

Informativa farmaco: Tepmetko (tepotinib) – NSCLC METex14

Data di redazione: 23.03.2023

Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori
Nome commerciale *	Tepmetko
Principio attivo *	tepotinib
Indicazione oggetto di valutazione *	In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, con alterazioni genetiche associate a skipping dell'esone 14 (METex14) del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale, che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino.
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova entità terapeutica
Determina (n./data) e GU (n./data) *	Determina n. 96/2023 GU Serie Generale n.48 del 25-02-2023
Ditta produttrice	Merck Europe B.V.
ATC e descrizione	L01EX21 – antineoplastici e immunomodulatori – altri inibitori di proteina chinasi
Formulazione	Compresse
Dosaggio	225 mg
Posologia	Da RCP e Registro AIFA La dose raccomandata: 450 mg/die Il trattamento deve essere continuato finché si osserva un beneficio clinico.
Meccanismo di azione	Tepotinib è un inibitore reversibile di MET di tipo I competitivo per l'ATP. Tepotinib ha dimostrato una marcata attività antitumorale in tumori con attivazione dell'oncogene MET, quali alterazioni associate a skipping di METex14. Tepotinib blocca la fosforilazione di MET e le vie di segnalazione a valle MET-dipendenti, come la via della fosfatidilinositolo 3-chinasi/protein-chinasi B (PI3K/Akt) e la via delle proteine chinasi attivate dai mitogeni/chinasi regolate da segnali extracellulari (MAPK/ERK), in modo dose-dipendente. <i>Visto RCP</i>
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *	No
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *	No
Farmaco orfano	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità *	H
Classificazione ai fini della fornitura *	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo (RNRL).
Nota AIFA *	No

PT/PHT *	No
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	225 mg - 60 cpr - € 9.418,86.
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate.
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità) *	<p>Si</p> <p>Criteri di eleggibilità</p> <ul style="list-style-type: none"> • età ≥ 18 anni; • diagnosi di NSCLC localmente avanzato o metastatico • presenza di alterazioni associate a skipping di METex14 confermata mediante un metodo di analisi validato (NGS o PCR) su biopsia liquida o biopsia tissutale; • paziente in progressione di malattia dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino; • Linea di terapia per la malattia avanzata ≥ 2; • ECOG PS 0-2 <p>Criteri di esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> • sede di metastasi solo encefalo; • metastasi cerebrali sintomatiche o stabili con terapia con steroidi; • presenza di alterazioni EGFR e/o ALK; • precedente trattamento con MET inibitore • polmonite da precedente trattamento chemio-radioterapico \geq grado 2 non risolta • compromissione renale severa (Clearance Creatinina < 30 ml/min) • compromissione epatica severa (Grave o Child-Pugh C) <p>Altro: Richiesta Farmaco (RF) = 1 ciclo (30 giorni); RIV obbligatoria ogni 3 cicli</p>
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	No
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *	<p>Altri farmaci per NSCLC avanzati:</p> <p>Hub+Spoke con Piano di Cura per i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - immunoterapia (pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, durvalumab, ipilimumab); - target therapy anti-RET (selpercatinib, pralsetinib) - anti-ALK (alectinib, ceritinib, crozotinib, brigatinib, lorlatinib) - anti-ROS1 (entrectinib, crizotinib) - nintedanib <p>Hub+Spoke:</p> <ul style="list-style-type: none"> - anti-EGFR: osimertinib e afatinib; per gefitinib ed erlotinib Centri formalmente non individuati <p>Elenco Centri – Decreto n.</p>
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	Si, la Rete dei centri per farmaci oncologici (Decreto n. 37 del 28.03.2017)
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	No
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	<p>Si</p> <p>Raccomandazione n. 26 (Decreto n. 68 del 8 luglio 2019) - Pembrolizumab - Tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) - prima linea</p>

	<p>Raccomandazione n. 27 (Decreto n. 69 del 8 luglio 2019) - Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Nintedanib - Tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) - linee successive alla prima</p> <p>Necessitano di aggiornamento (place in therapy e costi).</p>																																																																															
<p>Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?</p>	<p>No</p>																																																																															
<p>Sintesi degli studi registrativi</p>	<p>Efficacia L'efficacia di tepotinib è stata valutata nel corso dello studio VISION (NCT02864992) di fase II, multicorte a braccio singolo, in aperto condotto in pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico (qualunque linea di trattamento), con alterazioni di MET, indagate su biopsia liquida o tissutale. I pazienti sono stati suddivisi nelle seguenti coorti: -coorte A: pazienti con confermato skipping METex14 -coorte B: alterazione MET (senza conferma skipping METex14) -coorte C: pazienti della coorte A per analisi confermatorie</p> <p>Risultati riferiti a pazienti con skipping METex14 (coorti A+C):</p> <table border="1" data-bbox="582 817 1428 1232"> <thead> <tr> <th>Analysis description</th> <th colspan="3">Primary Analysis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Analysis population and time point description</td> <td colspan="3">Cohort A, ITT: N=152, thereof 69 1L and 83 2L+ patients Cohort C, Safety analysis set (SAF) (first dose before 01 November 2020): N=123, thereof 68 1L and 55 2L+ patients</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Descriptive statistics and estimate variability</td> <td>Treatment group</td> <td colspan="2">Cohort A + C SAF-01 Nov 2020 (METex14)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Overall</td> <td>1L</td> <td>2L+</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Number of subjects</td> <td>275</td> <td>137</td> <td>138</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td colspan="2">Primary Endpoint</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ORR n (%)</td> <td>135 (49.1)</td> <td>74 (54.0)</td> <td>61 (44.2)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>[95% CI]</td> <td>[43.0, 55.2]</td> <td>[45.3, 62.6]</td> <td>[35.8, 52.9]</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td colspan="2">Secondary Endpoints</td> </tr> <tr> <td></td> <td>mDOR (months) by IRC</td> <td>13.8</td> <td>32.7</td> <td>11.1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Median [95% CI]</td> <td>[9.9, 19.4]</td> <td>[9.0, NE]</td> <td>[8.4, 18.5]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>mPFS (months) by IRC</td> <td>10.8</td> <td>10.4</td> <td>11.0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Median [95% CI]</td> <td>[8.5, 12.4]</td> <td>[8.4, 15.3]</td> <td>[8.2, 12.4]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Patients with event n (%)</td> <td>131 (47.6)</td> <td>60 (43.8)</td> <td>71 (51.4)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>mOS (months)</td> <td>19.7</td> <td>17.6</td> <td>19.9</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Median, [95% CI]</td> <td>[15.6, 22.1]</td> <td>[13.4, 29.7]</td> <td>[15.8, 22.3]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Patients with event n (%)</td> <td>119 (43.3)</td> <td>60 (43.8)</td> <td>59 (42.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tratto da <i>EPAR Procedure No. EMEA/H/C/005524/0000</i></p> <p>Sicurezza La durata mediana del trattamento è stata di 6,67 mesi (intervallo: 0,03-50,60 mesi). Gli eventi avversi di grado ≥ 3 si sono verificati nel 60%, fra i più frequenti: edema periferico (10%), ipoalbuminemia (6%), versamento pleurico (4%), pneumonia (4%), aumento alanina aminotrasferasi (3%).</p> <p><i>NEJM 2020;383:931-43</i> <i>EPAR Procedure No. EMEA/H/C/005524/0000</i></p>	Analysis description	Primary Analysis			Analysis population and time point description	Cohort A, ITT: N=152, thereof 69 1L and 83 2L+ patients Cohort C, Safety analysis set (SAF) (first dose before 01 November 2020): N=123, thereof 68 1L and 55 2L+ patients			Descriptive statistics and estimate variability	Treatment group	Cohort A + C SAF-01 Nov 2020 (METex14)			Overall	1L	2L+		Number of subjects	275	137	138			Primary Endpoint			ORR n (%)	135 (49.1)	74 (54.0)	61 (44.2)		[95% CI]	[43.0, 55.2]	[45.3, 62.6]	[35.8, 52.9]			Secondary Endpoints			mDOR (months) by IRC	13.8	32.7	11.1		Median [95% CI]	[9.9, 19.4]	[9.0, NE]	[8.4, 18.5]		mPFS (months) by IRC	10.8	10.4	11.0		Median [95% CI]	[8.5, 12.4]	[8.4, 15.3]	[8.2, 12.4]		Patients with event n (%)	131 (47.6)	60 (43.8)	71 (51.4)		mOS (months)	19.7	17.6	19.9		Median, [95% CI]	[15.6, 22.1]	[13.4, 29.7]	[15.8, 22.3]		Patients with event n (%)	119 (43.3)	60 (43.8)	59 (42.8)
Analysis description	Primary Analysis																																																																															
Analysis population and time point description	Cohort A, ITT: N=152, thereof 69 1L and 83 2L+ patients Cohort C, Safety analysis set (SAF) (first dose before 01 November 2020): N=123, thereof 68 1L and 55 2L+ patients																																																																															
Descriptive statistics and estimate variability	Treatment group	Cohort A + C SAF-01 Nov 2020 (METex14)																																																																														
		Overall	1L	2L+																																																																												
	Number of subjects	275	137	138																																																																												
		Primary Endpoint																																																																														
	ORR n (%)	135 (49.1)	74 (54.0)	61 (44.2)																																																																												
	[95% CI]	[43.0, 55.2]	[45.3, 62.6]	[35.8, 52.9]																																																																												
		Secondary Endpoints																																																																														
	mDOR (months) by IRC	13.8	32.7	11.1																																																																												
	Median [95% CI]	[9.9, 19.4]	[9.0, NE]	[8.4, 18.5]																																																																												
	mPFS (months) by IRC	10.8	10.4	11.0																																																																												
	Median [95% CI]	[8.5, 12.4]	[8.4, 15.3]	[8.2, 12.4]																																																																												
	Patients with event n (%)	131 (47.6)	60 (43.8)	71 (51.4)																																																																												
	mOS (months)	19.7	17.6	19.9																																																																												
	Median, [95% CI]	[15.6, 22.1]	[13.4, 29.7]	[15.8, 22.3]																																																																												
	Patients with event n (%)	119 (43.3)	60 (43.8)	59 (42.8)																																																																												
<p>Principali comparatori</p>	<p>/</p>																																																																															
<p>Place in therapy considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</p>	<p>Tepotinib è il primo farmaco per NSCLC avanzato con presenza di alterazioni associate a skipping di METex14 a seguito di almeno una precedente immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino per malattia in stadio avanzato.</p> <p>Attualmente, la ricerca di questa alterazione METex14 è già a regime. Prima della rimborsabilità di tepotinib, i pazienti venivano sottoposti a chemioterapia e/o immunoterapia; tepotinib poteva essere utilizzato nell'ambito di uso compassionevole/trial clinico; altra opzione utilizzata in studi/uso compassionevole è capmatinib, farmaco non ancora arrivato sul mercato, ma atteso diventare futuro competitor di tepotinib.</p> <p>[Sentito clinico esperto CRAO]</p>																																																																															



<p>Stima dei pazienti in Regione Veneto</p> <p><i>Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</i></p>	<p>Stima pazienti teorica</p> <p>Tenuto conto dell'epidemiologia regionale, applicando il modello già adottato nelle Raccomandazioni n. 26 e 27 del 2019, si stima che:</p> <ul style="list-style-type: none"> -pazienti trattati in I linea metastatica: 1.467 (incidenza aggiornata 2021 Registro Tumori Veneto); -progressione a II linea metastatica (70%) n=1.028 -pazienti con alterazioni MET [visto EPAR EMA e NEJM 2020;383:931-43] (3-4%) n= 41 (pazienti potenzialmente eleggibili/anno). <p>Stima tramite dati reali</p> <p>Considerando che oggi possa essere a regime l'utilizzo dell'immunoterapia in prima linea, è stato verificato che i pazienti che hanno ricevuto almeno una immunoterapia negli ultimi 3 anni sono 1.515 (visto Registro AIFA, estrazione febbraio 2023). Considerando attrition rate e prevalenza della mutazione in oggetto come da modello sopra, ricaviamo 42 pazienti potenzialmente eleggibili al nuovo farmaco.</p> <p>Considerando che la rilevazione della mutazione possa non essere a regime per tutti, o comunque possa non essere effettuabile per insufficienza di materiale, si stima che saranno candidati al nuovo farmaco circa il 90% dei pazienti potenzialmente eleggibili, ovvero circa 35 pazienti/anno.</p> <p>[Sentito clinico esperto CRAO]</p>
<p><i>Indicazioni della CTRF</i></p>	
<p>ND</p>	