



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

6. Dezember 2022

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Capmatinib (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom)

veröffentlicht am 15. November 2022

Vorgangsnummer 2022-08-15-D-855

IQWiG Berichte Nr. 1455

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Capmatinib (Tabrecta®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand

Dr. med. Carsten-Oliver Schulz

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Dies ist das zweite Verfahren zu einem gezielten Arzneimittel beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit *MET*ex14-Skipping. Capmatinib (Tabrecta®) ist zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und *MET*ex14-Skipping nach einer Therapie mit Platin-basierter Chemotherapie und/oder Immuncheckpoint-Inhibitoren. Das IQWiG wurde vom G-BA mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG	
Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
Nach Erstlinientherapie mit einem PD1-/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
Nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder einer sequenziellen Immunchemotherapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Unterteilung der Subgruppen in der Zweitlinientherapie ist formal korrekt und knüpft direkt an die frühe Nutzenbewertung von Tepotinib in derselben Indikation an. Klinisch ist aktuell allerdings nur die dritte der vom G-BA festgelegten Subpopulationen relevant. Sie entspricht den aktuellen Therapieempfehlungen in Deutschland.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Zulassungsstudie GEOMETRY mono-1, eine offene, multi-zentrische, nicht-randomisierte Studie. Dazu legt der pharmazeutische Unternehmer Daten aus RECAP vor, einem indirekten Vergleich von Daten aus GEOMETRY mono-1 und dem nationalen Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs.
- Capmatinib führte bei den vorbehandelten Pat. zu einer Ansprechrate von etwa 44%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 4,7 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 14,8 Monaten. Capmatinib hat eine hohe Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen.
- Capmatinib führte zu einer Linderung von krankheitsassoziierten Symptomen (Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerz).
- Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen ist mit 13% nicht sehr hoch. Das Nebenwirkungsspektrum ist spezifisch, insbesondere das Auftreten von Ödemen. Mögliche Arzneimittelinteraktionen, u. a. über CYP3A4, sind zu beachten.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Capmatinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Capmatinib ist das zweite zugelassene, gezielt wirksame Arzneimittel beim NSCLC mit *MET*ex14-Skipping. Die aktuell vorliegenden Daten zeigen Ansprech- und Überlebensraten, die über den Erwartungen liegen. Das wird durch den indirekten Vergleich mit Daten des nNGM bestätigt.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Für die große Mehrzahl von Pat. im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Pat. deutlich verbessert. Weiterhin stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung [1-4].

Die Therapieindikation im Rezidiv oder bei Refraktärität richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Patientenpräferenz. Die Auswahl der Substanzen wird bestimmt durch die histologische Klassifikation des Tumors, molekularpathologische Alterationen (molekular-stratifizierte Therapie) und den Grad der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen. Das Wissen um die therapeutischen Optionen ermöglicht ein optimales Patientenmanagement.

3. Stand des Wissens

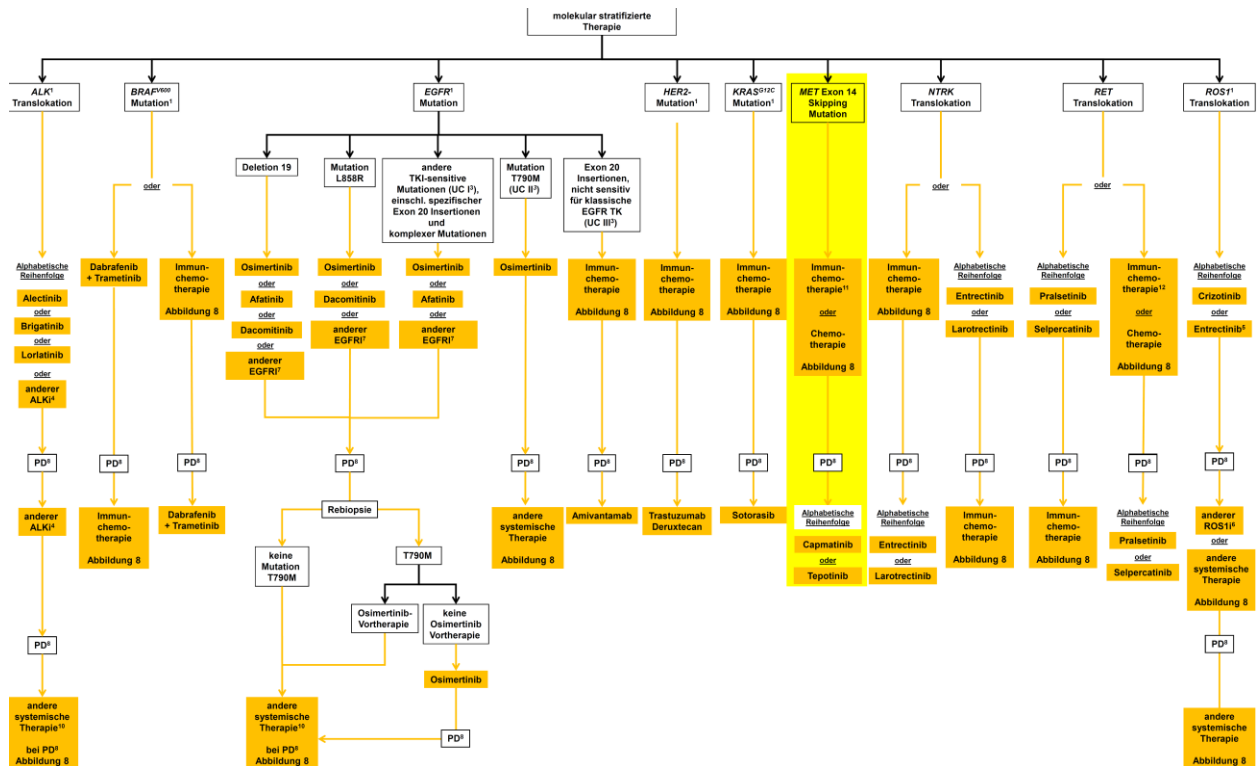
Das *MET* Gen ist auf dem langen Arm von Chromosom 7 lokalisiert und umfasst 21 Exone. *MET* kodiert für eine Rezeptortyrosinkinase, die physiologisch auf epithelialen Zellen, aber auch auf Endothel, Neuronen, Hepatozyten und hämatopoetischen Zellen exprimiert wird. Der natürliche Ligand von *MET* ist HGF, der Hepatocyte Growth Factor. Die Phosphorylierung von *MET* aktiviert unterschiedliche intrazelluläre Signalübertragungswege und induziert Proliferation, Überleben, Mobilisation und Invasion von Zellen. In Tumoren sind unterschiedliche Aberrationen von *MET* nachgewiesen worden. Dazu gehören Mutationen, Amplifikation, Überexpression und Transaktivierung mit anderen Rezeptortyrosinkinasen [5].

Eine der häufigen Aberrationen ist die sog. *MET* Exon-14-Skipping-Mutation (*MET*Ex14-Skipping). Inzwischen wurde weit über 100 distinkte, genetische Varianten als Ursache einer *MET* Exon-14-Skipping-Mutation identifiziert [6]. Die daraus resultierende In-Frame-Deletion führt zu einem verkürzten Transkript. Der *MET* Rezeptor behält seine Affinität zu HGF und seine transmembranöse Lokalisation mit katalytischer Aktivität. In präklinischen Modellen ist die *MET* Exon-14-Skipping-Mutation ein starker, onkogener Treiber.

*MET*Ex14-Skipping wird bei 3-4% der NSCLC-Pat. nachgewiesen. Histologisch dominieren Adenokarzinome, *MET*Ex14-Skipping tritt aber auch in anderen histologischen Formen auf. Das mediane Alter entspricht etwa dem Durchschnittsalter der NSCLC-Pat., Frauen sind etwas häufiger als Männer betroffen [7]. In multivariaten Analysen war *MET*Ex14-Skipping ein unabhängiger, negativer prognostischer Faktor [8].

In der Vergangenheit gab es in der EU keine zugelassene, gezielte Therapie für NSCLC-Pat. mit *MET*Ex14-Skipping. In den USA war Crizotinib seit 2018 auch bei Pat. mit *MET*-Exon-14-Alterationen zugelassen [9]. Die hiesige Situation hatte sich im Februar 2022 durch die Zulassung von Tepotinib geändert [10]. Im April 2022 wurde Capmatinib zugelassen. Der Einsatz der gezielten Inhibitoren ist jetzt Bestandteil der Therapieempfehlungen, siehe Abbildung 1. In der aktuellen S3 Leitlinie wurde der Einsatz von Capmatinib mit einer Soll-Empfehlung konsentiert [2].

Abbildung 1: Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien des NSCLC [1]



Legende: ¹ALK – Anaplastic Lymphoma Kinase; ROS1 – Tyrosinproteinkinase ROS; EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; BRAF V600 – in der Mehrzahl V600E, aber auch andere aktivierende V600 Mutationen; NTRK Alterationen – Genfusionen unter Beteiligung der NTRK-Gene (NTRK1, NTRK2, NTRK3); RET Alterationen – Genfusionen unter Beteiligung von RET; weitere Alterationen: z. B. HER2 Mutationen, KRAS G12C Mutationen, c-MET Exon Alterationen – c-MET 14 Skipping Mutation oder MET Amplifikation; ² siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; ³UC – uncommon mutations, UC I – EGFR TKI-sensitiv Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, spezifische EGFR TKI-sensitiv Exon 20-Insertionen, und Doppelmutationen mit typischen EGFR Mutationen oder TKI-sensitiven uncommon Mutationen; UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen; UC III – nicht EGFR TKI-sensitiv Exon 20 Insertionen; ⁴ALKi – ALK-Inhibitor: Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; ⁵vor allem bei ZNS-Metastasen; ⁶ROSi – ROS1-Inhibitor: Crizotinib, Entrectinib, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; ⁷EGFR-TKI – Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab bzw. Ramucirumab, Osimertinib; ⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁹BRAF-i – BRAF Inhibitor, NTRKi – NTRK Inhibitor, RETi – RET Inhibitor; ¹⁰Diese Indikation wurde 2016 von der FDA gestrichen; ¹¹in der Zulassungsstudie IMpower 150 zu Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab/Atezolizumab waren Pat. mit ALK und EGFR Mutationen eingeschlossen; ¹¹es ist nicht gesichert, ob eine Chemotherapie oder eine Immunchemotherapie die bessere Option in der Erstlinientherapie ist; ¹¹es ist nicht gesichert, ob eine Chemotherapie oder eine Immunchemotherapie die bessere Option in der Erstlinientherapie ist;

Capmatinib ist ein Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver Inhibitor und bindet selektiv an die ATP-Bindestasche des MET-Tyrosinkinase-Rezeptors. Damit wird die Autophosphorylierung verhindert. Daten klinischer Studien beim NSCLC sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Capmatinib in der Therapie von Pat. mit NSCLC und METex14-Skipping

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLR ⁵
Wolf, 2020, 2021 [11]	keine zytotoxische Vortherapie	-	Capmatinib	28	66 ⁶	10,8	20,8
Dossier	nach zytotoxischer Vortherapie	-	Capmatinib	64	44,3 ⁶	4,7	14,8

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Ansprechrate, in %; ³ PFÜ – Progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Neue Therapie**;

4. Dossier und Bewertung von Capmatinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Unklar ist, ob die Art der Vortherapie (Zytostatika, Immuntherapie, Kombinationstherapie) bei einem dominanten Treiber die Effektivität der Therapie beschränkt. Für diese Annahme sehen wir keine ausreichend belastbare Evidenz. Deshalb werden die Empfehlungen in den Leitlinien nicht nach der Art der Vortherapie stratifiziert. Auch deshalb ist die Bildung von 3 Subgruppen in der Zweitlinientherapie schwer nachvollziehbar.

4. 2. Studien

Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von GEOMETRY mono-1, eine internationale, multizentrische, offene Studie bei Pat. mit *METex14*-Skipping. Die Studie hatte 7 Kohorten, zusätzlich 4 Subkohorten:

Kohorte	Subkohorte	Charakterisierung	Vortherapie	N
1	Alle			111
	A	<i>MET</i> -Genkopien (GCN) ≥ 10	Ja	69
	B	<i>MET</i> -Genkopien (GCN) $\geq 6 < 10$	Ja	42
2		<i>MET</i> -Genkopien (GCN) 4-6	Ja	54
3		<i>MET</i> -Genkopien (GCN) < 4	Ja	30
4		unabhängig von <i>MET</i> -GCN	Ja	69
5	Alle		Nein	43
	A	<i>MET</i> -Genkopien (GCN) ≥ 10	Nein	15
	B	unabhängig von <i>MET</i> -GCN	Nein	28
6		<i>MET</i> -GCN ≥ 10 ohne <i>METex14</i> -Skipping-Mutation <i>oder</i> <i>METex14</i> -Skipping-Mutation unabhängig von <i>MET</i> -GCN	Ja	34
7		<i>METex14</i> -Skipping-Mutation unabhängig von <i>MET</i> -GCN	Nein	32

Der Altersmedian in der Gesamtstudie lag bei etwa 70 Jahren. 55% der Studienteilnehmer waren weiblich, 59% waren Nie-Raucher und 80-85% hatten ein Adenokarzinom.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [11].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. Sie war Studienendpunkt in der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit lag in der zulassungsrelevanten Population bei 14,8 Monaten, länger bei Pat. ohne Vortherapie. Ein Plateau zeichnet sich nicht ab.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate

Die Remissionsrate in der größten zulassungsrelevanten Kohorte liegt bei 44%. Komplette Remissionen traten nur in Einzelfällen auf.

4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben in der größten zulassungsrelevanten Kohorte lag bei 4,7 Monaten.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C13 und des EQ-5D erfasst. Im intraindividuellen Vergleich zeigten sich positive Effekte von Capmatinib bei Husten, Dyspnoe und Brustschmerzen. Der Gesundheitszustand bei den symptomatischen Pat. verbesserte sich rasch.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die gesamte, publizierte Population umfasst 364 Pat. Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten bei 13% der Pat. auf. Die häufigsten, klinisch relevanten, schweren Nebenwirkungen waren Ödeme, Übelkeit und Erbrechen. In der Gesamtstudie zu Capmatinib brachen 11% der Pat. die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Aus methodischen Gründen wird der Zusatznutzen als „nicht belegt“ betrachtet.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Capmatinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [12].

ESMO-MCBS v1.1 Capmatinib 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das NSCLC mit *MET*ex14-Skipping ist eine distinkte Tumorentität. Von der Gesamtheit der NSCLC unterscheidet es sich u. a. durch die Histologie (vor allem Adenokarzinome), Geschlecht (>50% Frauen) und die schlechtere Prognose.

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die vergleichende, nicht-randomisierte Studie GEOMETRY mono-1. Diese schloss Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit und ohne Vortherapie ein. Im Dossier werden die Daten der vorbehandelten Pat. entsprechend der Zulassung präsentiert und analysiert.

Capmatinib führte bei den vorbehandelten Pat. zu einer Ansprechrate von 44%, einer Verbesserung der Symptomatik (Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerz), einem medianen progressionsfreien Überleben von 4,7 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 14,8 Monaten. Ein Plateau zeichnet sich in den Überlebenskurven nicht ab.

Im Kontext der anderen Therapieoptionen sind folgende Punkte zu diskutieren:

Bewertung der Endpunkte

Die oben zusammengefassten Daten zeigen eine Wirksamkeit von Capmatinib, insbesondere auch bei der krankheitsbezogenen Symptomatik. Die Ergebnisse wirken besser als bei Pat. mit *MET*ex14-Skipping unter einer empfohlenen Zweitlinientherapie wie Docetaxel Mono.

Vergleich mit anderen, nicht gezielten Therapieoptionen

Der pharmazeutische Unternehmer legt zusätzlich Daten aus einem indirekten Vergleich mit Pat. aus dem Nationalen Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM) vor. Aus diesem Netzwerk liegen Daten von 67 Pat. vor. 21 wurden mit antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln behandelt, die der ZVT entsprechen. 46 Pat. erhielten eine Behandlung nach Standard of Care (SoC). Nach Adjustierung ergeben sich Hinweise auf eine höhere Ansprechrate und eine etwas längere Gesamtüberlebenszeit unter Capmatinib.

In einem weiteren, publizierten Vergleich mit Daten aus der Flatiron-Datenbank zeigte sich eine längere progressionsfreie Überlebenszeit zugunsten von Capmatinib [13].

Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen

ZNS-Metastasen treten bei 20-40% der Pat. mit NSCLC im Stadium IV auf. In den verschiedenen Kohorten von GEOMETRY mono-1 lagen die Raten zwischen 11 und 23% [11]. Nach den publizierten Daten sprachen 7 von 13 Pat. auf die Behandlung mit Capmatinib an, 4 Pat. erreichten eine komplette Remission.

Nebenwirkungen - Arzneimittelinteraktionen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist nicht sehr hoch. Das Nebenwirkungsspektrum ist spezifisch, auch das verzögerte Auftreten von Nebenwirkungen relevant. Ein Teil der Nebenwirkungen im Schweregrad 3/4 betrifft nur erhöhte Laborwerte ohne klinische Symptomatik.

Capmatinib wird über CYP3A4 metabolisiert. Bei Gesunden erhöhte die gleichzeitige Aufnahme mit einem starken CYP3A4-Inhibitor die AUC_{inf} von Capmatinib um etwa 40%, während die gleichzeitige Aufnahme mit einem starken Induktor die AUC_{inf} um bis zu über 60% verringerte. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP-Induktoren sowie -Inhibitoren ist zu vermeiden.

Darüber hinaus gibt es Interaktionen über P-Glykoprotein (P-gp) und das Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Wenn Capmatinib gemeinsam mit P-gp- oder BCRP-Substraten angewendet wird, die eine geringe therapeutische Breite haben, kann eine Verminderung der Dosis des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels erforderlich sein.

Capmatinib ist das zweite, gezielt wirksame Arzneimittel beim NSCLC mit *MET*ex14-Skipping. Die aktuell vorliegenden Daten zeigen Ansprech- und Überlebensraten, die über den Erwartungen liegen. Sinnvoll ist ein Einsatz von Capmatinib nach Immunchemotherapie, sofern keine Kontraindikationen gegenüber einer Standardtherapie vorliegen. Daten zum Vergleich mit Tepotinib liegen nicht vor.

7. Literatur

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer NSCLC: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25 Suppl3:iii27-39, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdu199](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu199)
4. Non-small lung cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2022. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
5. Salgia R, Sattler M, Scheele J et al.: The promise of selective MET inhibitors in non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping. Cancer Treat Rev 87:102022, 2020. DOI: [10.1016/j.ctrv.2020.102022](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102022)
6. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, 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 5:850–859, 2015. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-15-0285](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0285)
7. Schrock AB, Frampton GM, Suh J et al.: Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. J Thorac Oncol 11:1493-1502, 2016. DOI: [10.1016/j.jtho.2016.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.06.004)
8. Tong JH, Yeung SF, Chan AWH 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 22: 3048-3056, 2016. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-15-2061](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2061)
9. Drilon A, Clark JW, Weiss J et al.: Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. Nature Medicine 26: 47-51, 2020. DOI: [10.1038/s41591-019-0716-8](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0716-8)
10. 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 383: 931-943, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2004407](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004407)
11. 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 383: 944-957, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2002787](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002787)
12. https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-score-cards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=&mcbs_score_cards_form%5Btested-agent%5D=Capmatinib
13. Wolf J, Neal JW, Mansfield AS et al.: Comparison of clinical outcomes of patients with MET Δ ex14 NSCLC treated with first-line capmatinib in the GEOMETRY mono-1 study with those of a cohort of real-world patients. Ann Oncol 31 suppl 4, S863; 1346P, Sept. 2020. :<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1660>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Martin Faehling (Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Esslingen), Dr. Andreas Frille (Universitätsklinikum

Leipzig, Med. Klinik II, Bereich Pneumologie, Leipzig), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. med. Sylvia Gütz (Ev. Diakonissenkrankenhaus Leipzig), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München), PD Dr. Niels Reinmuth (Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie, Gauting), Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.