

RESULTATEN GEOMETRY MONO-1-STUDIE BEOORDEELD

NRS: Capmatinib voor het gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom met een MET exon 14 skipping-mutatie

Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij bijna 13.000 patiënten de diagnose niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) gesteld. Bij diagnose komt meer dan 40 procent van de patiënten niet meer in aanmerking voor een curatieve behandeling. Daarnaast krijgt 40 tot 50 procent van de patiënten die eerder in opzet curatief zijn behandeld in de loop van de tijd afstandsmetastasen.¹ Ongeveer 3 procent van de patiënten heeft bij diagnose een alteratie in het mesenchymaal-epitheliaal-transitiefactor (MET)-gen (een amplificatie of MET exon 14 skipping-mutatie). In exon 14 van het MET-gen kunnen puntmutaties, inserties of deleties plaatsvinden die alle leiden tot verkeerde splitsing waardoor er geen transcriptie van exon 14 meer plaatsvindt, de zogenaamde exon 14 skipping-mutatie (METex14). De MET-alteraties kunnen leiden tot een activering van de oncogenese. MET-alteraties worden gevonden bij de primaire diagnose NSCLC, maar zijn ook een bekend resistentiemechanisme bij patiënten behandeld met een EGFR-TKI. Capmatinib is een selectieve remmer van het MET-kinase en is actief tegen diverse vormen van MET-alteraties, zoals de MET exon 14 skipping-mutatie en MET-amplificaties. Capmatinib heeft een goede penetratie in het centraal zenuwstelsel. In eerdere studies werden weinig bijwerkingen gezien met relevante antitumoractiviteit in patiënten NSCLC en MET-alteraties.² In de hier te bespreken fase II-studie GeoMETry mono-1 wordt de effectiviteit van capmatinib bij patiënten met NSCLC en een MET-alteratie beschreven.³ Voor deze indicatie is gelijktijdig ook een fase II-studie met tepotinib (een andere METex14-remmer) gepubliceerd.⁴

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie te bespreken studie betreft zowel de eerste- als de tweedelijns behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met een MET-alteratie. Capmatinib is door de EMA geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met een gevorderd MET exon 14 skipping-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) na eerdere behandeling met immuuntherapie en/of platinumbevattende chemotherapie.

2. Onderbouwing voor een niet-gerandomiseerde studie

In Nederland was ten tijde van de start van de studie chemotherapie met carboplatine of cisplatine en pemetrexed met een onderhoudsbehandeling pemetrexed nadien en/of immuuntherapie (afhankelijk van de PD-L1-expressie pembrolizumab monotherapie of pembrolizumab met het eerdergenoemd chemotherapieregime) de standaardbehandeling van het METex14-gemuteerd NSCLC. Er was geen andere doelgerichte therapie tegen METex14-mutatie beschikbaar. Voor de tweede lijn is docetaxel de enige behandeloptie. Er liep een fase III-studie waarin capmatinib in de tweede lijn werd vergeleken met docetaxel, de GeoMETry-III-studie (NCT04427072). Deze studie is echter na 3 jaar gestopt met includeren op 25 juli 2023, nadat in 3 jaar 22 van 90 beoogde patiënten geïncludeerd waren. Dit betekent dat in deze patiëntencategorie een gerandomiseerde fase III-studie niet haalbaar is en er sprake is van een *unmet medical need*.

Niet-gerandomiseerde studie, effectiviteit <ul style="list-style-type: none"> • primair eindpunt • responskans (ORR)/responsduur (DoR) ORR ondergrens 95%-BI > 40%, en DoR mediaan > 4 maanden, of ORR ondergrens 95%-BI > 30%-40% en DoR mediaan > 8 maanden ORR ondergrens 95%-BI > 20%-30%, en DoR mediaan > 12 maanden 	responskans en responsduur 2 ^e lijns cohort ORR 41% (95%-BI: 29-53), DoR mediaan 9,7 maanden (95%-BI: 5,6-13,0)	-
ESMO-MCBS-gradering		3
Bijwerkingen <ul style="list-style-type: none"> • lethaal • acuut, ernstig (graad 3-4) • chronisch beperkend • staken behandeling vanwege bijwerkingen 	4%/0,3% 70%/13% ?/? 11%	+
Kwaliteit van leven <ul style="list-style-type: none"> • kwaliteit-van-levenanalyse 	niet gerapporteerd	
Impact van behandeling <ul style="list-style-type: none"> • acceptabele behandellast 		
Bewijskracht • niet-gerandomiseerde studie	matig	
Medicijnkosten <ul style="list-style-type: none"> • kosten per maand • mediane behandelduur • totale behandelkosten 	? 9,7 maanden ?	

Resultaten capmatinib voor METex14 skipping-gemuteerd, gevorderd of gemetastaseerd NSCLC (voorbehandelde patiënten conform EMA-registratie).

3. Methode en kwaliteit van de studie

De GeoMETry mono-1-studie is een internationale, single-arm, open-label fase II-studie. Om voor inclusie in aanmerking te komen moesten patiënten ouder zijn dan 18 jaar en een gevorderd of gemetastaseerd NSCLC zonder EGFR-mutatie of ALK-alteratie hebben, met een centraal vastgestelde MET-alteratie middels *next generation sequencing* (NGS), FISH of RT-PCR. Patiënten met een NSCLC met een METex14 of MET-amplificaties werden geïnccludeerd. Er moest sprake zijn van een ECOG-performancesstatus van 0 of 1, normale orgaanfunctie en een gecorrigeerde QT-tijd van maximaal 480 ms. Alle vormen van eerdere therapie waren toegestaan, behalve crizotinib of een andere cMET- of HGF-remmer (hepatocyt groeifactor, het ligand van MET). Behandelde of onbehandelde hersenmetastasen waren toegestaan, mits deze asymptomatisch of ten minste 2 weken stabiel na behandeling waren. Meningitis carcinomatosa was niet toegestaan.

De studie bevatte 9 verschillende cohorten waaronder 2 expansiecohorten. 5 cohorten includeerden patiënten die 1 of 2 eerdere behandellijnen hebben gehad: cohort 1a betrof een hoge MET-amplificatie *gene copy* nummer (GCN) ≥ 10 , cohort 1b MET-amplificatie GCN 6-9, cohort 2 MET-amplificatie GCN 4 of 5, cohort 3 MET-amplificatie GCN < 4 en cohort 4 METex14 skipping-mutatie. Cohort 6 bestond uit patiënten die 1 eerdere lijn behandeling hadden ondergaan en een MET-amplificatie met GCN ≥ 10 of METex14 skipping hadden. In 3 cohorten werd capmatinib als eerstelijnsbehandeling gegeven: cohort 5a MET-amplificatie GCN ≥ 10 , cohort 5b METex14 skipping-mutatie en cohort 7 METex14 skipping-mutatie. Bij de 2 expansiecohorten 6 en 7 werd capmatinib tijdens de maaltijd ingenomen en voor de andere cohorten 1 uur voor of 2 uur na de maaltijd, met water. Capmatinib is een tablet van 400 mg dat twee keer per dag wordt ingenomen, in 21-daagse cycli. De behandeling werd voortgezet tot aan progressie, overlijden of onacceptabele toxiciteit.

De respons werd centraal en onafhankelijk beoordeeld middels

RECIST 1.1-criteria op basis van CT- en/of MRI-scan.

Responsmetingen vonden plaats voor start en nadien elke 6 weken. Respons moest bewezen worden met een herhaalde meting na ten minste 4 weken. Bij start van de studie was beeldvorming van de hersenen verplicht. Bij hersenmetastasering werd bij elke responsmeting ook een MRI- of CT-hersenen (bij contra-indicatie voor MRI) verricht. Bijwerkingen werden geïnclassificeerd volgens de *NCICTC-AE v4.03*.

Het primaire eindpunt van de studie was het objectieve-responspercentage (ORR) per cohort, bevestigd met een tweede responsmeting en centraal en onafhankelijk vastgesteld (BICR). Het primaire eindpunt werd getest in de volledige analyse-set (VAS), dit waren alle patiënten die ten minste 1 dosis capmatinib hebben gehad. De primaire analyse op de VAS werd herhaald in de perprotocolset (PPS), dit was de subgroep van patiënten zonder majeure protocoldeviaties, met een adequate tumorbeoordeling op baseline en een follow-up tumorbeoordeling > 5 weken na start van de behandeling (tenzij er voordien al sprake was van ziekteprogressie).

Secundaire eindpunten waren veiligheid en responsduur (DoR) door geblindeerd onafhankelijke beoordeling vastgesteld per cohort, ORR (door onderzoeker), responsduur (DoR door onderzoeker), overleving (OS), tijd tot respons (TTR), ziektecontrole (DCR) en progressievrije overleving (PFS). Effectiviteitsanalyse werd verricht volgens het *intention-to-treat*-principe. Daarbij werden cohorten 1-5 apart geanalyseerd met onafhankelijke statistische hypothesen. In de cohorten met patiënten met eerdere behandellijnen werd capmatinib als effectief beschouwd bij een ORR van ten minste 35 procent, met een ondergrens van het 95 procent betrouwbaarheidsinterval van meer dan 25 procent. Bij patiënten die capmatinib als eerstelijns behandeling kregen werd behandeling met capmatinib als effectief beschouwd bij een ORR van ten minste 55 procent met een ondergrens van het 95 procent betrouwbaarheidsinterval van meer dan 35 procent. Cohort 6 en 7 werden gebruikt ter

ondersteuning van de resultaten van de overige cohorten. Er was een geplande interim-analyse voor futiliteit bij 28 patiënten in cohort 1 en 2 en 20 patiënten in cohort 3 indien patiënten minimaal 18 weken behandeld waren of ziekteprogressie toonden. Futiliteit werd gedefinieerd als de kans op succes minder dan 10 procent zou zijn.

Bij een verwachte ORR van 45 procent waren 69 patiënten nodig in elk van de eerste 3 cohorten voor ten minste 90 procent power per cohort. Het totaal aantal te includeren patiënten bedroeg 456 (69 patiënten per cohort en 30 voor elk van de twee expansiecohorten).

De primaire analyse werd verricht op het moment dat alle patiënten in een cohort ten minste 6 behandelcycli hadden gehad of gestopt waren. Alle testen werden verricht op basis van een eenzijdige alfa van 0,025. Er werd niet gecorrigeerd voor multipliciteit aangezien ieder cohort onafhankelijk van het ander was.

Voor de veiligheidsanalyse werden alle patiënten van cohort 1 tot en met 7 meegenomen.

4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

Tussen juni 2015 en januari 2020 werden 364 patiënten in de studie geïnccludeerd. In totaal werden de 307 patiënten uit cohort 1 tot en met 5 in de analyse voor effectiviteit meegenomen, 264 patiënten in tweede of latere lijn en 43 in de eerste lijn. Het grootste deel van de patiënten, namelijk 210, had een MET-amplificatie. De 97 patiënten met een METex14 skipping-mutatie waren gemiddeld 71 jaar oud, ongeveer 40 procent had ooit gerookt en ongeveer 60 procent was vrouw.

Bij de 69 patiënten met een METex14 skipping-mutatie, behandeld in tweede of latere lijn bedroeg de ORR 41 procent (95%-BI: 29%-53%) met een mediane responsduur van 9,7 maanden (95%-BI: 5,6-13,0). De mediane PFS was 5,4 maanden (95%-BI: 4,2-7,0). Op het moment van analyse waren 63 (91

procent) patiënten gestopt met de behandeling, 58 procent vanwege ziekteprogressie, 20 procent vanwege bijwerkingen. Een complete respons trad op in 1 (1,4 procent) van de patiënten, bij 29 (42 procent) was er sprake een partiële respons, bij 23 (33 procent) werd stabiele ziekte vastgesteld, 7 (10 procent) hadden progressieve ziekte en bij 9 patiënten (13 procent) was de respons niet evalueerbaar. Bij de 28 patiënten met een METex14 skipping-mutatie die in de eerste lijn behandeld werden bedroeg de ORR 68 procent (95%-BI: 48%-84%) met een mediane responsduur van 12,6 maanden (95%-BI: 5,6-niet bereikt). De mediane PFS was 12,4 maanden (95%-BI: 8,2-niet bereikt). Op het moment van analyse waren 23 (82 procent) patiënten gestopt met de behandeling, 46 procent vanwege ziekteprogressie en 21 procent vanwege bijwerkingen. Er waren geen patiënten met een complete respons, bij 17 (61 procent) was er een partiële respons, bij 10 (36 procent) werd stabiele ziekte vastgesteld en 1 patiënt (4 procent) had progressieve ziekte.

Van de patiënten met een METex14 skipping-mutatie hadden 14 patiënten hersenmetastasen bij baseline waarvan bij 13 patiënten evalueerbare hersenmetastasen, 10 in tweede of latere lijn en drie in de eerste lijn behandeld. 12 van de 13 patiënten (92 procent) hadden intracraniale controle van ziekte. 7 patiënten (53 procent) hadden een intracraniale respons, waarvan 4 patiënten (31 procent) een complete respons. 3 van de 7 patiënten hadden radiotherapie gehad voor hersenmetastasen voor start van de studie.

De ORR van de 31 patiënten met een METex14 skipping-mutatie die in latere lijn behandeld werden in het expansiecohort was in lijn met het cohort in de primaire analyse, namelijk 48 procent (95%-BI: 30%-67%).

De bijwerkingen werden bepaald in de *intention-to-treat*-populatie bestaande uit 364 patiënten. Behandelingsgerelateerde ernstige bijwerkingen traden op in 48 patiënten (13 procent), die tot staken van de behandeling leidden bij 39 patiënten (11 procent). Een dosisreductie op basis van bijwerkingen vond

plaats bij 83 patiënten (23 procent). De hele groep werd onderverdeeld in 307 patiënten die op de nuchtere maag de medicatie innamen en 57 patiënten die de medicatie met eten innamen. Op de nuchtere maag hadden 215 patiënten (70 procent) een graad 3 of 4 bijwerking. De meest voorkomende graad 3 of 4 bijwerkingen waren perifeer oedeem (9,1 procent), kortademigheid (7,5 procent), moeheid (5,2 procent), misselijkheid (2,6 procent) en braken (2,6 procent). Bijwerkingen die tot staken van de behandeling leidden, waren er in 17 procent en graad 3 of 4 ernstige bijwerkingen werden in deze groep in 45 procent gerapporteerd. Bij inname tijdens het eten hadden 29 patiënten (51 procent) een graad 3 of 4 bijwerking. De meest voorkomende graad 3 of 4 bijwerkingen waren perifeer oedeem (9 procent), kortademigheid (2 procent), misselijkheid (2 procent) en braken (2 procent). Bij 7 procent van de patiënten leidden bijwerkingen tot staken van de behandeling, en bijwerkingen van graad 3 of 4 werden in deze groep in 26 procent gerapporteerd. 11 patiënten (4 procent) overleden, waarbij 1 overlijden (pneumonitis) als gerelateerd aan de capmatinib werd beschouwd.

Bijwerkingen die resulteerden in het beëindigen van de behandeling traden op bij respectievelijk 20 en 10 procent van de patiënten behandeld met capmatinib in respectievelijk de cohorten zonder eten en cohort met eten.

5. Discussie

In deze fase II-studie naar de effectiviteit en veiligheid van capmatinib werd voor patiënten met gemetastaseerd NSCLC én een METex14 skipping-mutatie, een ORR van 41 procent (95%-BI: 29-53) gezien in patiënten die waren voorbehandeld met chemotherapie en/of immuuntherapie en 68% (95%-BI: 48-84) in behandeling-naïeve patiënten. De mediane responsduur was respectievelijk 9,7 en 12,6 maanden. De EMA heeft alleen registratie afgegeven voor voorbehandelde patiënten. Dit cohort voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor een NRS op basis van de mediane DoR van 9,7 maanden en een ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van 29 procent.

Capmatinib wordt beter verdragen indien het ingenomen wordt tijdens het eten. Over de effectiviteit van deze inname is nog geen goede uitspraak te doen.

Capmatinib is – samen met tepotinib – de eerste direct MET-

gerichte TKI die beschikbaar is gekomen. Ook lijkt er een relevante intracranieële responskans. Capmatinib geeft frequent bijwerkingen, die redelijk te behandelen lijken met dosisreductie. De geplande fase III-studie voor METex14 skipping-gemuteerd NSCLC in tweede lijn, met capmatinib versus docetaxel (GeoMETry-III, NCT04427072) is voortijdig gesloten vanwege te geringe inclusie.

6. Kosten

De kosten van capmatinib zijn nog niet bekend.

7. Conclusie

Bij patiënten met gemetastaseerd METex14 gemuteerd NSCLC, eerder behandeld met chemotherapie en/of immuuntherapie (tweedelijns cohort) – het EMA-label – geeft behandeling met capmatinib een kans op respons van 41 procent (95%-BI: 29-53) met een mediane responsduur van 9,7 maanden (95%-BI: 5,6-13,0). Deze uitkomst voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor niet-gerandomiseerde studies voor een (voorlopig) positief advies. De geplande fase III-studie is voortijdig beëindigd.

Dit advies is tot stand gekomen op basis van de uitkomsten van niet-gerandomiseerd onderzoek. De kwaliteit van het bewijs is matig. Het is waarschijnlijk dat met verder onderzoek de schatting van de grootte van het effect van de behandeling zal veranderen.

Referenties

- ¹ Dutch Lung Cancer Audit 2019 dica.nl/dlca.
- ² Schuler M, Berardi R, Lim WT, et al. Molecular correlates of response to capmatinib in advanced non-small-cell lung cancer: Clinical and biomarker results from a phase I trial. *Ann Oncol* 2020;31(6):789-97.
- ³ Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383(10):944-57.
- ⁴ Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *N Engl J Med*. 2020;383(10):931-43.