 26.1-41.9% (Tabla 2).

En los pacientes de la cohorte 5b (n=28), sin tratamiento previo, las características basales fueron muy similares, con la excepción de mayor % de mujeres (64%) y menor prevalencia de afectación del SNC (11%).

Tabla 2: Características basales de la población pretratada (cohortes 4 y 6) con mutación de *MET*ex14.

Características	Cohorte 4 (2L/3L) n=69	Cohorte 6 (2L) n=31
Edad (años), mediana (rango)	71 (49-90)	69 (49-81)
Raza, n (%)		
Caucásico	49 (71,0)	24 (77,4)
Asiático	19 (27,5)	5 (16,1)
Otros	1 (1,4)	2 (6,5)
Mujer, n (%)	40 (58,0)	16 (52,6)
Antecedentes de tabaquismo, n (%)		
Nunca ha fumado	40 (58,0)	19 (61,3)
Antiguo fumador	27 (39,1)	10 (32,3)
Fumador actual	2 (2,9)	2 (6,5)
Estado ECOG, n (%)		
0	16 (23,2)	10 (32,3)
1	52 (75,4)	21 (67,7)
2	1 (1,4)	0
Histología, n (%)		
Adenocarcinoma	53 (76,8)	25 (80,6)
Escamosa	6 (8,7)	4 (12,9)
Carcinoma de células grandes	1 (1,4)	1 (3,2)
Otros ^a	9 (13,0)	1 (3,2)
Sitio metastásico clave, n (%)		
Cerebro ^b	10 (14,5)	7 (22,6)
Hígado	16 (23,2)	ND
Hueso	41 (59,4)	ND
Adrenal	11 (15,9)	ND
Amplificación MET concurrente, n (%)		ND
<4 NCG	18 (26,1)	
4-6 NCG	15 (21,7)	
7-9 NCG	17 (24,6)	
10-12 NCG	11 (15,9)	
Falta	8 (11,6)	
Número de líneas de tratamiento previas, n (%)		
1	51 (73,9)	30 (96,8)
2	16 (23,2)	ND
3	2 (2,9)	ND
Terapias previas (cualquier línea), n (%)		
Quimioterapia con platino	61 (88,4)	25 (80,6)
IT	18 (26,1)	13 (41,9)
Quimioterapia con un solo agente	9 (13,0)	0
Terapia dirigida	3 (4,3)	2 (6,5)

En el análisis de eficacia del total de los pacientes exón 14 *MET* mutados, la ORR fue del 40,6% para pacientes de la cohorte 4 (2/3L, ayunas) y 51,6% para pacientes de la cohorte 6 (2L, no ayuno), aumentando al 68% para la población no tratada previamente. El inicio de la respuesta ocurrió dentro de los dos primeros meses de tratamiento en el 82% de los pacientes pretratados y en el 68% de los pacientes sin tratamiento previo, respectivamente. La tasa de control de enfermedad (DCR) resultó de un 82% en el global de la población pretratada frente a un 96% para los pacientes no tratados.

Como principal objetivo secundario, la DoR fue de 9.72 meses para los pacientes previamente tratados versus 12.6 meses para la población sin tratamiento previo. Por último, la mediana de SLP fue de 5.5 meses en la población global (5.4 meses en cohorte 4 y 6.9 meses en cohorte 6) versus 12.4 meses para la cohorte 5b. La SG alcanzó una mediana de 13.6 meses en los 69 pacientes de la cohorte 4 analizada, siendo no alcanzada para los pacientes de la cohorte 6 en el último análisis de datos ni reportada en el subgrupo de pacientes sin tratamiento previo (cohorte 5b).

Tabla 3: Resultados de eficacia de Capmatinib en pacientes *MET*ex14 mutados (23).

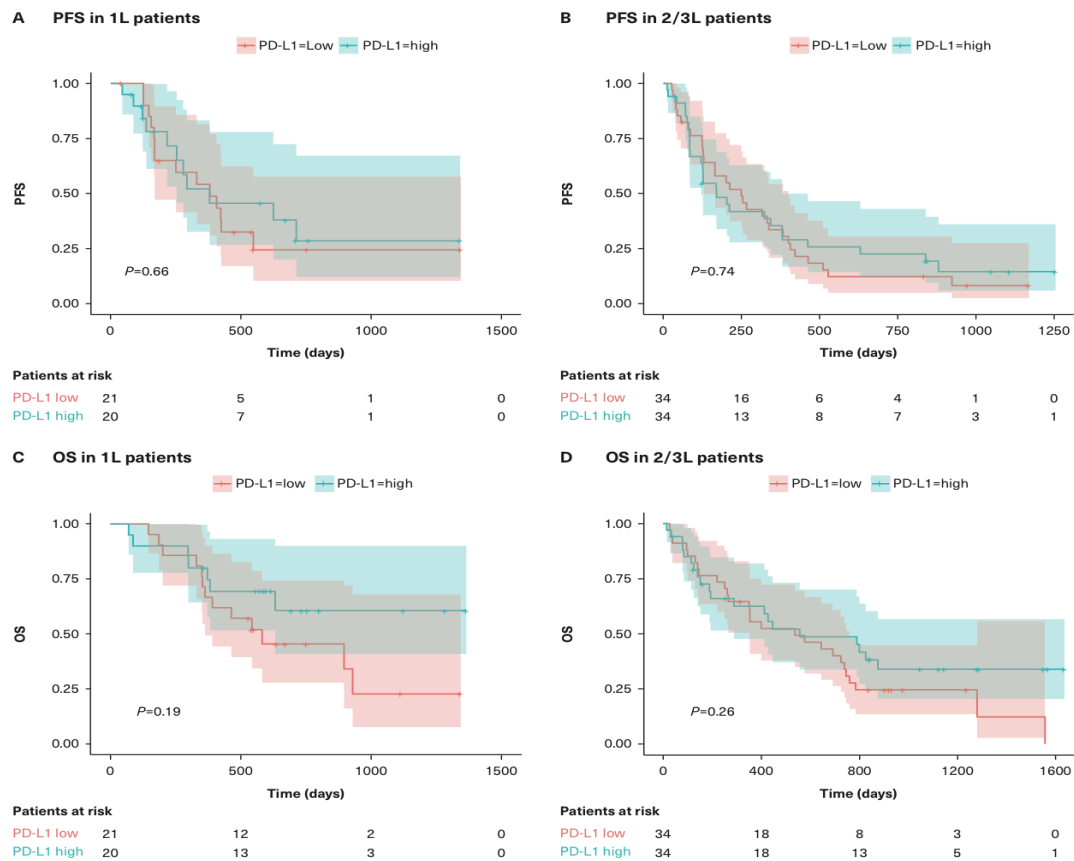
Eficacia	Cohorte 4 (n=69) Pretratados (2/3L)	Cohorte 6 (n=31) Pretratados (2L)	Cohorte 5b (n=28) No tratamiento
ORR (%)	41	51.6	68
DoR (meses)	9.72	9.72	12.6
DCR (%)	78	90	96
SLP (meses)	5.4	6.9	12.4
SG (meses)	13.6	24.2	NR

En el análisis de los 73 pacientes con tejido tumoral disponible (53 pacientes tratados previamente y 20 sin tratamiento previo), se describió una concordancia del 99% para las técnicas de detección RT-PCR vs NGS en relación con la mutación del exón 14 de *MET*, la presencia de amplificación +/- su coexistencia. La carga mutacional de todos los pacientes analizados resultó baja.

Un análisis exploratorio basado en el racional de que los pacientes con mutación en exón 14 de *MET* muestran mayor expresión de *PD-L1* y firmas de expresión génica asociadas a IFN-gamma e infiltración por células T ha sido recientemente presentado, usando muestras tumorales basales (n=109) de pacientes que recibieron Capmatinib en 2/3L (n=68) versus 1L (n=41).

No se encontró asociación entre la expresión de *PD-L1* y la ORR, SLP y SG a Capmatinib en población pretratada +/- sin tratamiento previo (Figura 2). Tampoco se observó una correlación entre los niveles de expresión de *MET* y la SLP/SG de todos los pacientes, con la excepción de la SLP de los pacientes tratados con Capmatinib en primera línea (24).

Figura 2: Asociación entre el nivel de expresión de *PD-L1* y los pacientes tratados con Capmatinib en primera y/o sucesivas líneas.



En ASCO 2021 (23) se presentó el análisis de pacientes incluidos ($n=32$) en la cohorte de expansión 7, pacientes portadores de la mutación en exón 14 de *MET* sin tratamiento previo. En concordancia a lo previamente reportado de pacientes de características similares dentro de la cohorte 5b, la edad media de la población incluida fue de 73 años, 71.9% sexo femenino, 62,5% nunca fumadoras, 90.6% adenocarcinoma y 18.9% tenían afectación del SNC basal. Se obtuvo una tasa de respuesta del 65.6% (Figura 3), una SLP de 10.8 meses y una mediana de SG no alcanzada. No se reportaron diferencias en perfil de seguridad frente a los datos previamente publicados.

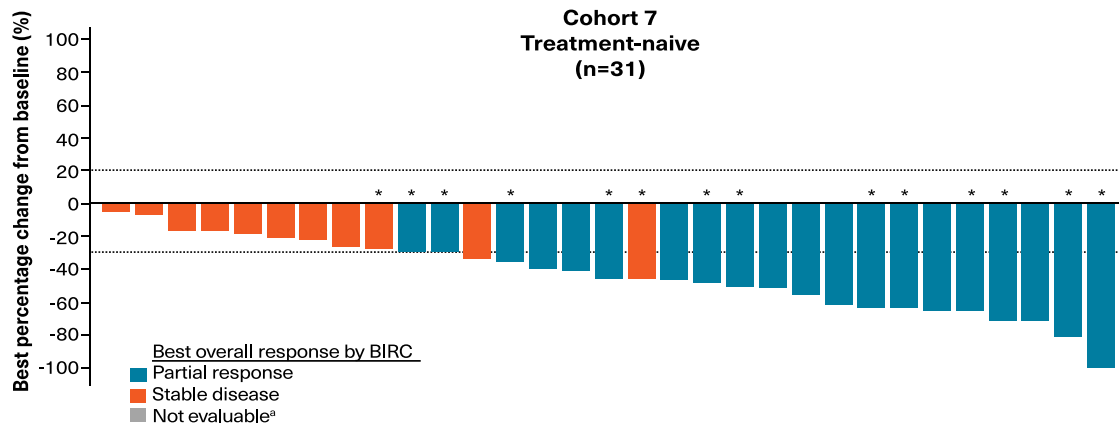


Figura 3: Tasa de Respuesta de los pacientes *METex14* no previamente tratados incluidos en la cohorte 7.

Un total de 14 pacientes con mutación en exón 14 de *MET* tenían enfermedad cerebral basal, siendo 13 de ellos evaluables para respuesta (10 de los mismos habían recibido tratamiento previo). En este pequeño subgrupo, el 54% logró una tasa de respuesta intracraneal confirmada, destacando cuatro respuestas completas. 12/13 pacientes obtuvieron control de la enfermedad. De los 7 pacientes respondedores, 3 habían recibido radioterapia holocraneal previa. El tiempo de respuesta de las lesiones intracraneales fue similar al de la afectación extracraneal.

En el estudio GEOMETRY-Mono-1, la calidad de vida fue analizada en base al cuestionario de la EORTC QLQ-C30 versión 3.0, el módulo de cáncer de pulmón del cuestionario de calidad de vida de la EORTC QLQ-LC13 versión 1.0 y el EuroQoL 5-Dimensions 5-Levels (EQ-5D-5L). El cumplimiento de los tres se mantuvo en más del 70% durante todo el estudio en el total de 65 pacientes pretratados. Se observó de forma generalizada una tendencia a la mejoría del tratamiento con Capmatinib y los síntomas respiratorios (tos, dolor torácico y disnea) (Figura 4), así como de forma global en la calidad de vida.

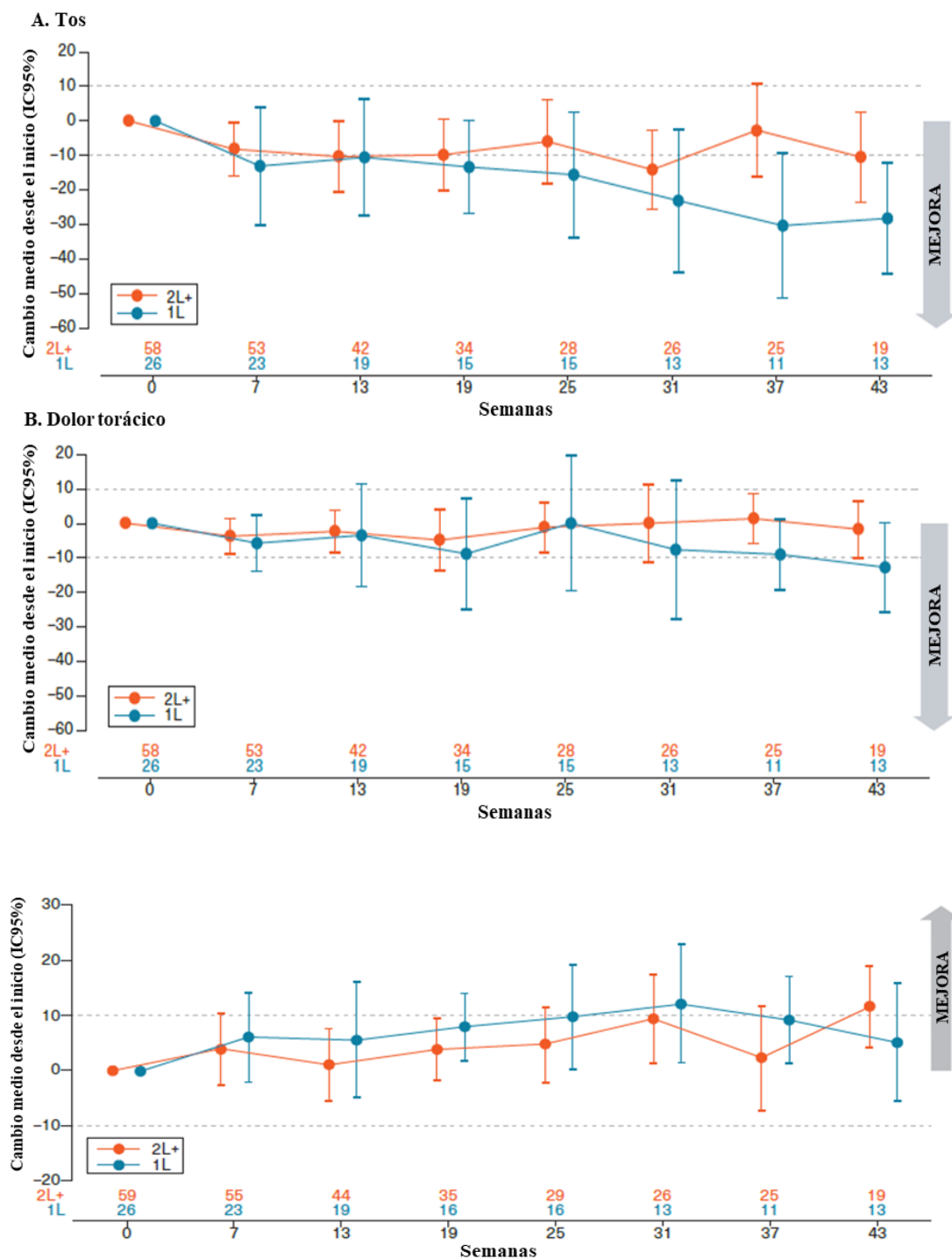


Figura 4: Evaluación de los síntomas respiratorios (tos, dolor torácico y disnea) según la escala QLQ-LC13.

Capmatinib demostró beneficio en los parámetros de eficacia (ORR, DoR y SLP) independientemente del tratamiento previo con inmunoterapia (Tabla 4). Se analizó la eficacia en los pacientes de las cohortes 4 (n=68) y 6 (n=32), previamente tratados con inmunoterapia (n=32, 17 de los cuales recibió esta opción de tratamiento como primera línea y 15 como segunda y tercera líneas), y de los pacientes sin inmunoterapia previa (n=68). Las características de la población incluida en ambos subgrupos fue similar: mediana de 70 años, sexo femenino 56% y nunca fumadoras 59%. El perfil de toxicidad fue similar, con un aumento de la necesidad de ajuste de dosis (40.6% versus 27.9%) y de la tasa de discontinuación de tratamiento (25% versus 13.2%) en los pacientes pretratados con inmunoterapia.

	Patients With Prior IO N = 32		Patients Without Prior IO N = 68	
	BIRC	Investigator	BIRC	Investigator
Best Overall response, n (%)				
Complete Response (CR)	0	0	0	1 (1.5)
Partial Response	20 (62.5)	17 (53.1)	23 (33.8)	25 (36.8)
Stable Disease	7 (21.9)	8 (25.0)	30 (44.1)	27 (39.7)
Non-CR/Non-PD	1 (3.1)	2 (6.3)	1 (1.5)	1 (1.5)
Progressive Disease (PD)	1 (3.1)	3 (9.4)	5 (7.4)	4 (5.9)
Not evaluable ^a	3 (9.4)	2 (6.3)	9 (13.2)	10 (14.7)
Overall response rate, % (95% CI)	62.5 (43.7,78.9)	53.1 (34.7,70.9)	33.8 (22.8,46.3)	38.2 (26.7,50.8)
Disease control rate, % (95% CI)	87.5 (71.0,96.5)	84.4 (67.2,94.7)	79.4 (67.9,88.3)	79.4 (67.9,88.3)
Responders, n (%) ^b				
With event (progression/death)	14 (70.0)	12 (70.6)	17 (73.9)	20 (76.9)
Without event	6 (30.0)	5 (29.4)	6 (26.1)	5 (19.2)
Median duration of response, months (95% CI) ^b	9.95 ^c (5.55, 19.52)	11.20 ^c (4.34, 21.65)	6.93 (4.17, 11.14)	7.16 (4.17, 10.87)
Patients with DOR ≥ 6 months, n (%) ^b	12 (60.0)	9 (52.9)	12 (52.2)	15 (57.7)
Patients with DOR ≥ 12 months, n (%) ^b	5 (25.0)	5 (29.4)	5 (21.7)	5 (19.2)
PFS events, n (%)	24 (75.0)	23 (71.9)	54 (79.4)	56 (82.4)
Median PFS, months (95% CI)	8.34 ^c (4.17, 12.58)	6.90 (4.70, 19.81)	5.39 (4.17, 6.93)	5.42 (4.17, 7.39)

Tabla 4: Parámetros de eficacia de Capmatinib según tratamiento previo o no con inmunoterapia (25).

6. SEGURIDAD

Se disponen de datos del perfil de seguridad de la totalidad de pacientes incluidos en el estudio GEOMETRY Mono-1. De los 373 pacientes analizados, el 98,4% experimentaron un evento adverso de cualquier grado, resultando los más frecuentemente descritos el edema periférico, las náuseas y los vómitos (Tabla 5). En 190 pacientes (50,9%), la toxicidad fue de grado 3 ó mayor, siendo sólo en un 13,1% relacionada directamente con el tratamiento. El 16,1% de los pacientes tuvo que interrumpir el tratamiento por evento adverso severo relacionado y sólo se describieron cuatro muertes directamente relacionadas (1,1%): paro cardíaco, hepatitis, neumonía organizativa y neumonitis. No se describieron diferencias en el perfil de toxicidad de acuerdo a la toma de tratamiento con/sin ayuno y/o a la exposición previa a inmunoterapia.

Evento	Todos los pacientes (n=373)	
	Todos los grados	Grado 3/4
Cualquier evento, n (%)	367 (98,4)	256 (68,6)
Eventos más frecuentes, n (%)		
Edema periférico	202 (54,2)	36 (9,7)
Náuseas	168 (45,0)	9 (2,4)
Vómitos	105 (28,2)	9 (2,4)
Aumento de la creatinina en sangre	99 (26,5)	0
Disnea	87 (23,3)	25 (6,7)
Fatiga	83 (22,3)	16 (4,3)
Disminución del apetito	79 (21,2)	4 (1,1)

Tabla 5: Eventos adversos ($\geq 20\%$) en la totalidad de pacientes tratados con Capmatinib en el estudio GEOMETRY Mono-1.

Recientemente (26) se ha descrito la cronología de aparición de los efectos secundarios relacionados severos y del tiempo hasta su resolución con tratamiento específico, resultando la toxicidad más aguda la digestiva (náuseas, vómitos y diarrea) seguido de edema periférico (Figura 5), con un tiempo medio a la resolución de 0.49 y 0.18 meses, respectivamente.

TRAE, Grade ≥ 3

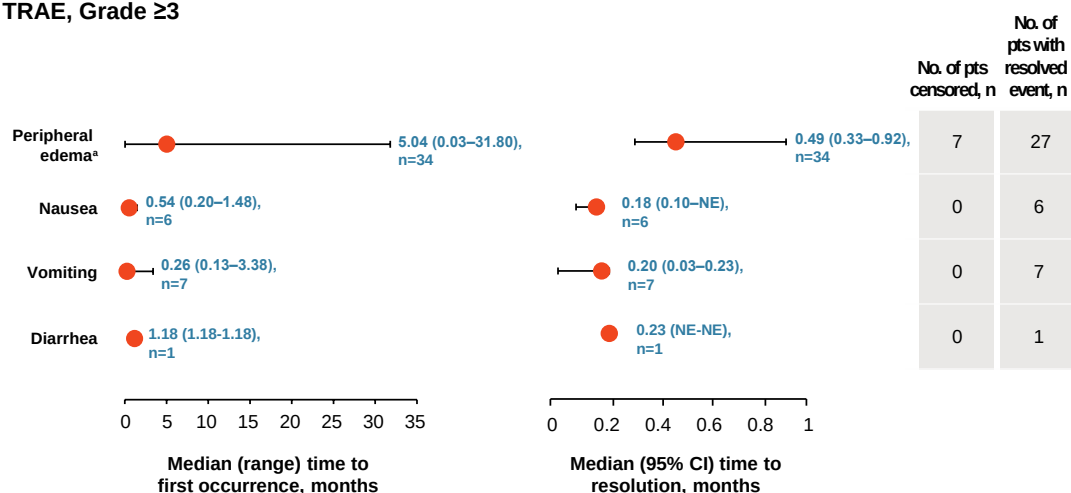


Figura 5: Cronología de aparición y tiempo hasta la resolución de toxicidad grado ≥ 3 secundaria a Capmatinib.

El estudio retrospectivo RECAP (27) incluyó a 81 pacientes tratados con Capmatinib (primera línea y sucesivas) portadores de la mutación en exón 14 de *MET* dentro del programa de acceso temprano al fármaco entre marzo de 2019 y diciembre de 2021 en Austria, Eslovenia, Francia, Israel, Países Bajos, Suecia y Suiza. Las características de la población incluida mostraron una mediana de edad de 77 años, el 56% eran mujeres, el 86% tenía adenocarcinoma estadio IV con un 27% de presencia de enfermedad cerebral basal.

Los resultados obtenidos fueron una ORR del 58% para la totalidad de pacientes, siendo del 68% para los no previamente tratados versus 50% pretratados. La mediana de SLP y SG fue de 9,5 meses y 18,2 meses, respectivamente. En los pacientes con enfermedad cerebral medible (n=11), la tasa de respuesta intracraneal fue del 46%.

El perfil de toxicidad fue manejable: los eventos adversos mayores o iguales de grado 3 incluyeron edema periférico (13%), elevación de creatinina (4%) y elevación de las enzimas hepáticas (3%). La principal hipótesis de la elevación reversible de creatinina fue probablemente la inhibición de los transportadores renales *MATE1* y *MATE2-K*.

Se ha reportado igualmente la experiencia de manejo de toxicidad (sobre todo en relación con los efectos adversos más frecuentes: edema periférico y náuseas/vómitos) de los pacientes incluidos en el estudio GEOMETRY Mono-1 de los centros MGH (Massachusetts General Hospital) y/o Ronald Reagan UCLA Medical Center (28), con recomendaciones específicas de medidas de soporte en este contexto según el grado de toxicidad (Figura 6).

	CTCAE v4.03 definition	Capmatinib dose modification	CTCAE v4.03 definition		Capmatinib dose modification
			Nausea	Vomiting	
Grade 1	5%-10% interlimb discrepancy in volume or circumference at point of greatest visible difference; swelling or obscuration of anatomic architecture on close inspection	Maintain dose level	Grade 1: Loss of appetite without alteration in eating habits	1-2 episodes (separated by 5 min) in 24 h	Maintain capmatinib dose
Grade 2	>10%-30% interlimb discrepancy in volume or circumference at point of greatest visible difference; readily apparent obscuration of anatomic architecture; obliteration of skin folds; readily apparent deviation from normal anatomic contour; limiting instrumental ADL	Maintain dose level. If intolerable, consider withholding capmatinib until improved, then resuming capmatinib at a reduced dose	Grade 2: Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration, or malnutrition	3-5 episodes (separated by 5 min) in 24 h	Maintain dose level. If intolerable, consider withholding capmatinib until improved, then resuming capmatinib at a reduced dose
Grade 3	>30% interlimb discrepancy in volume; gross deviation from normal anatomic contour; limiting self-care ADL	Withhold capmatinib until improved, then resume capmatinib at a reduced dose	Grade 3: Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	≥6 episodes (separated by 5 min) in 24 h; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	Withhold capmatinib until improved, then resume capmatinib at a reduced dose
			Grade 4 : NA	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Permanently discontinue capmatinib

Figura 6: Manejo de dosis según grado de toxicidad por edema periférico y náusea/vómitos.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO

Capmatinib (Tabrecta) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CNMP avanzado que presentan la mutación en el gen del factor de transición epitelial-mesenquimal (*METex14*) tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino a la dosis de 400 mg dos veces al día con o sin alimentos hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad.

El 10 de agosto de 2022, la Administración norteamericana de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó Capmatinib para pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico con presencia de la mutación en el gen *METex14* en base a los resultados del estudio GEOMETRY Mono-1 (1,2). El 22 de abril de 2022, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) adoptó una opinión positiva en la que recomendaba esta estrategia de tratamiento para pacientes con CNMP avanzado y presencia de *METex14*, con tratamiento previo de inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino. Dispone de una puntuación de 3 en la escala ESMO (v1.1) de valoración de beneficio clínico, tanto en el escenario de aprobación FDA (3) como en población pretratada (4).

8. DISCUSIÓN

Capmatinib representa una nueva opción de tratamiento para pacientes con cáncer de pulmón avanzado que presentan mutación en el exón 14 de *MET* en progresión a tratamiento con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino, población que representa sólo el 3-4% del CNMP y que tiene múltiples características de mal pronóstico (edad de presentación avanzada, histología predominante de adenocarcinoma con diferenciación sarcomatoide y mala respuesta a la inmunoterapia +/- quimioterapia), con tasas muy pobres de respuesta (10,7%) y SLP (1,9 meses) en este contexto (29).

En el estudio GEOMETRY Mono-1, Capmatinib aportó una ORR del 40.6%, una duración de la misma de 9.72 meses y una SLP de 5.5 meses en población pretratada, incluyendo a pacientes con enfermedad cerebral asintomática y/o previamente tratada y estable, con un perfil de seguridad aceptable y con beneficio en la calidad de vida. Los datos preliminares de SG ofrecen una supervivencia entre 13.6-24.2 meses en este contexto.

Dos opciones de tratamiento dirigido están actualmente aprobadas por FDA y/o EMA en este escenario.

Tepotinib está aprobado desde el 03 de febrero de 2021 por la FDA y desde el 18 de febrero de 2022 por la EMA para pacientes con CNMP portadores de la mutación en *MET*ex14, con una tasa de respuesta del 44.2%, una duración de respuesta de 11.1 meses y una SLP de 11 meses en población pretratada, incluyendo a pacientes con enfermedad cerebral asintomática y/o previamente tratada y estable, con un perfil de seguridad aceptable y sin detrimento en la calidad de vida, independientemente de la detección de la mutación del exón 14 de *MET* en biopsia tisular y/o biopsia líquida. Los datos preliminares de SG ofrecen una supervivencia entre 19.9-22.3 meses en este contexto, aumentando a 15.1-29.7 meses para los pacientes sin tratamiento previo. No dispone en la actualidad de precio de reembolso en España.

Crizotinib, fármaco comercializado y aprobado en España para la primera línea de pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico, portadores de *ALK* y/o *ROS-1*, dispone de datos de eficacia en pacientes pretratados portadores de alteraciones de *MET* (no sólo mutación en exón14) del 32% y una SLP de 7,3 meses, aunque tampoco se dispone de precio de reembolso para esta indicación en nuestro país.

Dada la ausencia de estudios randomizados comparativos, tanto en el contexto de la primera línea como en población pretratada, los datos de Capmatinib en el estudio GEOMETRY Mono-1 y la ausencia de alternativas terapéuticas aprobadas en España, avalan la propuesta de indicación de Capmatinib en monoterapia para el tratamiento de pacientes con CNMP avanzado que presentan la mutación en el exón 14 de *MET*, tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-tepotinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>.
2. Wolf J, Seto T, Han J-Y, et al. Capmatinib in *MET* exon 14-mutated or *MET*-amplified NSCLC. N Engl J Med 2020; 383: 944-957.
3. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-234-1>.
4. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-233-1>.
5. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29(Suppl 4): iv192-iv237 (updated 2020).
6. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/nscl.pdf.
7. Majem M, Juan O, Insa A, et al. SEOM clinical guidelines

- for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019; 21: 3-17.
8. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63(1):11-30.
 9. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic proceedings* 2019; 94(8):1623-40.
 10. Cortot AB, Kherrouche Z, Descarpentries C, et al. Exon 14 deleted *MET* receptor as a new biomarker and target in cancers. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(5): djw262.
 11. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of *MET* via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to *MET* inhibitors. *Cancer Discov* 2015; 5: 850-9.
 12. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. *MET* exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent *MET* genomic amplification and *c-Met* overexpression. *J Clin Oncol* 2016; 34: 721-30.
 13. Tong JH, Yeung SF, Chan AW, et al. *MET* amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 3048-56.
 14. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for *PD-L1*-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-1833.
 15. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of *PD-L1*-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 383(14):1328-1339.
 16. Sezer A, Kilickap S, Gumus M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with *PD-L1* of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021; 397:592-604.
 17. Tun AM, Thein KZ, Thein WL, et al. Checkpoint inhibitors plus chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Future Sci.OA* 2019; 5(9): FSO421.
 18. Paz Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 22(2): 198-211.
 19. Johnson ML, Cho BC, Luft A, et al. Durvalumab ± Tremelimumab + Chemotherapy as First-Line Treatment for mNSCLC: Results from the Phase 3 POSEIDON Study. *IASLC* 2021 (PL02.01).
 20. Gogishvili M, Melkedze T, Makharadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in NSCLC: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med* 2022 Aug 25.
 21. Drilon A, Clark JW, Weiss J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a *MET* exon 14 alteration. *Nat Med* 2020; 26: 47-51.
 22. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in NSCLC with *MET* exon 14

- skipping mutations. N Engl J Med 2020; 383: 931-943.
23. Wolf J, Garon EB, Groen JM, et al. Capmatinib in *MET* exon 14-mutated, advanced NSCLC: updated results from the GEOMETRY mono-1 study. ASCO 2021 (Poster 9020).
 24. Wolf J, Groen JM, Tan DS, et al. Response to capmatinib in patients with advanced NSCLC and *MET* exon 14 skipping mutation: Whole transcriptome analysis from the phase 2 GEOMETRY Mono-1 trial. ESMO 2022 (986P).
 25. Vansteenkiste J, Smit EF, Groen JM, et al. Capmatinib in patients with *MET*ex14-mutated advanced NSCLC who received prior immunotherapy: results from the phase 2 GEOMETRY Mono-1 study. ESMO 2020 (1285P).
 26. Heist RS, Garon EB, Groen JM, et al. Capmatinib safety update in *MET* dysregulated NSCLC from the GEOMETRY mono-1 trial. ESMO 2021 (1256P).
 27. Illini O, Fabikan H, Swaldutz A, et al. Real-world experience with capmatinib in *MET* exon 14-mutated NSCLC (RECAP): a retrospective analysis from an early Access program. Ther Adv Med Oncol 2022; 14: 17588359221103206.
 28. Goodwin K, Ledezma B, Heist R, et al. Management of selected adverse events with capmatinib: institutional experiences from the GEOMETRY mono-1 trial. IASLC 2020 (122P).
 29. 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.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales, como consultor y recibido soporte de viaje y estancia para la asistencia de reuniones científicas por parte de Roche, Merck Serono, Pfizer, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, MSD Oncology, Janssen, Sanofi, GlaxoSmithkline, Takeda y Eli Lilly.