

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Capmatinib (Tabrecta)

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
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	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: MET-Signalwege [8]	7
Abbildung 2-2: <i>MET</i> ex14-Skipping-Mutation und ihre Konsequenz für die MET-Rezeptor-Tyrosinkinase [7]	8
Abbildung 2-3: Kristallstruktur-Model zur Bindung von Capmatinib (gelbe Struktur) an die Aktivierungsschleife (grüne Struktur) der MET-Rezeptor-Tyrosinkinase [3]	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A-loop	Aktivierungs-Schlaufe
Akt	Proteinkinase B
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
CBL	E3 Ubiquitin Ligase (Das assoziierte kodierende Gen ist das Casitas B-lineage Lymphoma Gen (cbl))
D1228	Asparaginsäure-Rest an Position 1228 des A-loops
DNA	Desoxyribonukleinsäure
HGF	Hepatocyte Growth Factor
HGFR	Hepatocyte Growth Factor Receptor
K1110	Lysin Rest an Position 1110 des A-loops
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
<i>MET</i> _{ex14}	Mutation, die zum Skipping des Exon 14 im <i>MET</i> -Gen führt
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
NF- κ B	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NSCLC	Non-Small-Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
STAT	Signal transducer and activator of transcription
Tyr1003	Tyrosin-Rest an Position 1003 der RTK
Y1230	Tyrosin-Rest an Position 1230 des A-loops

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:	Capmatinib
Handelsname:	Tabrecta
ATC-Code:	L01EX17

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
17614491	EU/1/22/1650/002	150 mg	120 Filmtabletten
17614516	EU/1/22/1650/004	200 mg	120 Filmtabletten

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.

Capmatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit Veränderungen, die zu *MET*ex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen [20].

Capmatinib ist ein Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver Inhibitor und bindet selektiv an die ATP-Bindetasche des MET-Tyrosinkinase-Rezeptors, um somit die Autophosphorylierung zu verhindern. Durch die Bindung von Capmatinib an Rezeptor-Tyrosinkinase MET wird die onkogene MET-Rezeptor-Signalweiterleitung unterbunden und so die vermehrte Zellteilung, Zelltransformation und Metastasenbildung der Krebszellen verhindert.

Mutationen im *MET*-Gen beeinflussen die Transkription der Rezeptor-Tyrosinkinase MET, auch Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Hepatocyte Growth Factor Receptor, HGFR) genannt [5]. Der MET-Rezeptor und sein Ligand HGF (Hepatocyte Growth Factor) sind an zahlreichen, die Tumorprogression stimulierenden Prozessen, wie Proliferation, Invasion und Angiogenese beteiligt und spielen bei der tumorrelevanten Signalübertragung eine essentielle Rolle [2, 19]. Die durch den Liganden HGF ausgelöste Dimerisierung und Phosphorylierung des Rezeptors aktiviert die Rezeptor-Tyrosinkinase MET. Dadurch kommt es zur Aktivierung verschiedener intrazellulärer Signalwege, welche das Überleben, die Proliferation und Migration von Zellen steuern [1]:

- Über die Stimulierung der Akt (Proteinkinase B)-Achse kommt es zur Hemmung der Apoptose und Förderung des Zellüberlebens, der Proteinbiosynthese und des Zellwachstums.
- Durch Aktivierung des Ras-MAPK (Rat sarcoma-Mitogen-activated protein kinase)-Signalwegs wird die Zellproliferation, Zellmotilität und der Zellzyklus reguliert.
- Durch Aktivierung des STAT 3 (Signal transducer and activator of transcription 3)-Signalwegs sowie von NF- κ B werden weitere zelluläre Prozesse gesteuert, die Gentranskription und das Zellwachstum stimulieren.

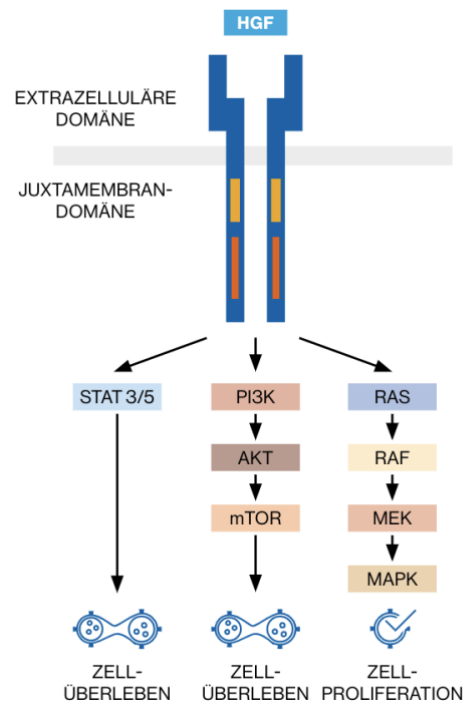


Abbildung 2-1: MET-Signalwege [8]

Abkürzungen: AKT: Proteinkinase B; HGF: Hepatocyte Growth Factor; MAPK: Mitogen-activated protein kinase; MEK: Mitogen-activated protein kinase kinase; mTOR: Mechanistic target of rapamycin; RAF: Rapidly accelerated fibrosarcoma; RAS: rat sarcoma; PI3K: Phosphatidylinositol 3-Kinase; STAT: Signal transducer and activator of transcription.

Die Aktivierung der MET-Rezeptor-Tyrosinkinase durch HGF begünstigt damit das Überleben, Wachstum und die Invasion von Tumorzellen und somit das Metastasierungspotential [5].

Aktivierende Mutationen im *MET*-Gen spielen somit eine zentrale Rolle für das Tumorwachstum. Beim NSCLC können Amplifikationen, Überexpressionen und Splicing die Ursache für das Tumorwachstum sein, wobei aber nicht alle Veränderungen im *MET*-Gen eine Auswirkung auf das Wachstum von Tumorzellen haben [5]. Für die zielgerichtete Therapie des NSCLC ist insbesondere die aktivierende Alteration im Exon 14 des *MET*-Gens relevant [14, 24]. Über 160 verschiedene Mutation, z.B. Insertionen, Deletionen oder Punktmutationen können im Bereich der Introns 13 bis 14 zum Herausschneiden (Splicing) der Exon 14-Region auf mRNA-Ebene führen [7, 23]. Dadurch geht das Exon 14 in der prozessierten mRNA verloren (Exon 14 Skipping), was bei der Proteinbiosynthese zu einer Deletion der Juxtamembran-Domäne führt (Abbildung 2-2).

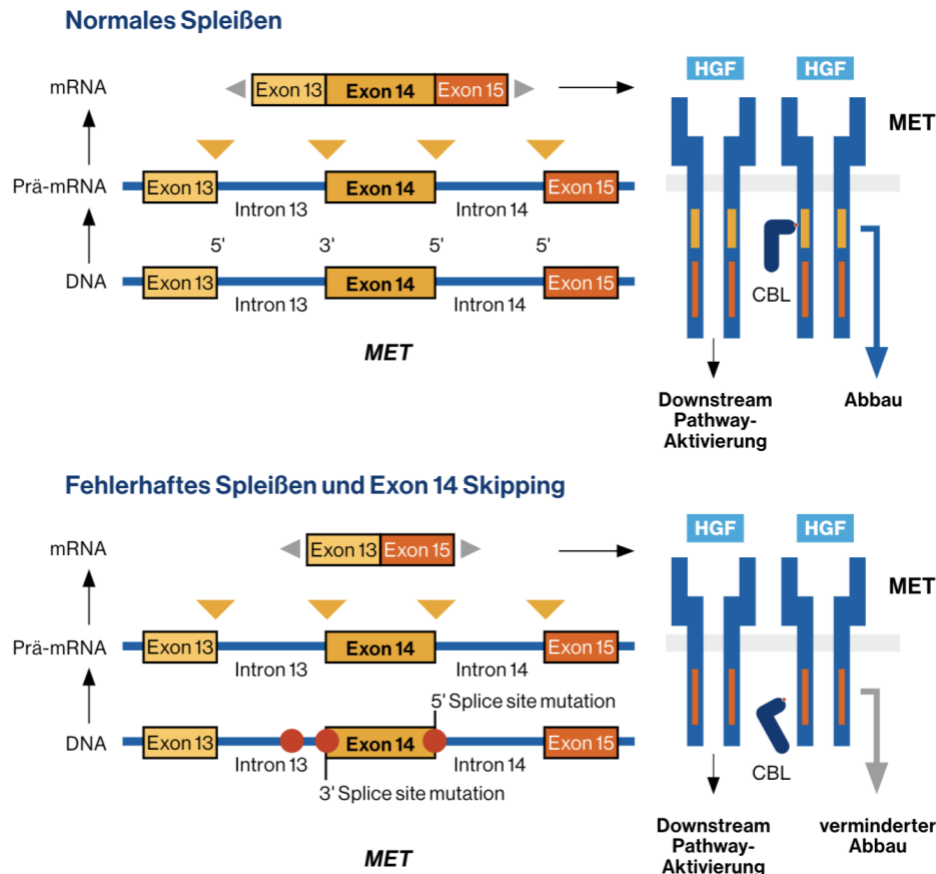


Abbildung 2-2: *MET*^{Ex14}-Skipping-Mutation und ihre Konsequenz für die MET-Rezeptor-Tyrosinkinase [7]

Abkürzungen: CBL: E3 Ubiquitin-Protein-Ligase; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HGF: Hepatocyte Growth Factor; MET: Mesenchymale-Epidermale Transition; *MET*^{Ex14}: Exon 14-Skipping-Mutation im *MET*-Gen; mRNA: messenger Ribonukleinsäure.

Die Juxtamembran-Domäne enthält die Bindestelle Y1003. Dieser Tyrosinrest Y1003 dient als Bindestelle für die E3-Ubiquitin-Protein-Ligase CBL. Eine entsprechende Bindung dieser Ligase markiert den MET-Rezeptor für den intrazellulären, proteasomalen Abbau durch Ubiquitinierung. Fehlt also die Bindestelle, wird der intrazelluläre, proteasomale Abbau des Rezeptors verhindert, was die genannten Folgen hat [6, 7, 14]. Der Verlust dieser Region, die für den Abbau und die Deaktivierung erforderlich ist, führt zu einer konstitutiven Aktivierung der MET-Rezeptor-Tyrosinkinase, was eine anhaltende, verstärkte Aktivierung nachgelagerter potentiell onkogener Signalwege wie z.B. der PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase)/Akt- und der RAS/MAPK-Kaskade nach sich zieht [1, 26].

Durch *MET*^{Ex14}-Mutationen wird MET also stabilisiert und der Signalweg verstärkt aktiviert. Im Ergebnis kommt es zur dauerhaften Stimulierung der Zellproliferation, Migration, Angiogenese und damit zum Tumorwachstum [4, 11, 22, 24]. Klinisch ist das Vorliegen einer Exon 14-Skipping-Mutation im *MET*-Gen, im Weiteren *MET*^{Ex14}-Skipping-Mutation genannt, mit einer äußerst ungünstigen Prognose beim NSCLC verbunden [12, 21].

Die *MET*ex14-Skipping-Mutation gehört zur Gruppe der bislang identifizierten Mutationen, die eine zentrale Rolle in der Onkogenese des Lungenkarzinoms spielen und daher als Treibermutationen bezeichnet werden [18, 27]. *MET*ex14-Skipping-Mutationen wurden bei verschiedenen Tumorarten nachgewiesen, am häufigsten beim Lungen- (2,7 %), Magen- (7,1 %) und kolorektales Karzinom (bis zu 9,3 %), Hirngliom (0,4 %); seltener auch bei anderen bösartigen Tumoren (bspw. beim Weichteilsarkom, Urothelkarzinom, Merkelzellkarzinom, Nebennierenrindenzellkarzinom, Nierenzellkarzinom und beim hepatozellulären Karzinom) [6, 9, 16]. Beim Lungenkarzinom führte die Identifikation onkogener Treibermutationen in den letzten Jahrzehnten zur Entwicklung hoch wirksamer, zielgerichteter Substanzen, welche das Tumorstadium durch Inhibition einzelner bzw. einiger weniger Onkogene effizient blockieren [15, 25]. Die *MET*ex14-Skipping-Mutation stellt nun ein neues potentiell Target für eine zielgerichtete Therapie des NSCLC dar.

Wirkmechanismus von Capmatinib

Capmatinib ist ein zielgerichteter, hoch selektiver, oraler, ATP-kompetitiver Inhibitor der MET-Rezeptor-Tyrosin-Kinase [20]. Die Substanz bindet und inhibiert insbesondere MET mit einer Exon 14-Skipping-Mutation. Die hohe Selektivität von Capmatinib wurde in zwei verschiedenen Screening-Paneele nachgewiesen [3, 17]. In diesen zeigte Capmatinib eine Selektivität gegenüber MET von etwa dem 1000-fachen oder mehr im Vergleich zu mehr als 400 anderen Kinasen oder mutierten Kinase-Varianten. Capmatinib hemmt sowohl die RTK-Autophosphorylierung als auch die durch den Liganden HGF ausgelöste Phosphorylierung des Rezeptors. Damit inhibiert Capmatinib die MET-vermittelte Aktivierung der nachgeschalteten Signalkaskaden und so die Proliferation und das Überleben von MET-abhängigen Krebszellen [20].

Strukturmodellierungen haben gezeigt, dass Capmatinib in die Klasse der Typ I-RTK-Inhibitoren fällt. Diese Klasse der RTK-Inhibitoren bindet die Aktivierungsschleife (A-loop) der ATP-Tasche der aktiven Form der MET-Rezeptor-Tyrosinkinase [14]. Dort formt Capmatinib reversible π -Bindungen zwischen seinem Phenyl-Ring und dem Tyrosin-Rest Y1230 der MET-Rezeptor-Tyrosinkinase [17]. Eine Salz-Brücke zwischen dem Asparaginsäure-Rest D1228 des A-Loops und dem Lysin-Rest K1110 der MET-Rezeptor-Tyrosinkinase stabilisiert die Y1230-Capmatinib-Interaktion [3] (Abbildung 2-3). Auf diese Art verhindert Capmatinib die Phosphorylierung von MET und somit die Aktivierung der MET-abhängigen Signalkaskaden. Die Folge ist eine Unterbrechung der durch MET aktivierten Signalwege. Bei Tumorzellen, die MET überexprimieren oder bei denen MET durch Mutationen konstitutiv aktiviert ist, führt diese Hemmung zur Apoptose. Entsprechend zeigten prä-klinische Tumor-Modelle eine reduzierte Zell-Proliferation und eine Capmatinib-induzierte Apoptose [3]. *In vitro* ist Capmatinib der derzeit potenteste MET-Inhibitor mit den geringsten IC_{50} -Konzentrationen ($IC_{50} = 0,6$ nM) im Vergleich zu anderen MET-Inhibitoren [10]. Capmatinib ist Liquor-gängig und wirkt somit sowohl auf Metastasen in der Peripherie als auch im zentralen Nervensystem [13, 28].

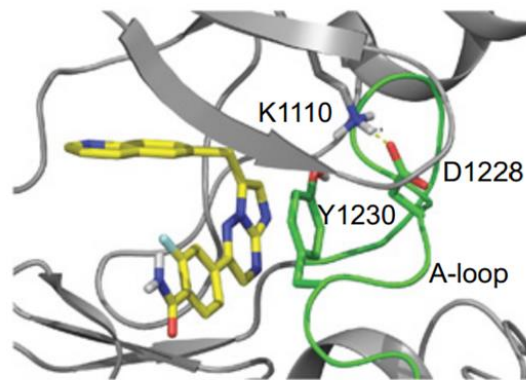


Abbildung 2-3: Kristallstruktur-Modell zur Bindung von Capmatinib (gelbe Struktur) an die Aktivierungsschleife (grüne Struktur) der MET-Rezeptor-Tyrosinkinase [3]

Abkürzungen: K1110: Lysin-Rest an Position 1110 des A-loops; Y1230: Tyrosin-Rest an Position 1230 des A-loops; D1228: Asparaginsäure-Rest an Position 1228 des A-loops.

Zusammenfassend handelt es sich bei Capmatinib um einen hochselektiven MET-Inhibitor, der zielgerichtet sowohl die Autophosphorylierung als auch die durch HGF ausgelöste Phosphorylierung von MET und somit die MET-vermittelte Aktivierung von nachgeschalteten Signalproteinen sowie die Proliferation und das Überleben von MET-abhängigen Krebszellen hemmt und so die Versorgung von vortherapierten NSCLC Patienten mit einer *MET*_{ex14}-Skipping-Mutation decken kann.

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
Tabrecta als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen.	nein	20. Juni 2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegen die Angaben in der Fachinformation zu Capmatinib zugrunde [20].

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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	

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 und die Information zum Zulassungsstatus von Capmatinib wurden der Fachinformation entnommen. Die weitere verwendete Literatur wurde mittels einer Recherche (nicht systematisch) in der Datenbank Medline (über „PubMed“) und einer Freihandsuche im Internet identifiziert.

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. Ariyawutyakorn W, Saichaemchan S, Varella-Garcia M. Understanding and Targeting MET Signaling in Solid Tumors - Are We There Yet? J Cancer. 2016;7:633–49.
2. Arnheim K. MET: neuer Angriffspunkt beim NSCLC. Im Focus Onkologie. 2018;21:35.
3. Baltschukat S, Engstler BS, Huang A, Hao H-X, Tam A, Wang HQ, et al. Capmatinib (INC280) Is Active Against Models of Non-Small Cell Lung Cancer and Other Cancer Types with Defined Mechanisms of MET Activation. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2019;25:3164–75.
4. Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, Vande Woude GF. Met, metastasis, motility and more. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003;4:915–25.

5. Comoglio PM, Trusolino L, Boccaccio C. Known and novel roles of the MET oncogene in cancer: a coherent approach to targeted therapy. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:341–58.
6. Cortot AB, Kherrouche Z, Descarpentries C, Wislez M, Baldacci S, Furlan A, Tulasne D. Exon 14 Deleted MET Receptor as a New Biomarker and Target in Cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109:1–12.
7. Drilon A. MET Exon 14 Alterations in Lung Cancer: Exon Skipping Extends Half-Life. *Clin Cancer Res*. 2016;22:2832–4.
8. Feng Y, Thiagarajan PS, Ma PC. MET signaling: novel targeted inhibition and its clinical development in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7:459–67.
9. 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;5:850–9.
10. Fujino T, Kobayashi Y, Suda K, Koga T, Nishino M, Ohara S, et al. Sensitivity and Resistance of MET Exon 14 Mutations in Lung Cancer to Eight MET Tyrosine Kinase Inhibitors In Vitro. *J Thorac Oncol*. 2019;14:1753–65.
11. Garon EB, Brodrick P. Targeted Therapy Approaches for MET Abnormalities in Non-Small Cell Lung Cancer. *Drugs*. 2021;81:547–54.
12. Gow C-H, Hsieh M-S, Wu S-G, Shih J-Y. A comprehensive analysis of clinical outcomes in lung cancer patients harboring a MET exon 14 skipping mutation compared to other driver mutations in an East Asian population. *Lung Cancer*. 2017;103:82–9.
13. Heist RS, Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Groen H, et al. OA01.07 Capmatinib (INC280) in MET Δ EX14-Mutated Advanced NSCLC: Efficacy Data from the Phase 2 Geometry MONO-1 Study. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14:S1126.
14. Hong L, Zhang J, Heymach JV, Le X. Current and future treatment options for MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:1758835921992976.
15. König D, Savic Prince S, Rothschild SI. Targeted Therapy in Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. An Update on Treatment of the Most Important Actionable Oncogenic Driver Alterations. *Cancers (Basel)*. 2021;13:1–37.
16. Lee J, Ou S-HI, Lee JM, Kim HC, Hong M, Kim SY, et al. Gastrointestinal malignancies harbor actionable MET exon 14 deletions. *Oncotarget*. 2015;6:28211–22.
17. Liu X, Wang Q, Yang G, Marando C, Koblisch HK, Hall LM, et al. A novel kinase inhibitor, INCB28060, blocks c-MET-dependent signaling, neoplastic activities, and cross-talk with EGFR and HER-3. *Clin Cancer Res*. 2011;17:7127–38.
18. Luo SY, Lam DC. Oncogenic driver mutations in lung cancer. *Transl Respir Med*. 2013;1:6.

19. Naldini L, Vigna E, Narsimhan RP, Gaudino G, Zarnegar R, Michalopoulos GK, Comoglio PM. Hepatocyte growth factor (HGF) stimulates the tyrosine kinase activity of the receptor encoded by the proto-oncogene c-MET. *Oncogene*. 1991;6:501–4.
20. Novartis Pharma GmbH. Tabrecta® Filmtabletten: Stand der Information: 07/2022. 2022. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 11.07.22.
21. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, Umeton R, Montecalvo J, Ni A, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol*. 2018;29:2085–91.
22. Sadiq AA, Salgia R. MET as a possible target for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:1089–96.
23. Santarpia M, Massafra M, Gebbia V, D'Aquino A, Garipoli C, Altavilla G, Rosell R. A narrative review of MET inhibitors in non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10:1536–56.
24. Smyth EC, Scalfani F, Cunningham D. Emerging molecular targets in oncology: clinical potential of MET/hepatocyte growth-factor inhibitors. *Onco Targets Ther*. 2014;7:1001–14.
25. Tartarone A, Lapadula V, Di Micco C, Rossi G, Ottanelli C, Marini A, et al. Beyond Conventional: The New Horizon of Targeted Therapy for the Treatment of Advanced Non Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:632256.
26. 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;11:1423–32.
27. Vijayalakshmi R, Krishnamurthy A. Targetable "driver" mutations in non small cell lung cancer. *Indian J Surg Oncol*. 2011;2:178–88.
28. Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:944–57.