

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tepotinib (Tepmetko®)

Merck Healthcare Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 21.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Der Signalweg des MET-Rezeptors.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Akt	Proteinkinase B
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
c-CBL	Casitas B-Lineage Lymphoma
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
ERK	Extracellular-Signal Regulated Kinase
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor (Hepatocyte Growth Factor)
JAK	Januskinase
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
METex14	MET-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14
NF-κB	Nuclear Factor Kappa B
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PI3K-Akt	Phosphoinositid 3 Kinase Protein Kinase B
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Rat Sarcoma
RET	Rearranged During Transfection
ROS1	C-Ros Oncogene 1
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tepotinib
Handelsname:	Tepmetko®
ATC-Code:	L01EX21
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17447337	EU/1/21/1596/001	225 mg ^a	60 Filmtabletten
a: 225 mg Tepotinib entsprechen 250 mg Tepotinib-Hydrochlorid-Hydrat PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tepotinib ist ein hochselektiver, niedermolekularer Inhibitor des MET (Mesenchymal-Epithelial Transition Factor)-Tyrosinkinase-Rezeptors und in Europa zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen zugelassen [1]. Tepotinib ist ein Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver Inhibitor, der selektiv die ATP-Bindetasche des MET-Tyrosinkinase-Rezeptors bindet und somit die Autophosphorylierung und Signalweiterleitung des Rezeptors verhindert. Durch die Bindung von Tepotinib an MET wird die onkogene MET-Rezeptor-Signalweiterleitung gehemmt und somit die vermehrte Zellteilung, Zelltransformation und Metastasenbildung der Krebszellen unterbunden [2].

Molekular-pathologischer Hintergrund

Lungenkarzinome sind in der Lunge entstandene epitheliale Malignome, welche durch ihre unterschiedlichen histologischen, genetischen und immunochemischen Parameter in bestimmte Subtypen unterteilt werden. Die meisten Lungenkarzinome gehören zur Gruppe der NSCLC, während das davon abzugrenzende kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC; Small Cell Lung Cancer) nur bei ca. 15 % der Patienten vorkommt. Weiterhin werden NSCLC nach histologischen Merkmalen in Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und großzellige sowie sarkomatoide Karzinome unterteilt. Adenokarzinome bilden hierbei den häufigsten Subtyp [3]. Lungenkarzinome weisen eine sehr große molekulare Heterogenität auf, deren Verständnis notwendig ist, um effektive Therapiestrategien zu entwickeln. Lange Zeit galten klassische Verfahren wie Operation, Strahlen- und Chemotherapie als Goldstandard in der Behandlung von Krebserkrankungen. Diese Techniken sind zwar in vielen Fällen nützlich, Operationen und Strahlentherapien wirken dabei jedoch nur lokal am Ort des Tumors. Eine Behandlung mit systemisch wirkender zytotoxischer Chemotherapie führt zusätzlich zur Bekämpfung metastasierender Krebszellen, greift jedoch auch alle anderen gesunden Zellen an, die sich natürlicherweise schnell teilen und zeigt somit erhebliche Nebenwirkungen. Personalisierte Medizin bietet eine große Chance in der Behandlung von Krebserkrankungen, indem sie

Patienten zielgerichtete Therapien zu Verfügung stellt, die spezifisch gegen bestimmte molekulare Veränderungen in ihren Tumoren wirken. Gezielte Krebstherapien wirken dabei effektiver als herkömmliche Chemotherapien und zeigen zusätzlich weniger Nebenwirkungen, da vornehmlich spezifisch Krebszellen angegriffen werden [4, 5].

Risikofaktoren für die Entstehung von Lungenkarzinomen sind neben äußeren Faktoren wie Tabakkonsum, Strahlenexposition und Schadstoffbelastungen der Luft auch vererbare genetische Prädispositionen [3]. Durch das Einwirken externer Faktoren entstehen Lungenkarzinome in einem komplexen, stufenweisen Prozess der Deregulierung lebenswichtiger Signalwege durch genetische Aberrationen wie beispielsweise Mutationen in Wachstumsfaktoren wie KRAS (Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene) oder dem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) oder in Tumorsuppressorgenen wie p53, ALK (anaplastische Lymphomkinase) oder MET, das weiter unten im Text näher beschrieben wird [3, 6]. Die molekulargenetische Charakterisierung der Karzinome führt zur Identifizierung onkologischer Treibermutationen und Tumorsuppressorgenen und trägt somit zur Entwicklung zielgerichteter Therapien bei. Die häufigsten Treibermutationen in Adenokarzinomen sind aktivierende Mutationen des EGFR und des KRAS-Proteins [7].

Der MET-Rezeptor und MET-Signalweg

Die verschiedenen Signalwege des MET-Tyrosinkinase-Rezeptors, auch Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (HGF; Hepatocyte Growth Factor Receptor) genannt, spielen eine wichtige Rolle während der Embryonalentwicklung, in welcher die Migration von Muskelvorläuferzellen, die Lymph- und Blutgefäßbildung und die Zellteilung von Hepatozyten gefördert werden. Auch im Erwachsenenalter werden während der Wundheilung die Zellteilung und Zellmigration an der Wundstelle durch die unterschiedlichen MET-Signalwege stimuliert. Die unkontrollierte, konstitutive Aktivierung des MET-Tyrosinkinase-Rezeptors, verursacht durch METex14-Skipping-Mutationen oder MET-Amplifikationen, führt zur übermäßigen Aktivierung der Downstream-Signalwege und somit zu erhöhter Zellteilung, Zelltransformation, Vaskulogenese, Zellmigration und Invasion und fördert damit die Krebsentstehung und dessen Metastasenbildung [6, 8].

Der MET-Tyrosinkinase-Rezeptor besteht hauptsächlich aus einer 50 kDa großen extrazellulären alpha-Kette und einer 140 kDa großen transmembranen beta-Kette, die durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind [8, 9]. Extrazellulär befindet sich die Bindestelle für den Liganden des Rezeptors, den HGF, gefolgt von der Transmembrandomäne, welche den extrazellulären Teil des Tyrosinkinase-Rezeptors mit dem intrazellulären Teil im Zellinneren verbindet (siehe Abbildung 1). Intrazellulär befinden sich die Juxtamembrandomäne mit der E3-Ubiquitin-Protein-Ligase c-CBL (Casitas B-Lineage Lymphoma)-Bindestelle und dem Tyrosinrest Y1003, sowie die Tyrosinasedomäne mit der ATP-Bindetasche. Während der Rezeptor inaktiv ist, ist eine Bindung von ATP an die Bindestelle nicht möglich [8-10].

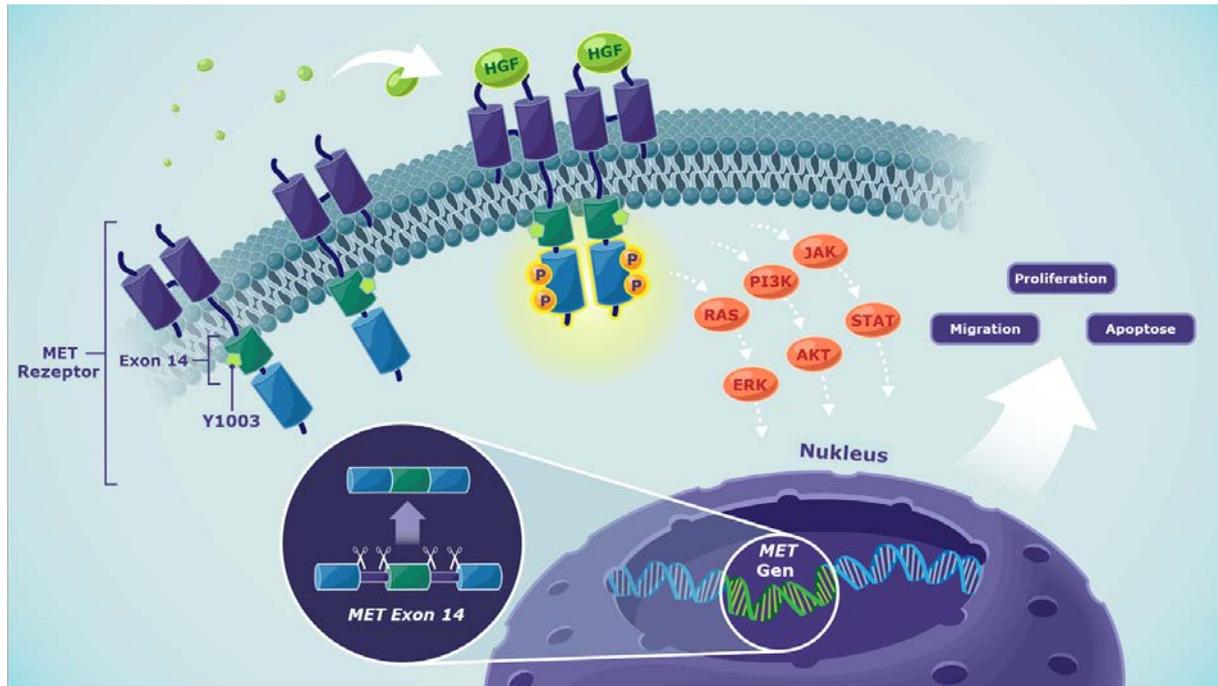


Abbildung 1: Der Signalweg des MET-Rezeptors.

Der MET-Rezeptor besteht aus einer extrazellulären und einer intrazellulären Domäne. Die extrazelluläre Domäne enthält die Bindestelle für den HGF-Liganden. Intrazellulär befindet sich die Juxtamembrandomäne mit dem Tyrosinrest Y1003. Die Bindung von HGF an den MET-Rezeptor führt zur Dimerisierung und Autophosphorylierung des Rezeptors und nachfolgender Aktivierung der RAS, PI3K/Akt-, STAT3- und der NF-kB-Signalwege, welche Zellteilung, Zelltransformation, Migration und Apoptose der Zelle fördern. Die Phosphorylierung des Tyrosinrests Y1003 markiert den MET-Rezeptor für den intrazellulären, proteasomalen Abbau durch Ubiquitinierung.

Akt: Proteinkinase B; ERK: Extracellular-Signal Regulated Kinase; HGF: Hepatozyten-Wachstumsfaktor; JAK: Januskinase; MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor, auch Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein genannt; NF-kB: Nuclear Factor Kappa B; PI3K-Akt: Phosphoinositid-3-Kinase-Protein-Kinase B; RAS: Rat Sarcoma; STAT3: Signal Transducer and Activator of Transcription 3

Bei Bindung des Liganden HGF an den MET-Rezeptor werden mehrere Downstream-Signalwege und eine Reihe intrazellulärer Prozesse aktiviert. Zunächst kommt es zur Dimerisierung und Autophosphorylierung des Rezeptors. Nachfolgend führt das intrazellulär zur Aktivierung mehrerer Signalwege wie des RAS (Rat Sarcoma)-, PI3K-Akt (Phosphoinositid 3 Kinase Protein Kinase B)-, STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3)- und des NF-kB (Nuclear Factor Kappa B)-Signalwegs und fördert die Zellteilung, Zelltransformation, Migration, Tubulogenese und Apoptose der Zelle (siehe Abbildung 1) [8, 10-12]. Die Aktivierung des MET-Rezeptors führt gleichzeitig zur Phosphorylierung des Tyrosinrests Y1003, eine Bindestelle für die E3-Ubiquitin-Protein-Ligase c-CBL, welche den MET-Rezeptor anschließend für den intrazellulären, proteasomalen Abbau durch Ubiquitinierung markiert. Der Rezeptor wird nach erfolgreicher Aktivierung internalisiert und entweder zurück an die Zellmembran recycelt oder durch Lysosomen abgebaut [8].

METex14-Skipping-Veränderungen

Zielgerichtete Krebstherapien, die auf bestimmte Mutationen von Treibergenen wie z. B. EGFR- oder KRAS-Mutationen abzielen, haben die Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des NSCLC in den letzten Jahren revolutioniert. In jüngerer Zeit wurde auch der MET-Rezeptor als onkogener Treiber beim fortgeschrittenen, metastasierten NSCLC beschrieben [7]. METex14-Skipping-Veränderungen sind selten und nur in einem kleinen Anteil von Adenokarzinomen (2,9 %), Plattenepithelkarzinomen (2,1 %), Adenoplattenepithelkarzinomen (8,2 %), sarkomatoiden Karzinomen (7,7 %) und anderen nicht weiter spezifizierten Lungenkrebssubtypen (3 %) festzustellen [13]. Patienten mit einer solchen Mutation sind meistens 70 Jahre alt oder älter [14-16]. Bei METex14-Skipping-Veränderungen wird während der Proteinbiosynthese das Gen-Exon 14 übersprungen und fehlt in der Aminosäuresequenz des Proteins [6]. Durch diese Veränderung im MET-Protein fehlt in der Juxtamembrandomäne die Bindestelle Y1003, an der die c-CBL-Ligase E3 den Rezeptor nach erfolgreicher Aktivierung und Signalweiterleitung für den Abbau markiert. Das Fehlen dieser Bindestelle verhindert somit den intrazellulären, proteasomalen Abbau des Rezeptors und führt schließlich zur erhöhten MET-Rezeptor-Stabilität und erhöhten Aktivierung der MET-Signalwege. Die METex14-Skipping-Veränderung ist somit für vermehrte Zellteilung, Zelltransformation und Metastasenbildung in NSCLC verantwortlich [7, 17].

Präklinische Modelle zeigten, dass MET-Exon-14-Skipping-Mutationen das Wachstum von Tumorzellen durch hohe und anhaltende MET-Signalweiterleitung antreibt. MET-Exon-14-Skipping-Mutationen werden oft in Abwesenheit von Mutationen anderer bekannter onkogener Treiber wie EGFR, KRAS oder dem humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) gefunden, was darauf hinweist, dass diese Mutation die Entwicklung maligner Karzinome in Abwesenheit anderer onkogener Treiber fördern kann [18]. Die genetische Charakterisierung einer Patientengruppe mit unterschiedlichen Tumorarten hat die METex14-Skipping-Veränderung in NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom nachgewiesen. Alle diese Patienten zeigten neben der METex14-Skipping-Veränderung weder aktivierende Mutationen der EGFR- oder KRAS-Gene noch Genumlagerungen in ALK, ROS1 (C-Ros Oncogene 1) oder dem Protoonkogen RET (Rearranged During Transfection) [7]. Ebenfalls wurde von Patienten mit einem sarkomatoiden Lungenkarzinom mit METex14-Skipping-Veränderung berichtet, die weder Mutationen in EGFR, KRAS, dem Protoonkogen BRAF (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – Isoform B) noch Genumlagerungen in ALK aufwiesen [19]. Während es bereits etablierte zielgerichtete Therapien zur Behandlung von NSCLC-Patienten mit Mutationen in EGFR, KRAS, ALK und ROS1 gibt, ist bislang in Deutschland für Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer METex14-Skipping-Veränderung noch keine Therapie zugelassen. Der Bedarf an entsprechend zielgerichteten Therapien zeigt sich auch daran, dass Amplifikationen des MET-Tyrosinkinase-Rezeptors in etwa 5-19 % der NSCLC-Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren nachgewiesen wurden [20-23].

Wirkmechanismus von Tepotinib

Tepotinib ist ein oraler, hochselektiver, ATP-kompetitiver niedermolekularer Typ 1b MET-Inhibitor für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

einer METex14-Skipping-Veränderung. Tepotinib bindet an die ATP-Bindetasche der Kinasedomäne. Dadurch wird die Bindung von ATP an die Kinasedomäne und somit die Phosphotransferase-Aktivität von MET blockiert, die MET-Rezeptor-Signalweiterleitung gehemmt und die vermehrte Zellteilung, Zelltransformation und Metastasenbildung der Krebszellen unterbunden [2].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Tepmetko [®] wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen.	nein	16.02.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ METex14: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 beruhen auf dem Wortlaut der Fachinformation von Tepmetko[®] (Stand: Februar 2022) [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Wirkstoff Tepotinib (Abschnitt 2.1.1) stammen aus der deutschen Fachinformation von Tepmetko[®] (Stand: Februar 2022) und aus den Zulassungsunterlagen von Merck Europe B.V.

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels (Abschnitt 2.1.2) wurden aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen von Merck Europe B.V. und aus publizierter Fachliteratur entnommen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, stammen aus der deutschen Fachinformation von Tepmetko[®] (Stand: Februar 2022).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Europe B.V. Fachinformation TEPMETKO® 225 mg Filmtabletten (Tepotinib). Stand: Februar 2022.
2. Bladt F, Faden B, Friese-Hamim M, Knuehl C, Wilm C, Fittschen C, et al. EMD 1214063 and EMD 1204831 constitute a new class of potent and highly selective c-Met inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2013;19(11):2941-51.
3. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15009.
4. Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;93:52-79.
5. Chabner BA, Roberts TG. Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews Cancer.* 2005;5(1):65-72.
6. Salgia R. MET in Lung Cancer: Biomarker Selection Based on Scientific Rationale. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(4):555-65.
7. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P, 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(7):721-30.
8. Van Der Steen N, Giovannetti E, Pauwels P, Peters GJ, Hong DS, Cappuzzo F, et al. cMET Exon 14 Skipping: From the Structure to the Clinic. *J Thorac Oncol.* 2016;11(9):1423-32.
9. Schiering N, Knapp S, Marconi M, Flocco MM, Cui J, Perego R, et al. Crystal structure of the tyrosine kinase domain of the hepatocyte growth factor receptor c-Met and its complex with the microbial alkaloid K-252a. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(22):12654-9.
10. Cortot AB, Kherrouche Z, Descarpentries C, Wislez M, Baldacci S, Furlan A, et al. Exon 14 Deleted MET Receptor as a New Biomarker and Target in Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(5).
11. Wu YL, Soo RA, Locatelli G, Stammberger U, Scagliotti G, Park K. Does c-Met remain a rational target for therapy in patients with EGFR TKI-resistant non-small cell lung cancer? *Cancer Treat Rev.* 2017;61:70-81.
12. Drilon A, Cappuzzo F, Ou SI, Camidge DR. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):15-26.
13. Schrock AB, Frampton GM, Suh J, Chalmers ZR, Rosenzweig M, Erlich RL, et al. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. *J Thorac Oncol.* 2016;11(9):1493-502.
14. Tong JH, Yeung SF, Chan AW, Chung LY, Chau SL, Lung RW, 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(12):3048-56.
15. Kron A, Scheffler M, Heydt C, Ruge L, Schaepers C, Eisert AK, et al. Genetic Heterogeneity of MET-Aberrant NSCLC and Its Impact on the Outcome of Immunotherapy. *J Thorac Oncol.* 2021;16(4):572-82.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med.* 2020;383(10):931-43.
17. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM, 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(8):850-9.
18. Salgia R, Sattler M, Scheele J, Stroh C, Felip E. The promise of selective MET inhibitors in non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping. *Cancer Treat Rev.* 2020;87:102022.
19. Liu X, Jia Y, Stoopler MB, Shen Y, Cheng H, Chen J, et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Reveals High Frequency of Actionable MET Gene Mutations. *J Clin Oncol.* 2016;34(8):794-802.
20. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med.* 2011;3(75):75ra26.
21. Stewart EL, Tan SZ, Liu G, Tsao MS. Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations-a review. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(1):67-81.
22. Papadimitrakopoulou VA, Wu Y-L, Han J-Y, Ahn M-J, Ramalingam SS, John T, et al. LBA51: Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study. *Ann Oncol.* 2018(Supplement 8):VIII741.
23. Ramalingam SS, Cheng Y, Zhou C, Ohe Y, Imamura F, Cho BC, et al. LBA50: Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: Preliminary data from the phase III FLAURA study. *Ann Oncol.* 2018(Supplement 8):VIII740.