

Informativa farmaco: Tabrecta (capmatinib) – NSCLC METex14

Data di redazione: 19.05.2023

Nome commerciale	Tabrecta
Principio attivo	capmatinib
Indicazione oggetto di valutazione	Monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, che presenta alterazioni genetiche associate al salto (skipping) dell'esone 14 del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale (METex14) e che richiede una terapia sistemica a seguito di un 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. 281/2023 GU Serie Generale n.101 del 02-05-2023
Ditta produttrice	Novartis
ATC e descrizione	L01EX17– antineoplastici e immunomodulatori – altri inibitori di proteina chinasi
Formulazione	Compressa rivestita con film
Dosaggio	150, 200 mg
Posologia	400 mg bid, fino a che ci sia beneficio clinico <i>Visti RCP e Registro AIFA</i>
Meccanismo di azione	Capmatinib è un inibitore del recettore della tirosina chinasi MET. Capmatinib inibisce la fosforilazione di MET (sia l'autofosforilazione che la fosforilazione innescata dal ligando del fattore di crescita degli epatociti [Hepatocyte Growth Factor/HGF]), la fosforilazione, a valle, delle proteine di segnalazione mediata da MET, nonché la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule cancerose MET-dipendenti. <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)	150 mg, 120 cpr - € 8.000,00 200 mg, 120 cpr - € 8.000,00 150 mg, 60 cpr - € 4.000,00 200 mg, 60 cpr - € 4.000,00
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate.

<p>Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)</p>	<p style="text-align: center;">Sì</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"> • paziente con metastasi cerebrali sintomatiche, neurologicamente instabili o che hanno richiesto dosi crescenti di steroidi nelle 2 settimane precedenti e/o meningite carcinomatosa; • presenza di alterazioni EGFR e/o ALK; • precedente trattamento con MET inibitore • polmonite da precedente trattamento chemio-radioterapico \geq grado 2 non risolta <p>Altro: Richiesta Farmaco (RF) = 1 ciclo (30 giorni); RIV obbligatoria ogni 3 cicli</p>
<p>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)</p>	<p style="text-align: center;">No</p>
<p>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione</p>	<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, crizotinib, brigatinib, lorlatinib) -anti-ROS1 (entrectinib, crizotinib) - inibitore di MET (tepotinib) <p>Hub+Spoke:</p> <ul style="list-style-type: none"> - anti-EGFR: osimertinib e afatinib; per gefitinib ed erlotinib Centri formalmente non individuati <p><i>Elenco Centri – Decreto n.44 del 03.05.2023</i></p>
<p>È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</p>	<p>Sì, la Rete dei centri per farmaci oncologici (Decreto n. 37 del 28.03.2017)</p>
<p>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</p>	<p style="text-align: center;">No</p>
<p>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?</p>	<p style="text-align: center;">Sì</p> <p>Documenti superati:</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>Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?</p>	<p style="text-align: center;">No</p>

Sintesi degli studi registrativi

Efficacia

L'efficacia di capmatinib è stata valutata nel corso dello studio GEOMETRY mono-1 (NCT02414139) 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.

I pazienti sono stati divisi in coorti sulla base dello stato MET e delle precedenti linee di terapia. Nelle coorti di pazienti con una mutazione di skipping dell'esone 14 MET, l'arruolamento è stato consentito indipendentemente dall'amplificazione MET concomitante; tuttavia, nelle coorti di pazienti con amplificazione MET non è stata consentita alcuna mutazione concomitante per saltare l'esone 14 di MET. Endpoint primario era la ORR determinata da revisore indipendente in cieco.

Principali risultati

I risultati di interesse sono quelli relativi alle coorti di pazienti che hanno ricevuto il farmaco in linee successive alla prima.

- Ipotesi statistiche:

- Cohort 4: The null hypothesis will be rejected if ORR \geq 35% and the lower bound of the two-sided 95% exact confidence interval (95% CI) is $>$ 25%.
- Cohort 6: No hypothesis testing.
- Cohort 5b/7: The null hypothesis will be rejected if ORR \geq 55% and the lower bound of the two-sided 95% exact CI is $>$ 35%.

- ORR (analisi primaria)

Treatment group	Cohort 4 (2/3L, MET mutant)	Cohort 6 (2L, MET mutant)	Cohort 5b (1L, MET mutant)	Cohort 7 (1L, MET mutant)
Number of subjects	69	31	28	32
ORR by BIRC (%)	40.6%	51.6%	67.9%	65.6%
95% exact Confidence interval	(28.9,53.1)	(33.1,69.8)	(47.6,84.1)	(46.8,81.4)
Median PFS (months) by BIRC (95% CI)	5.42 (4.17, 6.97)	6.93 (4.17, 13.34)	12.42 (8.21, 23.39)	10.84 (6.87, NE)
Median OS (months) (95% CI)	13.57 (8.61, 22.24)	NE (13.54, NE)	20.76 (12.42, NE)	NE (10.55, NE)

BIRC: Blinded Independent Review Committee

Sicurezza

La durata mediana del trattamento nelle coorti di interesse è stata:

Cohort 4 (2/3L, MET mutant)	Treatment: capmatinib, median duration of treatment: 22.1 weeks, number of treated patients: 69
Cohort 6 (2L, MET mutant)	Treatment: capmatinib, median duration of treatment: 36.0 weeks, number of treated patients: 31

Sicurezza

Considerando i pazienti di tutte le coorti incluse nello studio (n=364):

- eventi avversi totali sono occorsi nel 98% dei pazienti e i più frequenti sono stati: edema periferico (51%), nausea (45%), vomito (28%);
- eventi avversi di grado 3/4 sono occorsi nel 67% dei pazienti e i più frequenti sono stati: edema periferico (9%), dispnea (7%), fatigue (4%); aumento ALT (6%), astenia (4%).

Interruzioni per eventi avversi. 15%

NEJM 2020;383:944-57

EPAR Procedure No. EMEA/H/C/004845/0000

Principali comparatori	Tepotinib
<p>Place in therapy considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</p>	<p>Capmatinib è un analogo di tepotinib. Questi due farmaci rappresentano una nuova categoria di farmaci, gli inibitori di MET, che trovano indicazione 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>Entrambi i farmaci sono dotati di Registro AIFA e le condizioni di rimborsabilità di entrambi sono sovrapponibili.</p> <p>Attualmente, la ricerca di questa alterazione METex14 è già a regime. Prima della rimborsabilità di tali farmaci, i pazienti con queste alterazioni venivano sottoposti a chemioterapia e/o immunoterapia.</p> <p><i>[Sentito clinico esperto CRAO]</i></p>
<p>Stima dei pazienti in Regione Veneto 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.</p>	<p>Stima pazienti teorica Tenuto conto dell'epidemiologia regionale, applicando il modello già adottato nelle Raccomandazioni n. 26 e 27 del 2019, si stima che: -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 <i>[visto EPAR EMA e NEJM 2020;383:931-43]</i> (3-4%) n= 41 (pazienti potenzialmente eleggibili/anno).</p> <p>Stima tramite dati reali 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 ad un inibitore di MET.</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 ad uno dei due nuovi farmaci circa il 90% dei pazienti potenzialmente eleggibili, ovvero circa 35 pazienti/anno. È atteso che le quote di trattamento saranno ripartite al 50% tra i capmatinib e tepotinib.</p> <p><i>[Sentito clinico esperto CRAO]</i></p>
<p>Indicazioni della CTRF</p>	
<p>La presenza di alterazioni associate a skipping di METex14 deve essere indagata in uno dei Centri di riferimento di diagnostica molecolare su cellule e tessuti, che sono individuati nelle seguenti strutture hub della Rete Anatomie Patologiche del Veneto (DGR 655/2018) per l'area oncologica: UOC di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova; UOC di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; UOC di Anatomia Patologica di Treviso; Per quanto concerne la profilazione genetica di campioni di plasma (biopsia liquida), l'attività si concentra presso l'Istituto Oncologico Veneto-IRCCS.</p> <p>Normativa di riferimento: DGR n. 655 del 15.05.2018 – istituzione Rete Anatomie Patologiche del Veneto DGR n. 926 del 05.07.2021 – istituzione Molecular Tumour Board</p>	