
Diagnóstico e tratamento do CPNPC com mutação METex14 skipping



Helano Freitas, MD, MS, PhD
Centro de Referência em Oncologia Torácica
AC Camargo Cancer Center
CRM 102470

Declaração de conflitos de interesse em potencial

- De acordo com a Resolução 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina (CFM) e com a RDC 96/2008 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), declaro as seguintes atividades:
 - Pesquisa Clínica: Participação como investigador de ensaios clínicos patrocinados (Roche, Pfizer, MSD, BMS, AZ, Jansen, Lilly, Incyte etc.);
 - Apresentações (*speaker*): MSD, Roche, Lilly, Pfizer, Takeda, BMS, Amgen, AZ, Merck
 - Advisory board e consultorias: MSD, Pfizer, Lilly, Takeda, Roche
 - Patrocínio a congressos: BMS, MSD, Pfizer, Roche, AZ, Takeda, Sanofi
 - Minha esposa trabalha na área de pesquisa clínica da AZ

Seleção de tratamento em pacientes com CPNPC metastático ou recidivado

Histologia escamosa



Estratificação
por PD-L1

≥ 50%	→	<ul style="list-style-type: none">• Imuno mono• Imuno/QT
1-49% < 1%		<ul style="list-style-type: none">• Imuno/QT

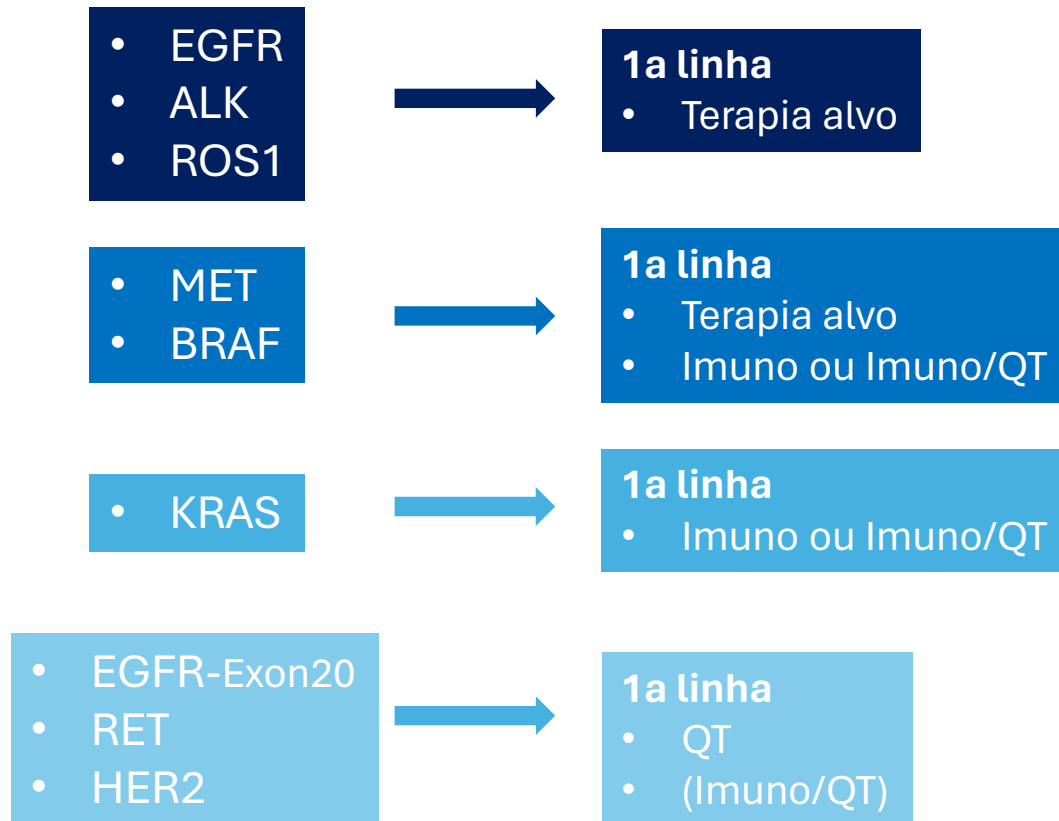
*Considerar perfil molecular (especialmente nos não fumantes e/ou histologia adenoescamosa)

* Cerca de 1-2% dos CPNPC com histologia escamosa tem METex14 skipping (Mazieres et al. Clinical Lung Cancer 2023)

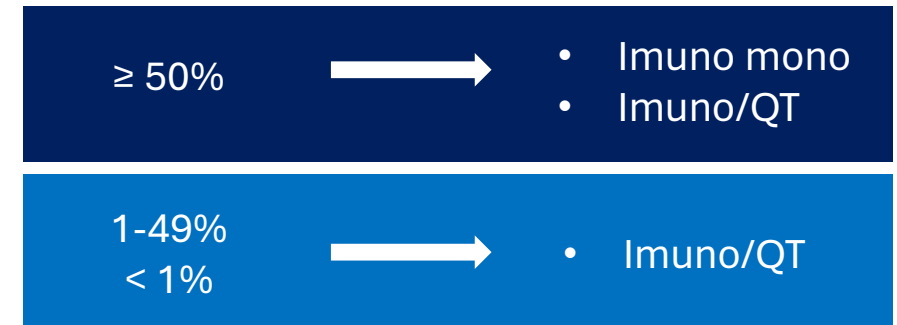
Seleção de tratamento em pacientes com CPNPC metastático ou recidivado

Histologia não escamosa *P40 ou p63 negativo*

Perfil molecular



PD-L1



Mutações METex14 skipping no CPNPC

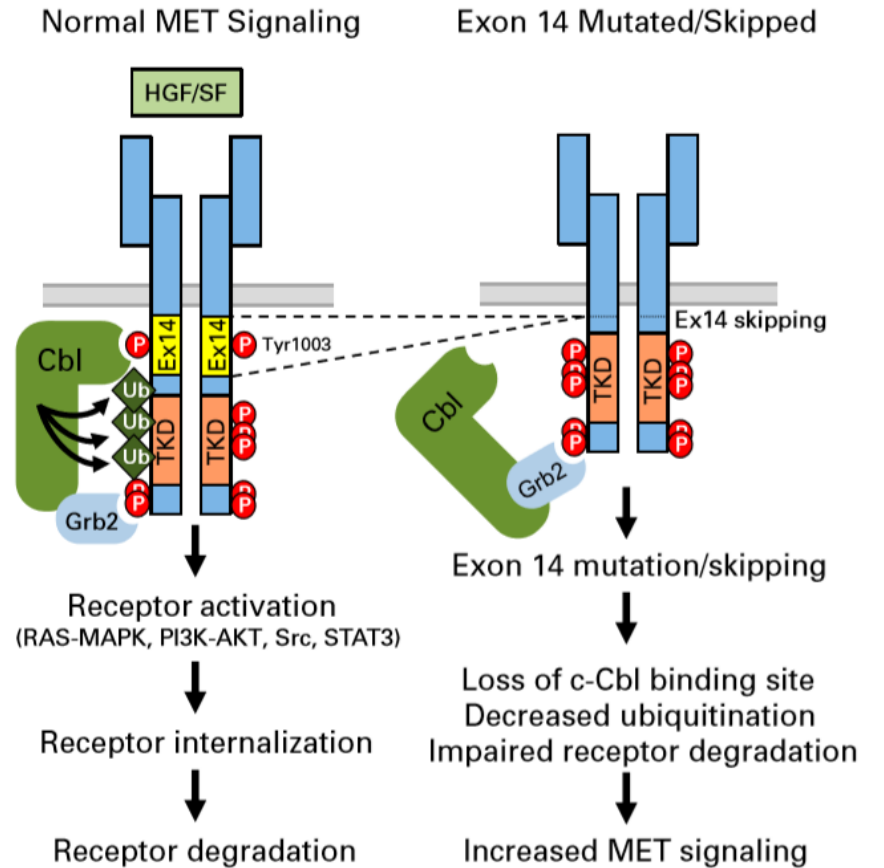
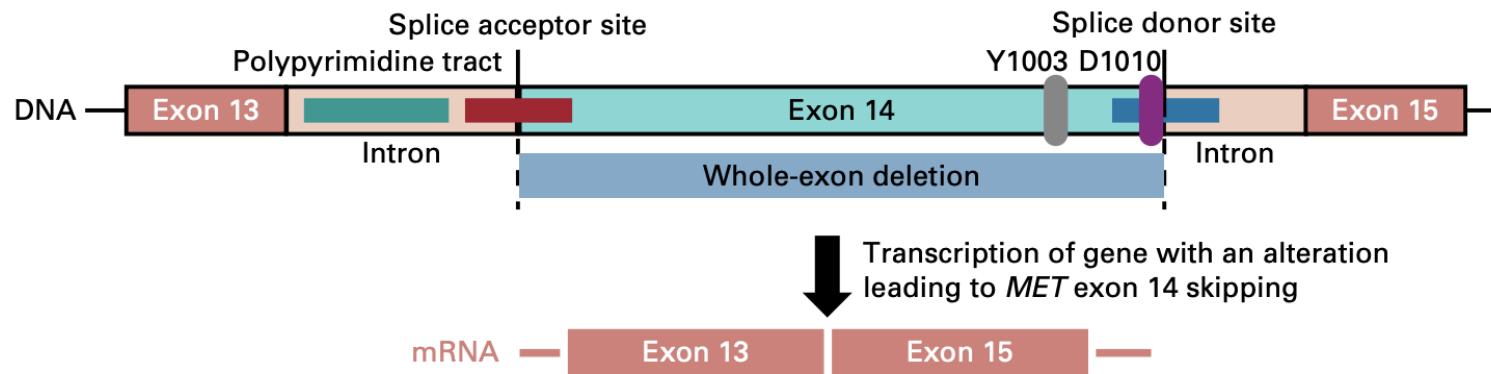
Exon 14 Skipping Mutation

- 2-4% Adenocarcinomas
- 6% Adenoescamosos
- 1-2% Escamosos
- 13-22% Carcinoma sarcomatóide

Liu *et al.* JCO 2016

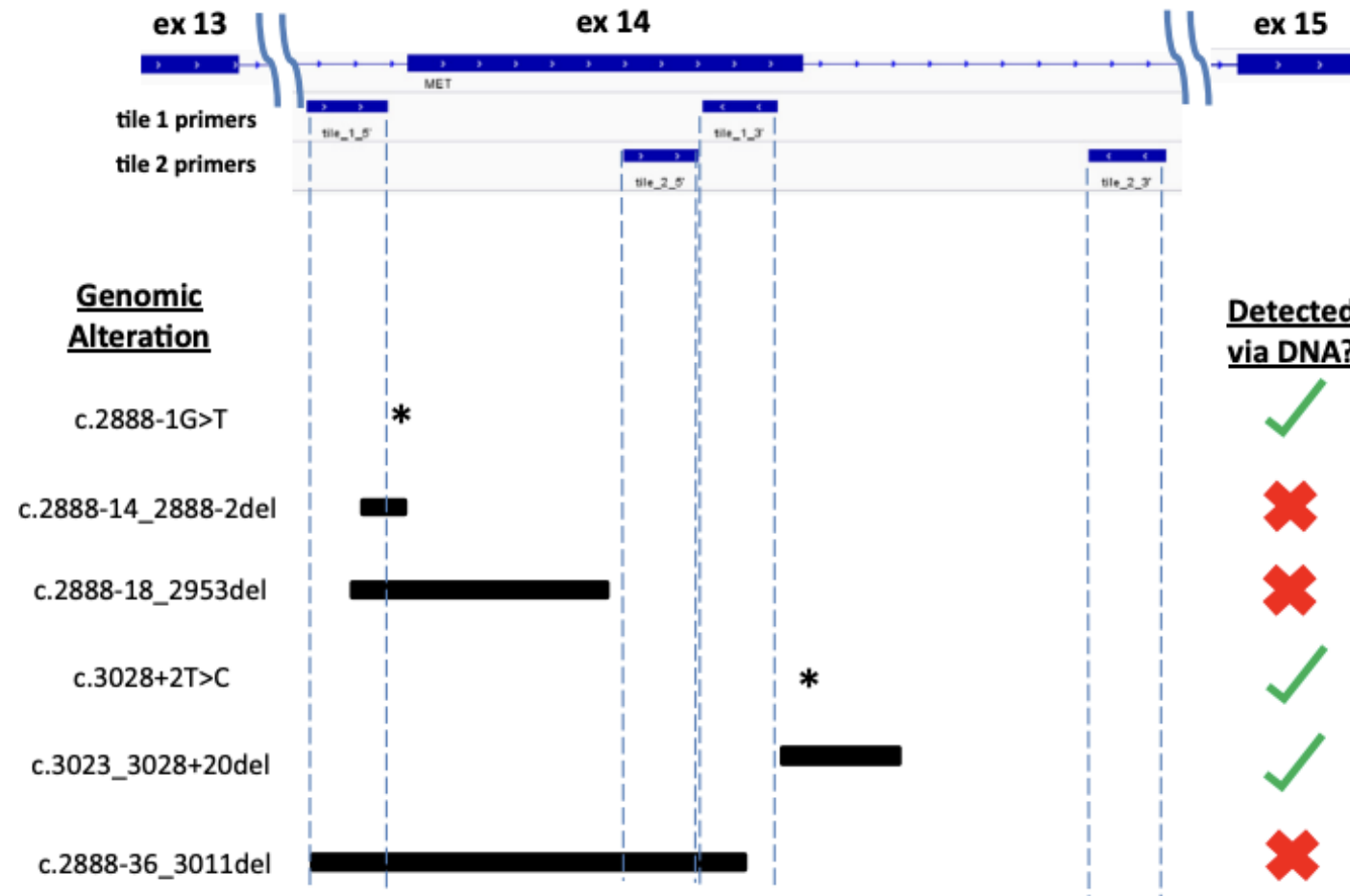
Socinski *et al.* JCO Precis Oncol 2021.

Mazieres *et al.* Clinical Lung Cancer 2023

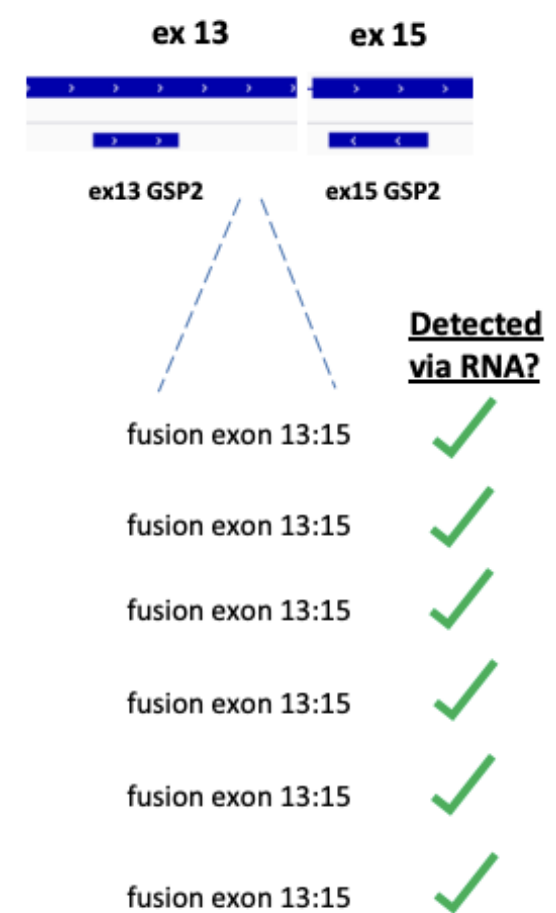


A importância do tipo de teste na detecção da mutação METex14 skipping – DNA x RNA

DNA-Based Analysis



RNA-Based Analysis

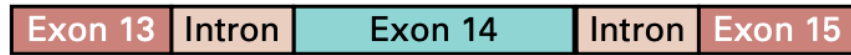


Deletions that remove significant portions of primer binding sites are predicted to not be detected by the DNA-based assay

A importância do tipo de teste na detecção da mutação METex14 skipping – Amplicon x Captura híbrida

Amplicon-based enrichment

A



Genomic alteration

Deletions or mutations that abolish primer binding

Deletions or mutations within amplification region that do not affect primer binding

Detection of MET exon 14 skipping

No

Yes

★ Mutation
— Deletion

Hybrid capture enrichment

B



Detection of MET exon 14 skipping

Yes

Yes

Testes moleculares comumente utilizados no Brasil

Teste	Sequencia DNA ou RNA?	Tipo de captura
Oncomine Focus	DNA e RNA	Amplicon-based
Foundation CDx	DNA	Hybrid capture
TrueSite Oncology 500	DNA e RNA	Hybrid capture
FoundationLiquid	DNA	Hybrid capture
Guardant360	DNA	Hybrid capture

Oncomine Focus: <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/Vector-Information/oncomine-focus-assay-performance-white-paper.pdf>

Foundation One CDX: https://info.foundationmedicine.com/hubfs/FMI%20Labels/FoundationOne_CDx_Label_Technical_Info.pdf

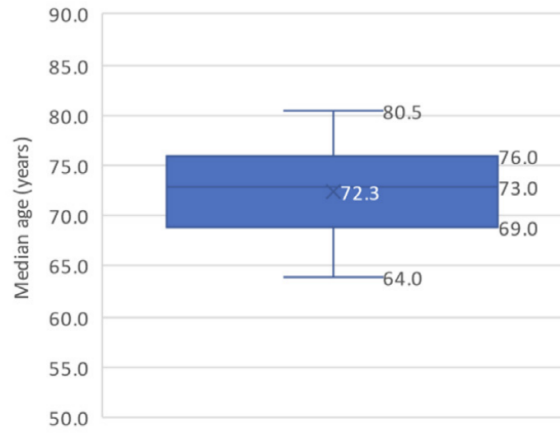
TSO 500: <https://www.illumina.com/products/by-type/clinical-research-products/trusight-oncology-500.html>

Foundation Liquid: https://www.foundationmedicine.com/sites/default/files/media/documents/2023-11/P190032_S011_F1LCDx%20Technical%20Label%5B76%5D.pdf

Guardant360: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf20/P200010S008C.pdf

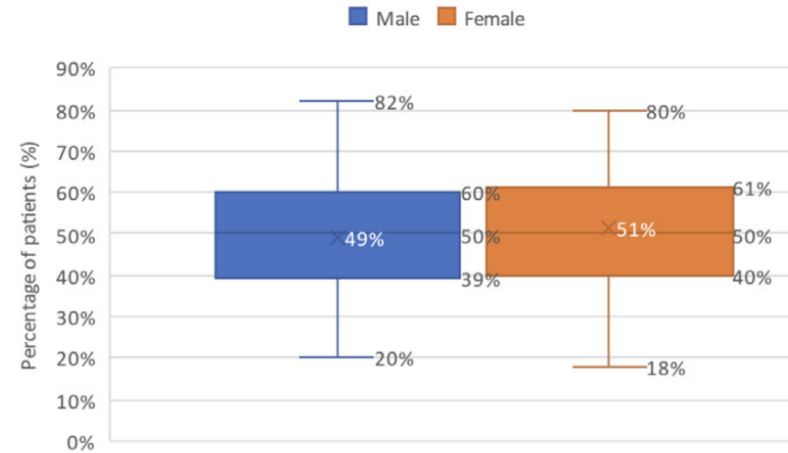
Características clínicas do CPNPC com mutação METex14 skipping

Idade



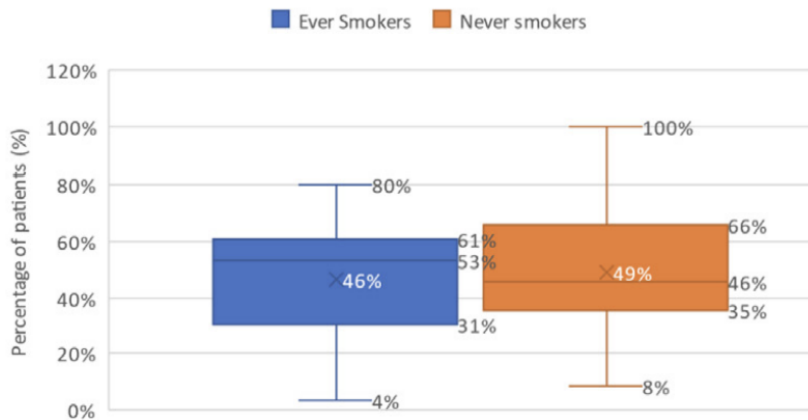
Based on 31 studies reporting median age

Sexo



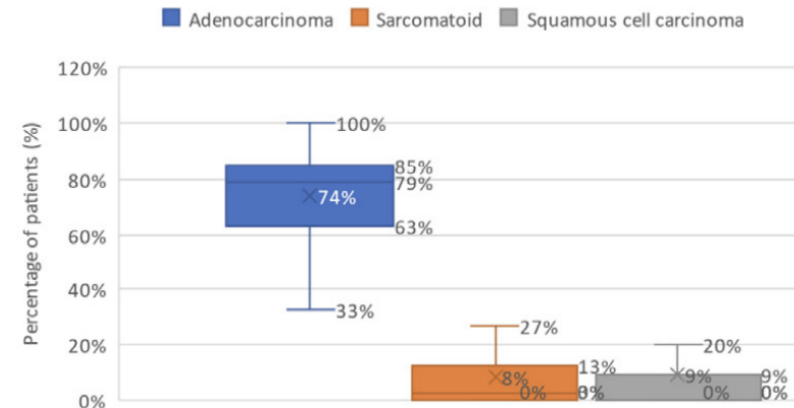
Based on 33 studies reporting sex distribution

Tabagismo



Based on 22 studies reporting smoking status

Histologia

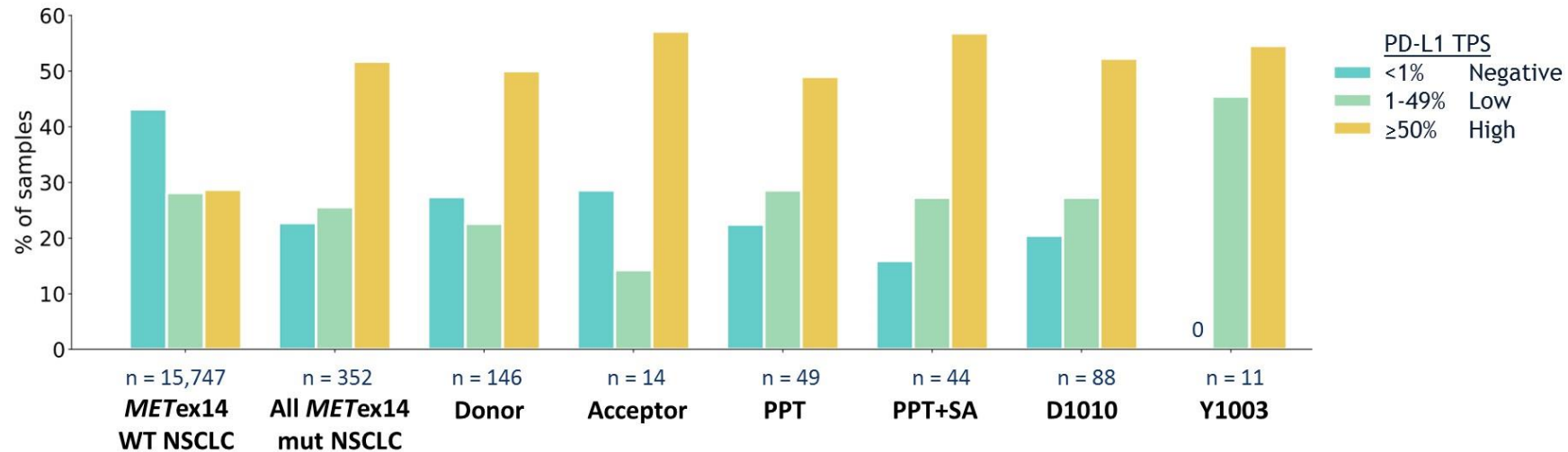


Based on 29 studies reporting histology (ADC = 29, PSC = 21, squamous = 22)

METex14 está associado a alta expressão PD-L1



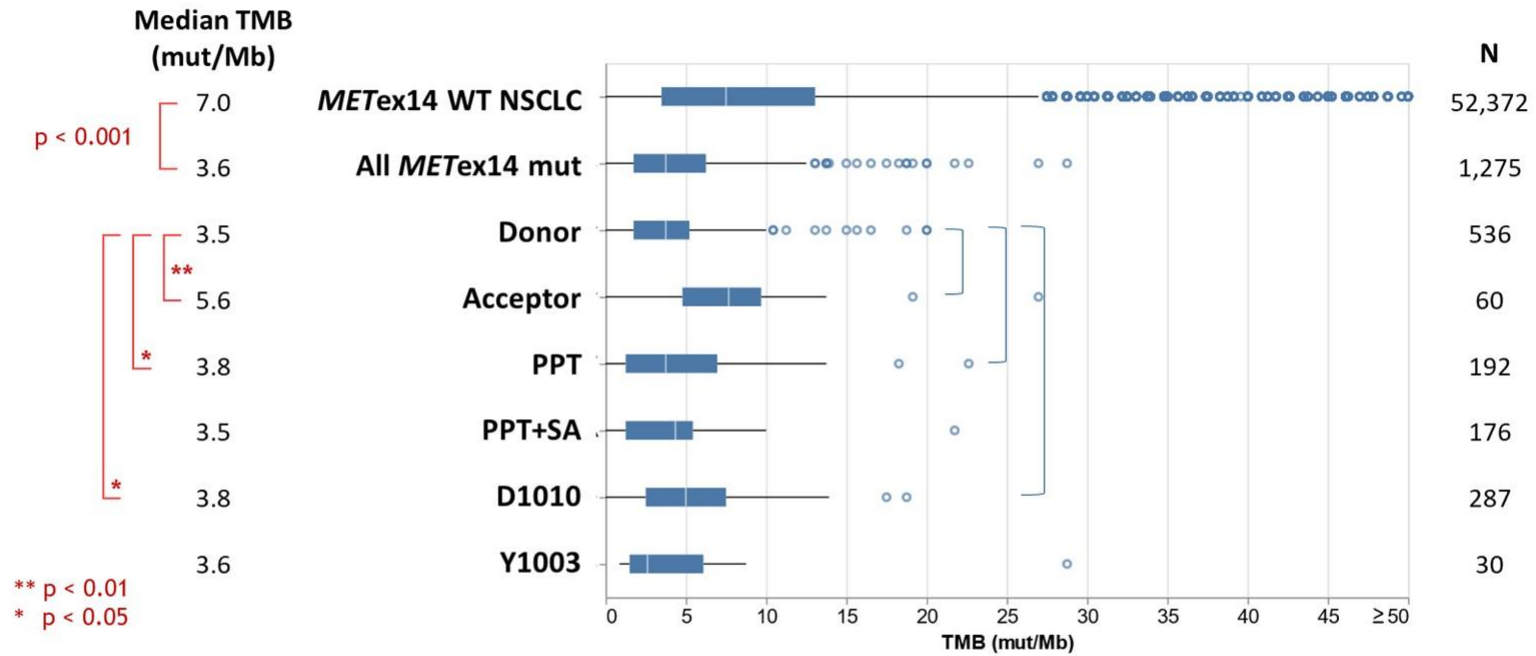
PD-L1 expression across METex14 NSCLC



- METex14 altered NSCLC is enriched for high (≥50%) PD-L1 positivity vs WT NSCLC (48% vs 29%, $p=5.5E-19$)
- PD-L1 positivity was relatively similar across METex14 alteration functional site subsets
- For all METex14 NSCLC cases, there was no association of TMB and PD-L1 expression ($P=0.76$)

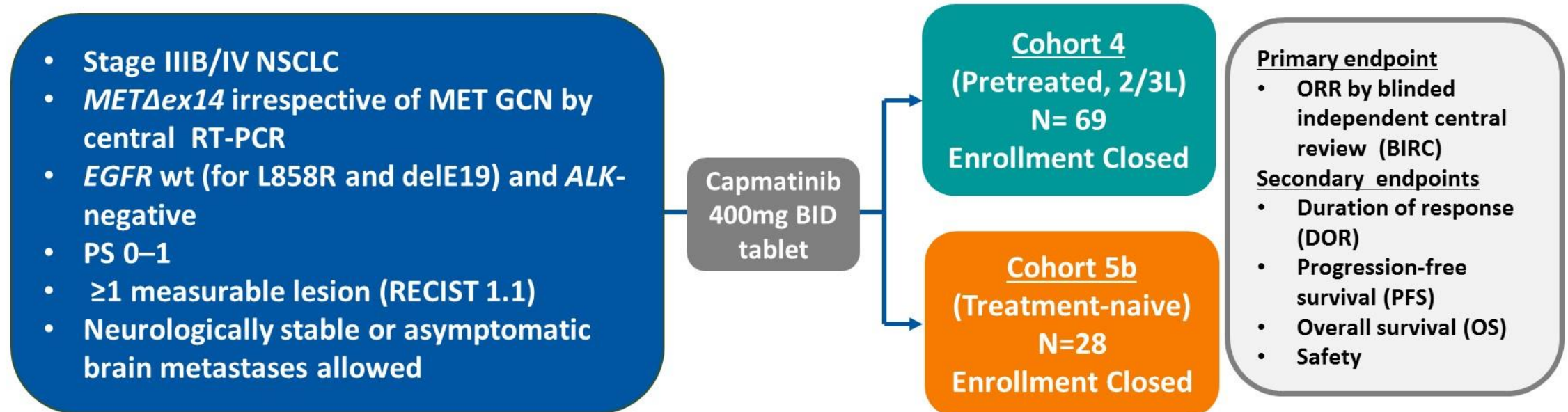
METex14 está associado a TMB baixo

TMB distribution across METex14 NSCLC



- METex14-altered NSCLC had significant lower TMB vs METex14-wild-type NSCLC
- TMB of donor site samples was significantly lower than TMB of acceptor, PPT, and D1010 samples

GEOMETRY mono-1: A phase II trial of capmatinib in patients with advanced NSCLC harboring *MET* exon14 skipping mutation



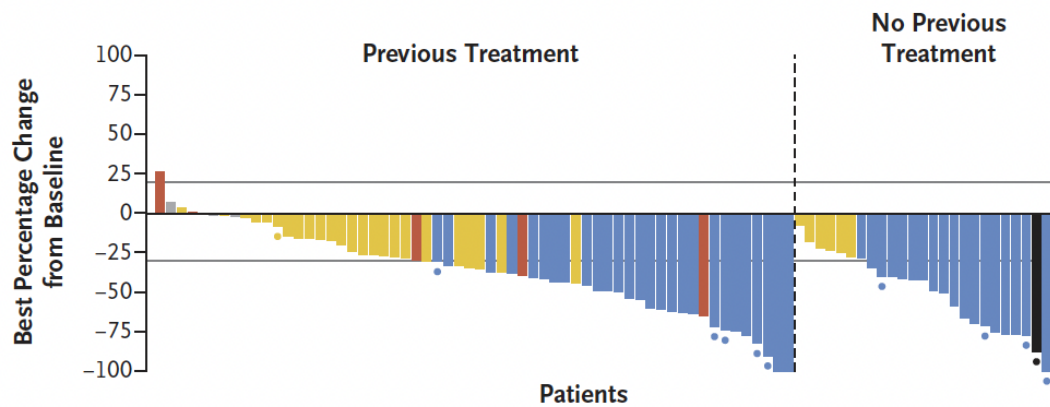
Study methodology:

- Cohort 4 and 5b are each analyzed separately and have independent statistical hypothesis
- Primary (ORR) and key secondary (DOR) endpoints based on BIRC including 2 parallel independent radiology reviewers (+ additional one for adjudication)
- Efficacy endpoints based on BIRC and investigator assessment per RECIST 1.1

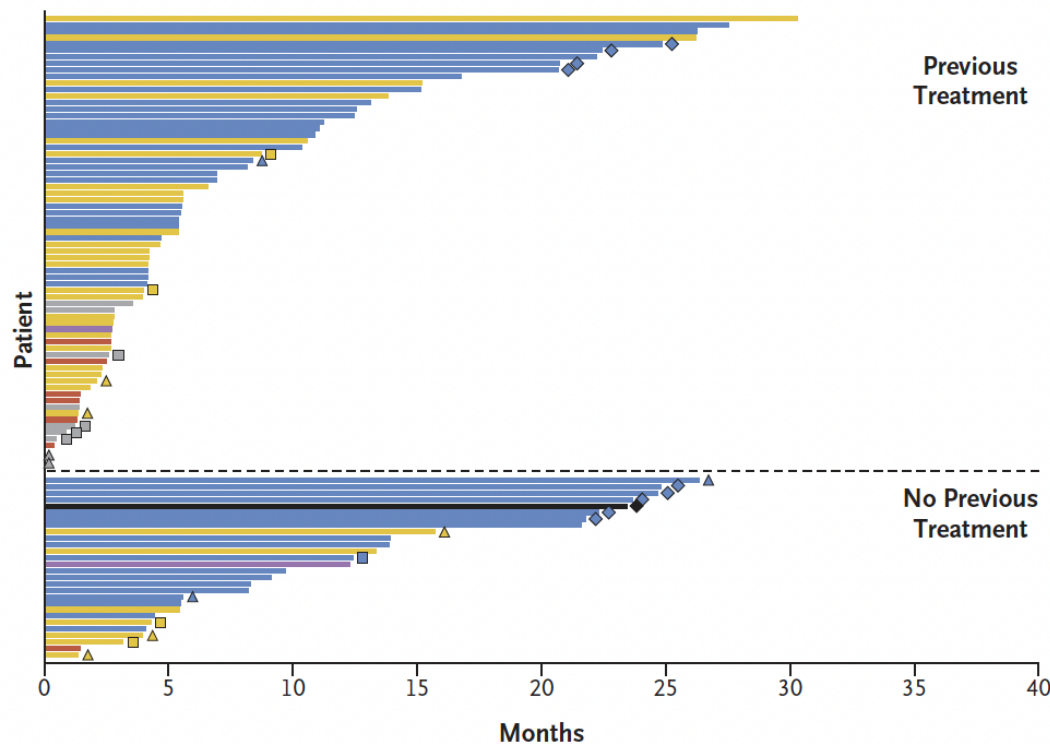
Data cut off: April 15, 2019; median duration of follow-up for DOR: 9.7 months in Cohort 4 and 9.6 months in Cohort 5b
Additional data on *MET* mutated patients will be generated in Cohort 6 (2L; N~30) and Cohort 7 (1L; N~27)

Geometry-mono1 - Capmatinib

A Best Response to Capmatinib — *MET* Exon 14 Skipping Mutation



C Progression-free Survival — *MET* Exon 14 Skipping Mutation



■ Complete response
 ■ Partial response
 ▲ Stable disease
 ■ Noncomplete response or nonprogressive disease
 ▲ Progressive disease
 ■ Unknown

Response	NSCLC with <i>MET</i> Exon 14 Skipping Mutation	
	Cohort 4 (N=69)	Cohort 5b (N=28)
Best response — no. (%)		
Complete response	0	1 (4)
Partial response	28 (41)	18 (64)
Stable disease	25 (36)	7 (25)
Noncomplete response or nonprogressive disease	1 (1)	1 (4)
Progressive disease	6 (9)	1 (4)
Unknown or could not be evaluated	9 (13)	0
Overall response†		
No. of patients with overall response	28	19
Percent of patients (95% CI)	41 (29–53)	68 (48–84)
Disease control‡		
No. of patients with disease control	54	27
Percent of patients (95% CI)	78 (67–87)	96 (82–100)
Duration of response		
No. of events/no. of patients with response	23/28	11/19
Median duration of response (95% CI) — mo	9.7 (5.6–13.0)	12.6 (5.6–NE)
Progression-free survival		
Progression or death — no. of patients	60	17
Median progression-free survival (95% CI) — mo	5.4 (4.2–7.0)	12.4 (8.2–NE)

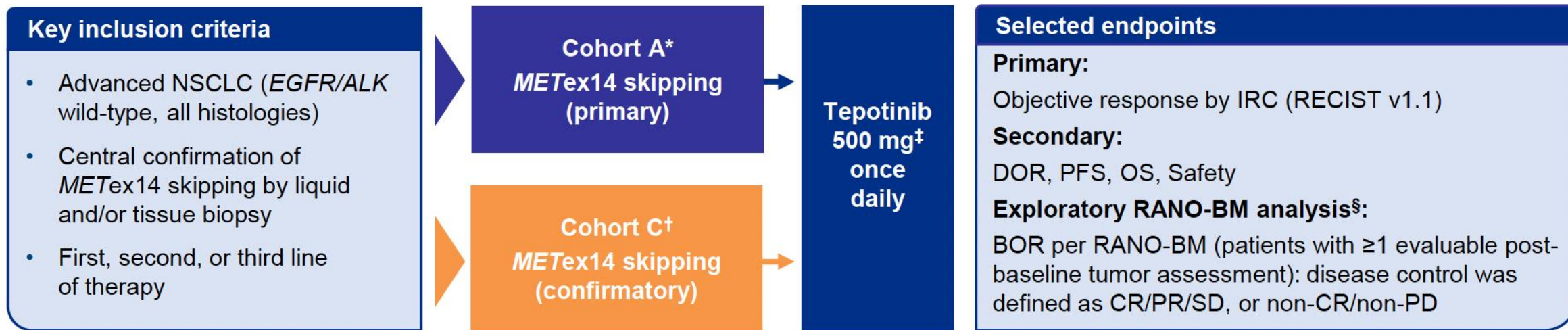


2022 World Conference on Lung Cancer

AUGUST 6-9, 2022 | VIENNA, AUSTRIA



Tepotinib is a once daily and highly selective MET TKI approved for *MET*ex14 skipping NSCLC based mainly on Cohort A of the multi-cohort Phase II VISION study¹



Here, we report the primary analysis (>9-months' follow-up) of the independent confirmatory Cohort C; data cut-off February 20, 2022‡

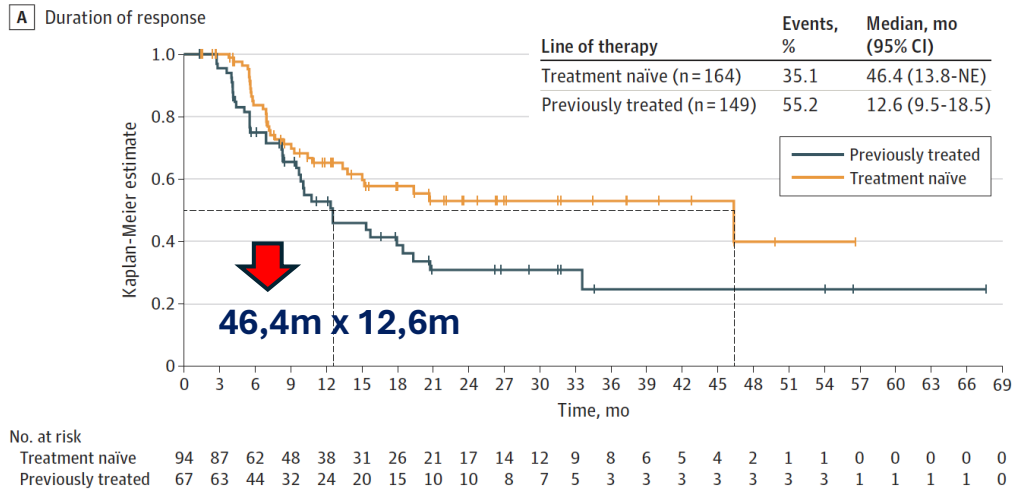
*Cohort A enrollment began on September 13, 2016. †Cohort C enrolment began on August 8, 2019. ‡500 mg tepotinib hydrochloride hydrate (active ingredient) contains 450 mg tepotinib free base (active moiety). §Composite of radiographic responses, corticosteroid use, and clinical status, giving a more comprehensive overview of the patient compared with RECIST.² For patients with non-measurable lesions only (enhancing and non-enhancing NTLs), non-CR/non-PD was defined as a best objective response of disease control, i.e. persistence of at least one non-progressing NTL. Brain imaging had no mandatory schedule and, as such, data for this analysis were incomplete, and confirmation of response was not required.

ALK, anaplastic lymphoma kinase; BOR, best overall response; CR, complete response; DOR, duration of response; EGFR, epidermal growth factor receptor; IRC, independent review committee; MET, mesenchymal-epithelial transition factor; *MET*ex14, *MET* exon 14; NSCLC, non-small cell lung cancer; NTL, non-target lesion; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RANO-BM, Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases; SD, stable disease; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

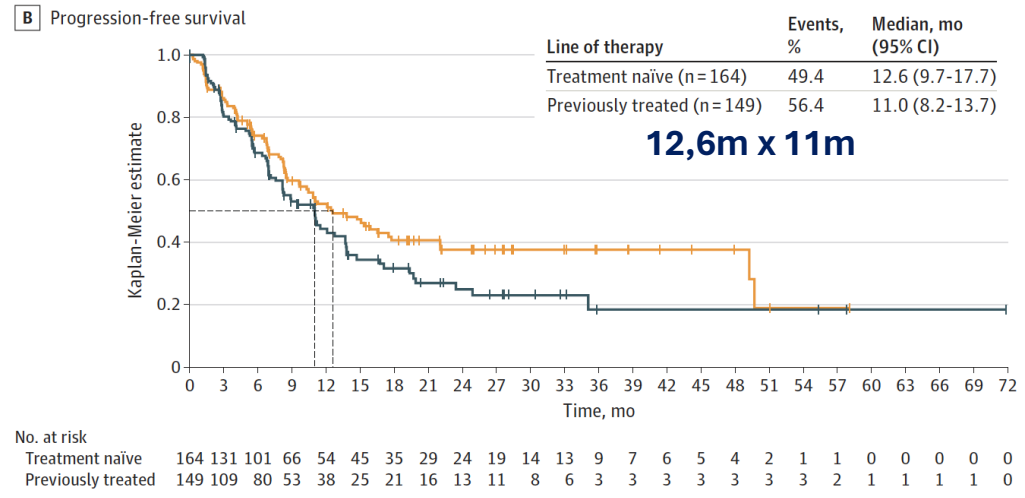
1. Paik PK, et al. *N Engl J Med.* 2020;383(10):931–943; 2. Lin NU, et al. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):e270–e278.

Long-term Follow-up of the VISION Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial

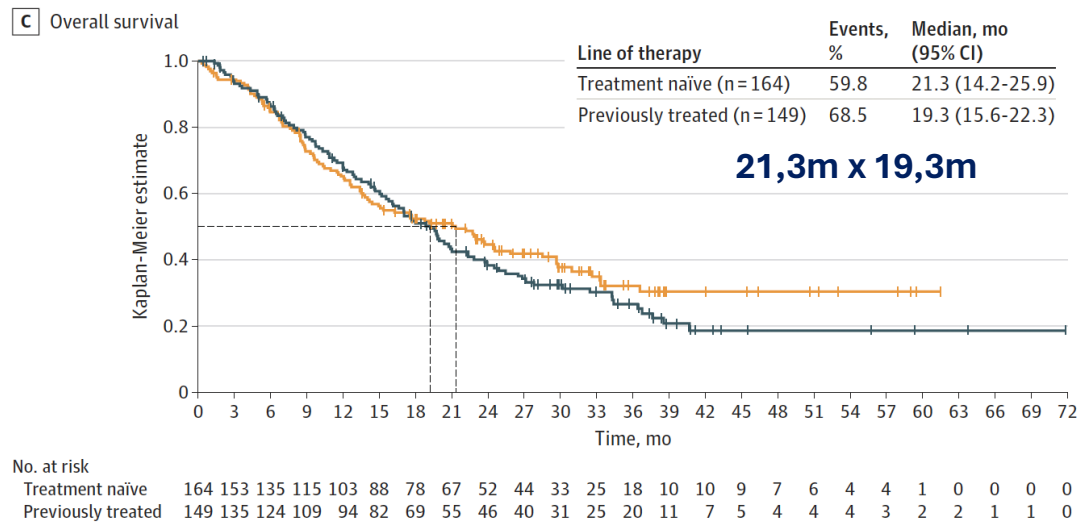
Duração de resposta 1L x LS



PFS 1L x LS

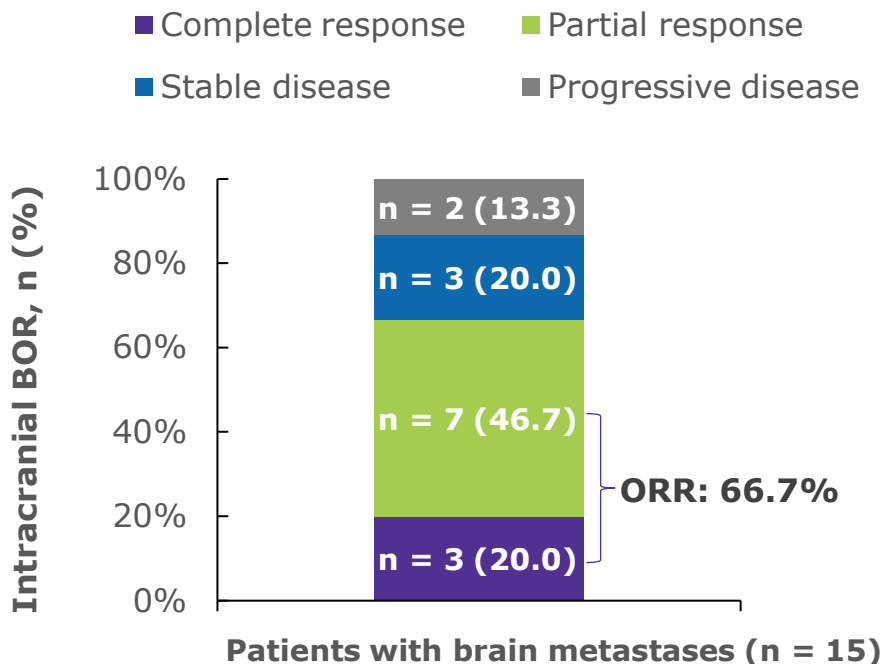


OS 1L x LS



LS: Linhas subsequentes (2L ou posterior)

Eficácia intracraniana (RANO-BM) em pacientes com lesões-alvo de metástases cerebrais no início do tratamento.



Patients with brain metastases (n = 15)		
Intracranial ORR, n (%) [95% CI]	Overall (n = 15)	10 (66.7) [38.4, 88.2]
	Treatment-naïve (n = 10)	6 (60.0) [26.2, 87.8]
	Previously treated (n = 5)	4 (80.0) [28.4, 99.5]
Intracranial DOR	Median, months (95% CI)	ne (0.9, ne)



De 15 pacientes com lesões-alvo de metástases cerebrais avaliáveis pelo critério RANO-BM (12 pacientes haviam recebido radioterapia cerebral anteriormente), a taxa de resposta objetiva intracraniana foi de 66,7%.

Toxicidade dos inibidores de MET

Tepotinibe

Adverse Events	Safety Population (N = 152)			
	All Grades	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event†	135 (89)	93 (61)	38 (25)	3 (2)
Peripheral edema	96 (63)	85 (56)	11 (7)	0
Nausea	39 (26)	38 (25)	1 (1)	0
Diarrhea	33 (22)	32 (21)	1 (1)	0
Blood creatinine increased	27 (18)	26 (17)	1 (1)	0
Hypoalbuminemia	24 (16)	21 (14)	3 (2)	0
Amylase increased	17 (11)	13 (9)	3 (2)	1 (1)
Lipase increased	13 (9)	9 (6)	4 (3)	0
Asthenia	12 (8)	11 (7)	1 (1)	0
Decreased appetite	12 (8)	11 (7)	1 (1)	0
Pleural effusion	12 (8)	8 (5)	4 (3)	0
Alopecia	12 (8)	12 (8)	0	0
Fatigue	11 (7)	10 (7)	1 (1)	0
Alanine aminotransferase increased	11 (7)	7 (5)	3 (2)	1 (1)
Aspartate aminotransferase increased	10 (7)	7 (5)	2 (1)	1 (1)
Vomiting	9 (6)	9 (6)	0	0
General edema	9 (6)	5 (3)	4 (3)	0
Upper abdominal pain	8 (5)	8 (5)	0	0

Variable

NSCLC with MET Exon 14 Skipping Mutation

Capmatinibe

Adverse events	Cohort 4 (N=69)		Cohort 5b (N=28)		Cohort 1a (N=69)	
	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4
Any event — no. (%)	68 (99)	52 (75)	28 (100)	21 (75)	67 (97)	48 (70)
Most common events — no. (%)†						
Peripheral edema	37 (54)	10 (14)	21 (75)	3 (11)	34 (49)	5 (7)
Nausea‡	32 (46)	0	13 (46)	0	32 (46)	5 (7)
Vomiting‡	18 (26)	0	7 (25)	0	24 (35)	5 (7)
Blood creatinine increased	23 (33)	0	10 (36)	0	16 (23)	0
Dyspnea	19 (28)	7 (10)	6 (21)	2 (7)	13 (19)	4 (6)
Fatigue	18 (26)	6 (9)	4 (14)	1 (4)	11 (16)	1 (1)
Decreased appetite‡	15 (22)	1 (1)	8 (29)	0	15 (22)	1 (1)
Constipation	10 (14)	2 (3)	4 (14)	0	16 (23)	0
Diarrhea	12 (17)	0	5 (18)	0	19 (28)	1 (1)
Cough	10 (14)	1 (1)	7 (25)	0	9 (13)	1 (1)
Back pain	11 (16)	2 (3)	4 (14)	0	8 (12)	0
Pyrexia	9 (13)	1 (1)	2 (7)	0	10 (14)	0
ALT increased	8 (12)	6 (9)	4 (14)	2 (7)	12 (17)	7 (10)
Asthenia	6 (9)	3 (4)	4 (14)	2 (7)	6 (9)	3 (4)
Pneumonia	7 (10)	4 (6)	2 (7)	0	12 (17)	3 (4)
Weight loss	9 (13)	0	3 (11)	0	7 (10)	1 (1)
Noncardiac chest pain	5 (7)	1 (1)	1 (4)	0	10 (14)	2 (3)

Mensagens finais

- A mutação METex14 skipping pode ser encontrada em adenocarcinomas, carcinomas sarcomatóides, carcinomas escamosos e carcinomas adenoescamosos de pulmão
- A grande variedade de alterações genômicas relacionadas a METex14 skipping pode tornar difícil a detecção desse tipo de alteração por testes moleculares (falso negativo)
- METex14 tende a ocorrer mais em pacientes idosos e tem incidência semelhante em fumantes e não fumantes
- Tumores com METex14 skipping tendem a apresentar TMB baixo e alta expressão de PD-L1
- As respostas de tumores com METex14 skipping a imunoterapia são bastante heterogêneas (daí minha preferência em usar os inibidores de MET em 1L)
- Os inibidores seletivos de MET, como tepotinibe, tem alta atividade contra METex14 skipping, com TR em torno de 60% em 1L e mediana de PFS em torno de 1 ano; A TR em linhas subsequentes é em torno de 50%, mas a duração de resposta é menor nesse contexto (outra razão para a minha preferência em 1L)

Obrigado pela atenção!



helano.freitas@accamargo.org.br
Centro de Referência em Oncologia Torácica
AC Camargo Cancer Center

TEPMETKO® (cloridrato de tepotinibe monoidratado) Comprimidos revestidos de 250 mg. Embalagem com 60 comprimidos. Uso oral/adulto. **Indicações:** indicado o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não-pequenas células avançado (CPNPC), portando alterações em salto no gene do receptor de tirosina quinase *MET*, no éxon 14 (*skipping alterations*) (METex14). **Contraindicações:** Hipersensibilidade ao tepotinibe ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções:** Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite: casos graves ocorreram em 4 pacientes sendo 1 caso fatal. Pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas pulmonares indicativos de reações semelhantes à DPI (ex.: dispneia, tosse, febre). **TEPMETKO®** deve ser suspenso e os pacientes devem ser imediatamente investigados para diagnóstico alternativo ou etiologia específica da doença pulmonar intersticial. **TEPMETKO®** deve ser permanentemente descontinuado se a doença pulmonar intersticial for confirmada e o paciente deve ser tratado adequadamente. Aumento de ALT e/ou AST: Foi relatado aumento das enzimas hepáticas (ALT e/ou AST), em sua maioria não graves e de grau baixo. ALT, AST e bilirrubina devem ser monitoradas antes do início do **TEPMETKO®** e, posteriormente, conforme indicação clínica. Se ocorrerem aumentos de grau 3 ou superior, é recomendada modificação da dose. Interpretação de testes laboratoriais: Tepotinibe ou seu principal metabólito pode levar ao aumento de creatinina pela inibição das proteínas transportadoras tubulares renais OCT 2 e MATE 1 e 2. Estimativas da função renal que dependem da creatinina sérica (depuração de creatinina ou taxa de filtração glomerular estimada) devem ser interpretados com cautela, considerando esse efeito. Gravidez e lactação: devem ser orientadas a evitar engravidar, devendo fazer uso de métodos eficazes de contracepção durante o tratamento com tepotinibe e por pelo menos 1 semana após a última dose de tepotinibe. Não se recomenda a utilização durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com tepotinibe. Mulheres lactantes devem ser alertadas para não amamentar durante o tratamento. Fertilidade: O efeito sobre a fertilidade masculina e feminina é desconhecido. Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas: **TEPMETKO®** não influencia a capacidade de dirigir e operar máquinas. **Reações adversas muito comuns para **TEPMETKO®**:** edema (principalmente edema periférico), náusea, diarreia, vômito, aumento da creatinina e da ALT, hipoalbuminemia. **Interações medicamentosas:** Monitorar os efeitos clínicos de substâncias dependentes de gp-P com um índice terapêutico estreito (por exemplo, digoxina), substratos sensíveis a BCRP e metformina. **Posologia:** A dose recomendada de **TEPMETKO®** é de 500 mg (2 comprimidos) uma vez ao dia com alimentos. O paciente deve administrar o **TEPMETKO®** aproximadamente no mesmo horário todos os dias. O tratamento deve continuar até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Se uma dose diária for omitida, ela pode ser tomada assim que lembrada no mesmo dia, a menos que a próxima dose deva ser administrada em 8 horas. Se ocorrer vômito após tomar uma dose de **TEPMETKO®**, os pacientes devem tomar a próxima dose no horário programado seguinte. **Modificação de dose para reações adversas:** A redução da dose recomendada de **TEPMETKO®** para o tratamento das reações adversas é de 250 mg por via oral uma vez ao dia. **Cuidados de conservação:** Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e conservar na embalagem original para proteger da umidade. M.S. 1.0089.0414. Venda sob prescrição médica.020623.

Contraindicação: Hipersensibilidade ao tepotinibe ou a qualquer um dos excipientes. **Interação medicamentosa:** Monitorar os efeitos clínicos de substâncias dependentes de gp-P com um índice terapêutico estreito (por exemplo, digoxina), substratos sensíveis a BCRP e metformina.

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Material promocional destinado exclusivamente para profissionais de saúde habilitados para prescrever medicamentos sujeitos à prescrição médica. É proibida a reprodução total ou parcial sem o consentimento expresso da Merck