Sociedad Española de Oncología Médica | SEOM

1. TÍTULO

Informe SEOM de evaluación de Tepotinib para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) avanzado que presentan la mutación en el gen del factor de transición epitelial-mesenquimal (*METex14*) tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Tepotinib (Tepmetko) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CNMP avanzado que presentan la mutación en el gen del factor de transición epitelial-mesenquimal *(METex14)* tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino a la dosis de 500 mg (450 mg de principio activo) al día hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad.

El 03 de febrero de 2021, la Administración norteamericana de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó Tepotinib para pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico con presencia de la mutación en el gen *METex14* en base a los resultados del estudio VISION (1,2). El 16 de diciembre de 2021, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) adoptó una opinión positiva en la que recomendaba esta estrategia de tratamiento para pacientes con CNMP avanzado y presencia de *METex14* tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino, con una puntuación de 3 en la escala ESMO (v1.1) de valoración de beneficio clínico (3).

En la actualidad, Tepotinib está incluído en las guías de tratamiento de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO-NCCN) (4,5), no así en la última guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (6).

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Mayo de 2022

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón supone la primera causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. En España, representa el 12% de todas las neoplasias malignas y el 20% de la mortalidad, siendo el tabaco su principal causa responsable (7,8).

Las alteraciones del proto-oncogén *MET* inducen crecimiento tumoral a través de un incremento en la proliferación celular, supervivencia, invasión y desarrollo de metástasis mediado por las vías de señalización *RAS-RAF y PI3K*. La pérdida de trascripción del exón 14 de *MET* puede deberse a mutaciones puntuales (más frecuente), inserciones o deleciones, pudiendo ser detectadas en biopsia tisular y/o biopsia líquida mediante RT-PCR y/o NGS (9,10).

El cáncer de pulmón con presencia de la mutación en el exón 14 de *MET* constituye el 3-4% del CNMP. Esta alteración molecular suele ser excluyente a la presencia de otras alteraciones genómicas potencialmente drogables (*EGFR, ALK, ROS-1, BRAF*) y predomina en pacientes con edad ≥70 años, CNMP con subtipo histológico de adenocarcinoma, característicamente asociado a un patrón sarcomatoide, con un 40% de presencia de enfermedad cerebral, todos ellos factores que condicionan un mal pronóstico para esta población (11,12).

El tratamiento de elección de estos pacientes cuyo diagnóstico acontece en estadio localmente avanzado no candidato a tratamiento de quimiorradioterapia radical y/o metastásico viene condicionado en base a la expresión de *PD-L1*. En pacientes altos expresores (*PD-L1* ≥50%), independientemente del subtipo histológico y sin presencia de mutación de *EGFR* y translocaciones de *ALK/ROS-1*, Pembrolizumab (13) y Atezolizumab (14) han demostrado una mayor supervivencia global en comparación con quimioterapia basada en platino, con mejor perfil de tolerancia y calidad de vida de los pacientes.

La combinación de quimioterapia e inmunoterapia (KEYNOTE 189, KEYNOTE 407, IMpower 150, IMpower 130, IMpower 131, IMpower 132, CheckMate 9LA, POSEIDON, EMPOWER-Lung 3), ha demostrado también un beneficio en tasa de respuesta, supervivencia global y un perfil de toxicidad manejable sin detrimento en la calidad de vida frente a la quimioterapia, en ambos subtipos histológicos (escamoso y adenocarcinoma), independientemente de la expresión de *PD-L1* (15-19).

Capmatinib (Tabrecta) ha sido el primer inhibidor selectivo oral aprobado por la FDA para pacientes con CNMP portadores de la mutación en *METex14,* detectado mediante NGS Foundation One*,* a la dosis de 400 mg dos veces al día hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad en base a los resultados del estudio GEOMETRY Mono-1 (20). Capmatinib demostró una tasa de respuesta del 68% en pacientes no tratados previamente (n=28) con una duración de respuesta de 12.6 meses, siendo la respuesta del 41% con una duración de 9.7 meses en población previamente tratada (n=69), incluyendo actividad preliminar en pacientes con afectación cerebral. El perfil de toxicidad más frecuentemente descrito consistió en edema periférico (52%), toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos, 36%), astenia (32%), anorexia (21%) y

disnea (sobre todo, enfermedad pulmonar intersticial-24%). Los efectos adversos severos fueron del 51%, con una tasa de discontinuación del 16%.

Nuevas estrategias de tratamiento son necesarias en este escenario para pacientes con CNMP localmente avanzado y/o metastásico, portadores de la mutación *METex14* tras la progresión a tratamiento de primera línea con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino en el contexto de Europa, donde sólo Crizotinib, inhibidor de *ALK-ROS-1* y no selectivo de *MET*, tiene datos de eficacia en este perfil de pacientes, aunque sin precio de reembolso para esta indicación en España. En el estudio PROFILE 1001, Crizotinib demostró una tasa de respuesta del 32% con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 7,3 meses en los 65 pacientes incluídos.

5. EFICACIA

El estudio de fase II VISION es un ensayo clínico de fase II, abierto, multicohorte, que se desarrolló para evaluar la eficacia y el perfil de seguridad de Tepotinib en pacientes con CNMP avanzado portadores de alteraciones en *MET*. Los pacientes con mutaciones en el exón 14 de *MET* fueron incluídos en la cohorte A y los pacientes con amplificación de *MET* fueron incluídos en la cohorte B. La cohorte C fue un análisis confirmatorio de los pacientes de la cohorte A (Figura 1).

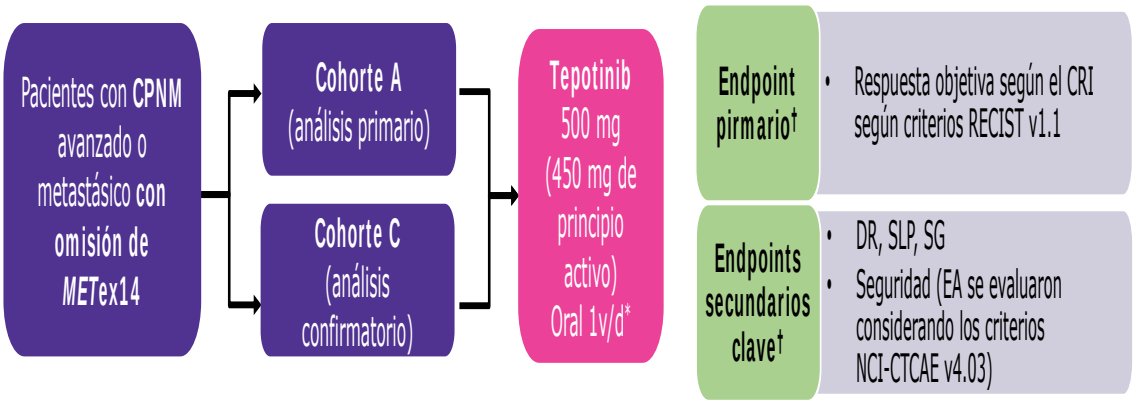

Figura 1: Diseño y objetivos del estudio VISION (22).

El objetivo principal del estudio fue la tasa de respuesta objetiva en base a criterios RECIST 1.1. por un comité revisor independiente al equipo investigador. Los objetivos secundarios esenciales fueron la tasa de respuesta por investigador, duración de la respuesta, SLP y supervivencia global (SG). Asímismo, se analizaron el perfil de seguridad y calidad de vida (en base a los cuestionarios EORTC QLQ-LC-13, EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L), con un análisis exploratorio de depleción de la mutación de *MET*ex14 en sangre periférica (cfDNA) por NGS (Guardant360).

La población del estudio incluyó pacientes ≥18 años, CNMP confirmado histológica o citológicamente, con mutación en el exón 14 de *MET* detectada mediante biopsia líquida (cfDNA, Guardant360) y/o biopsia tisular (ARN, Oncomine Focus 52 genes), <= 2 líneas de tratamiento previo (inmunoterapia permitida), enfermedad medible según criterios RECIST 1.1. y ECOG PS 0-1. Se incluyeron pacientes con enfermedad cerebral asintomática y/o sintomática previamente tratada y estable. Los principales criterios de exclusión fueron tumores portadores de mutaciones de *EGFR* o translocaciones de *ALK*, uso previo de inhibidores de *MET* y metástasis cerebrales sintomáticas (definidas como inestabilidad neurológica, afectación leptomeníngea, necesidad de aumento de corticoides o tratamiento con radiocirugía esteroatáxica en las dos semanas previas a la inclusión del estudio, así como la necesidad de cualquier otro tratamiento para enfermedad cerebral en las 4 semanas previas).

Se definieron tres grupos de análisis para evaluar la eficacia de forma independiente: el grupo de biopsia tisular, el grupo de biopsia líquida y el grupo combinado (tisular y/o líquida). Asímismo, se ha realizado una evaluación retrospectiva de la respuesta intracraneal utilizando los criterios RANO-BM en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central (SNC) medible.

En el análisis de eficacia de la totalidad de la población (cohortes A y C), 275 pacientes fueron incluídos (137 pacientes no tratados previamente y 138 pacientes previamente tratados). La edad media fue de 72.4 años (rango: 41-94), sin predominio de sexo masculino versus femenino, raza caucásica (66,9%), un 46,5% tenía historia previa de tabaquismo, adenocarcinoma (80%) y un 18,5% tenía enfermedad cerebral (Tabla 1).

Baseline characteristics		Treatment-naïve (n=137)	Previously treated (n=138)	Overall (N=275)
Median age, years (range)		74.6 (47–94)	70.9 (41–89)	72.4 (41–94)
Sex, %	Male/Female	49.6/50.4	48.6/51.4	49.1/50.9
Race*, %	White/Asian	78.8/19.7	55.1/37.7	66.9/28.7
ECOG PS, %	0/1	29.9/69.3	25.4/74.6	27.6/72.0
Smoking history†, %	Yes/No	53.3/46.0	39.8/53.6	46.5/49.8
Histology, %	Adenocarcinoma	79.6	80.4	80.0
Brain metastases at baseline‡, %		17.5	19.6	18.5

Tabla 1: Características basales de la población con mutación de *METex14* (23).

Como objetivo primario del estudio, la tasa de respuesta fue del 49,1% para la totalidad de la población, resultando del 54% para la población sin tratamiento previo y del 44,2% para los pretratados.

Como objetivos secundarios, la duración de la respuesta para la población global fue de 13.8 meses (32.7 meses para pacientes sin tratamiento previo versus 11.1 meses para pacientes pretratados) con una mediana de SLP de 10.8 meses (10.4 meses versus 11 meses, sin tratamiento y pretratados respectivamente) (Tabla 2).

Eficacia	**Población sin tratamiento (n=137)**	**Población pretratada (n=138)**	**Total (n=275)**
Tasa de respuesta (%)	54	44.2	49.1
Duración de respuesta (meses)	32.7	11.1	13.8
SLP (meses)	10.4	11	10.8

Tabla 2: Eficacia de Tepotinib medida como tasa de respuesta, duración de respuesta y SLP.

El 18.5% de los pacientes incluídos (51 pacientes) tenía enfermedad cerebral. En esta población, la tasa de respuesta según criterios RECIST 1.1. fue del 52.9%, con una duración de respuesta de 9 meses y una mediana de SLP de 8.5 meses. En la evaluación retrospectiva de la respuesta intracraneal utilizando los criterios RANO-BM (n=15 pacientes) en pacientes con enfermedad del SNC medible, en 13/15 pacientes se observó control intracraneal de la enfermedad y 5/7 pacientes obtuvieron respuesta intracraneal (24,25), teniendo en cuenta que 12/15 pacientes habían recibido radioterapia previa.

En el análisis de eficacia de los pacientes según la detección de *METex14* en biopsia tisular (n=174) y/o biopsia líquida (n=159), no se observaron diferencias en tasa de respuesta, duración de la respuesta, SLP y SG (26), ni en la población sin tratamiento previo ni previamente tratada (Tabla 3).

Eficacia	Biopsia Líquida Población no pretratada (n=81)	Biopsia Líquida Población pretratado (n=78)	Biopsia Tisular Población no pretratada (n=86)	Biopsia Tisular Población pretratada (n=88)
Tasa de Respuesta (%)	54.3	43.6	54.7	47.7
Duración de respuesta (meses)	13.8	11.1	32.7	10.1
SLP (meses)	8.5	8.3	15.3	11.1
SG (meses)	15.1	19.9	29.7	22.3

Tabla 3: Eficacia de Tepotinib según detección de *METex14* en biopsia líquida y/o tisular.

La tasa de cumplimiento de las escalas de valoración de calidad de vida fue del 88% a las 12 semanas de inicio de tratamiento. Se observó una mejoría sintomática en la reducción de la tos y estabilidad de la disnea y dolor torácico en la escala EORTC QLQ-LC13, así como una estabilidad de la calidad de vida desde un punto de vista funcional en la escala EORTC QLQ-C30 (Figura 2) (27).

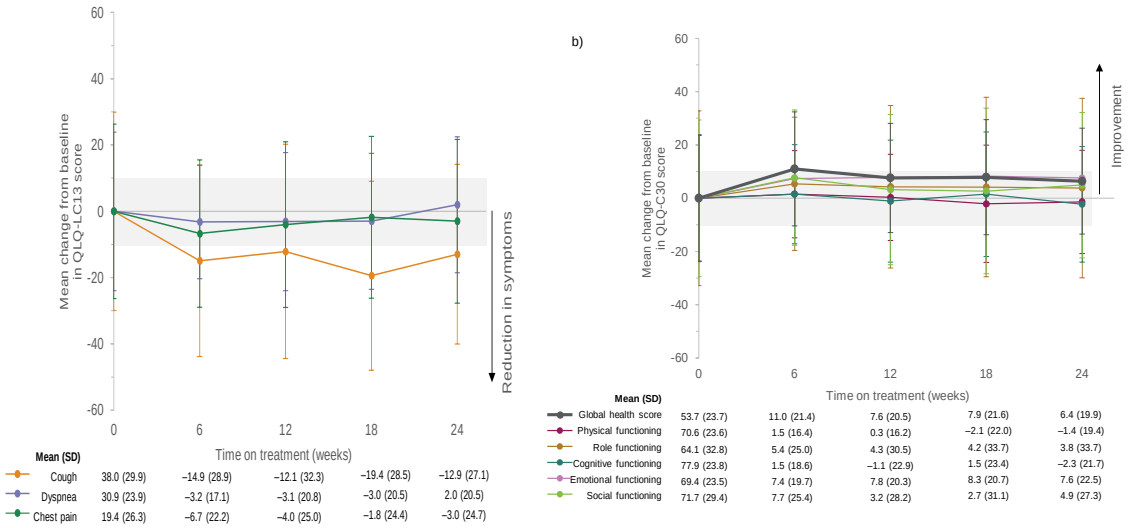

Figura 2. Análisis de calidad de vida medido por las escalas EORTC QLQ-LC13 y EORTC QLQ-C30.

Finalmente, en el análisis exploratorio de depleción de *MET*ex14 en sangre periférica (cfDNA) por NGS (Guardant360), 34/51 (64%) pacientes tuvieron respuesta a Tepotinib (27 pacientes con respuesta completa y 7 pacientes con respuesta profunda, definida como un descenso de *MET*ex14 en cfDNA >75% pero <100%), observándose una correlación con la respuesta radiológica del 71%.

Datos recientes de la actividad de Tepotinib en pacientes de la vida real han sido presentados. La experiencia de Reino Unido de 15 pacientes (10 de ellos sin tratamiento previo) con CNMP estadio IV tratados en el programa de uso compasivo demostró, en una población de características clínicas similares a lo previamente publicado, una tasa de respuesta del 70% en pacientes no tratados previamente (28).

6. SEGURIDAD

El análisis de toxicidad del estudio VISION en la cohorte A (152 pacientes) reportó efectos adversos relacionados con Tepotinib en el 89% de los pacientes (2). La toxicidad más frecuentemente reportada fue el edema periférico (63%), náuseas y vómitos (24%) y los trastornos analíticos como elevación de niveles de creatinina (18%), hipoalbuminemia (16%) y elevación de lipasa (9%). Le siguieron, con frecuencia <10%, la astenia, anorexia, derrame pleural, alopecia y transaminitis (Tabla 4).

Adverse Events	Safety Population (N=152)			
	All Grades	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4
	number of patients (percent)			
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

Tabla 4: Perfil de toxicidad de Tepotinib en cohorte A del estudio VISION.

Esta toxicidad resultó grado 3 o mayor según los criterios CTCAE v.4 en el 28% de los pacientes, siendo la más usual el edema periférico (7%), elevación de lipasa y derrame pleural (3% en ambos casos).

El tiempo medio desde el inicio de tratamiento de Tepotinib hasta la aparición de toxicidad fue de 3 a 11 semanas, incrementándose a 10-27 semanas para efectos adversos severos.

La toxicidad descrita condicionó una necesidad de reducción de dosis en el 33% de los pacientes y una tasa de discontinuación permanente del 11%. Las principales causas de ambos eventos fueron el edema periférico, derrame pleural y/o disnea. Sólo fue reportada una toxicidad grado 5 o muerte tóxica relacionada en una paciente mujer de 79 años con insuficiencia respiratoria secundaria a enfermedad pulmonar intersticial.

El análisis de seguridad incluyendo a la población de la cohorte C (291 pacientes) corroboró los datos previamente expuestos (23): un 29,6% de los pacientes desarrollaron toxicidad de grado 3 ó mayor, siendo el edema periférico el 60% de ellas. El tiempo medio de instauración del edema fue de 8 semanas, con un tiempo medio a su resolución de 67 semanas. La tasa de reducción de dosis fue del 30.9% con una necesidad de discontinuación terapéutica definitiva del 14.1% (Tabla 5).

TRAE, n (%)	Overall (N=291)
Any grade	264 (90.7)
Grade ≥3	86 (29.6)
Leading to dose reduction	90 (30.9)
Leading to temporary interruption	114 (39.2)
Leading to permanent discontinuation	41 (14.1)

TRAEs (any grade) occurring in ≥10% of all patients	
TRAE, n (%)	**Overall (N=291)**
Peripheral edema	175 (60.1)
Nausea	66 (22.7)
Diarrhea	62 (21.3)
Blood creatinine increase	57 (19.6)
Hypoalbuminemia	55 (18.9)

Tabla 5: Perfil de toxicidad de Tepotinib en la población global (cohortes A y C).

La incidencia de efectos adversos severos fue mayor (33.9% versus 18.5%) en el análisis por subgrupos de pacientes ≥75 años (109 pacientes) versus <75 años (146 pacientes), así como la probabilidad de reducción de dosis (33.9% versus 23.3%) y discontinuación permanente (14.7% versus 7.5%). No se describió un aumento de transaminitis ni disnea secundaria a enfermedad pulmonar intersticial en pacientes pretratados con inmunoterapia. Tampoco se describieron efectos adversos relacionados con Covid-19 en el momento del análisis (25,29).

Asímismo, la incidencia de efectos adversos de severidad fue similar entre los pacientes tratados en la cohorte de biopsia tisular y/o líquida, aunque resultó mayor la toxicidad global para la población tratada con Tepotinib con *MET*ex14 detectado en biopsia líquida, sugiriendo que se trataba de pacientes con mayor carga de enfermedad y peor calidad de vida (26).

Patient-reported outcomes, mean (SD)	L+ (n=159)	T+ (n=174)
EORTC QLQ-LC13 symptom scores		
Lower scores indicate milder symptoms (scale 0–100)		
Cough	35.8 (30.10)	32.7 (27.72)
Dyspnea	30.1 (25.39)	25.5 (21.97)
Chest pain	19.3 (27.16)	20.9 (29.51)
EORTC QLQ-LC30 patient functioning scales		
Higher scores indicate greater function (scale 0–100)		
Global health score	52.5 (24.78)	58.6 (23.49)
Functional scales:		
Physical	67.7 (26.90)	70.7 (24.18)
Role	62.6 (33.30)	69.6 (31.13)
Cognitive	80.1 (23.26)	80.6 (21.90)
Emotional	71.1 (23.76)	74.3 (22.70)
Social	70.7 (30.71)	75.9 (26.97)
EQ-5D-5L		
Higher scores indicate greater function (scale 0–100)		
VAS	61 (21.7)	64 (19.8)

Tabla 6: Calidad de vida de los pacientes según *MET*ex14 detectado en biopsia tisular versus biopsia líquida.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO

Tepotinib (Tepmetko) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CNMP avanzado que presentan la mutación en el gen del factor de transición epitelial-mesenquimal (*METex14*) tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad.

El 03 de febrero de 2021, la Administración norteamericana de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó Tepotinib para pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico con presencia de la mutación en el gen *METex14* en base a los resultados del estudio VISION (1,2). El 16 de febrero de 2022, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aprobado esta estrategia de tratamiento para pacientes con CNMP avanzado y presencia de *METex14* tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino, con una puntuación de 3 en la escala ESMO (v1.1) de valoración de beneficio clínico (3).

8. DISCUSIÓN

Tepotinib representa una nueva opción de tratamiento para pacientes con cáncer de pulmón avanzado que presentan mutación en el exón 14 de *MET* en progresión a tratamiento con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino, población que representa sólo el 3-4% del CNMP y que tiene múltiples características de mal pronóstico (edad de presentación avanzada, histología predominante de adenocarcinoma con diferenciación sarcomatoide y mala respuesta a la inmunoterapia +/- quimioterapia), con tasas muy pobres de respuesta (10,7%) y SLP (1,9 meses) en este contexto (30).

En el estudio VISION, Tepotinib aportó una tasa de respuesta del 44.2%, una duración de la respuesta de 11.1 meses y una SLP de 11 meses en población pretratada, incluyendo a pacientes con enfermedad cerebral asintomática y/o previamente tratada y estable, con un perfil de seguridad aceptable y sin detrimento en la calidad de vida, independientemente de la detección de la mutación del exón 14 de *MET* en biopsia tisular y/o biopsia líquida. Los datos preliminares de SG ofrecen una supervivencia entre 19.9-22.3 meses en este contexto, aumentando a 15.1-29.7 meses para los pacientes sin tratamiento previo.

Dos opciones de tratamiento dirigido están actualmente aprobadas por FDA y/o EMA en este escenario. Capmatinib está aprobado desde el 06 de mayo de 2020 por la FDA para pacientes con CNMP portadores de la mutación en *METex14,* con una tasa de respuesta del 41%, una duración de respuesta de

9.7 meses y una SLP de 5.4 meses en población previamente tratada, con un perfil de toxicidad similar a lo descrito con Tepotinib. Tepotinib está también aprobado por FDA desde el 03 de febrero de 2021 y ha sido recientemente aprobado por EMA en base a los datos del estudio VISION. Sin embargo, sólo Crizotinib, fármaco comercializado y aprobado en España para la primera línea de pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico portadores de *ALK* y/o *ROS-1,* podría ser considerado para su uso en España con datos de eficacia en pacientes pretratados portadores de alteraciones de *MET* (no sólo mutación en exón14) del 32% y una SLP de 7,3 meses, aunque sin precio de reembolso para esta indicación.

Dada la ausencia de estudios randomizados comparativos, tanto en el contexto de la primera línea como en población pretratada, los datos de Tepotinib en el estudio VISION (primer inhibidor selectivo aprobado por la EMA) y la ausencia de alternativas terapéuticas aprobadas en España, avalan la propuesta de indicación de Tepotinib en monoterapia para el tratamiento de pacientes con CNMP avanzado que presentan la mutación en el exón 14 de *MET*, detectada en biopsia tisular y/o líquida, tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-tepotinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer
2. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in NSCLC with *MET* exon 14 skipping mutations. N Engl J Med 2020; 383: 931-943.
3. https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-253-1
4. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29(Suppl 4): iv192-iv237 (updated 2020)
5. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/nscl.pdf
6. Majem M, Juan O, Insa A, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol 2019; 21: 3-17.
7. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63(1):11-30.
8. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clinic proceedings 2019; 94(8):1623-40.
9. Cortot AB, Kherrouche Z, Descarpen- tries C, et al. Exon 14 deleted *MET* recep- tor as a new biomarker and target in can- cers. J Natl Cancer Inst 2017;109(5): djw262.
10. 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 2015; 5: 850-9.

11. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, 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: 721-30.
12. Tong JH, Yeung SF, Chan AW, 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: 3048-56.
13. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for *PD-L1*-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1823-1833.
14. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First- Line Treatment of *PD-L1*-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med 2020; 383(14):1328-1339.
15. Sezer A, Kilickap S, Gumus M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with *PD-L1* of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet 2021; 397:592-604.
16. Tun AM, Thein KZ, Thein WL, et al. Checkpoint inhibitors plus chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Future Sci.OA 2019; 5(9): FSO421.
17. Paz Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021
18. Johnson ML, Cho BC, Luft A, et al. Durvalumab ± Tremelimumab + Chemotherapy as First-Line Treatment for mNSCLC: Results from the Phase 3 POSEIDON Study. IASLC 2021 (PL02.01).
19. Gogishvili M, Melkedze T, Makharadze T, et al. EMPOWER-Lung 3: Cemiplimab in combination with platinum doublet chemotherapy for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2021 (LBA51).
20. Wolf J, Seto T, Han J-Y, et al. Capmatinib in *MET* Exon 14–Mutated or MET-Amplified Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2020; 383; 944-957.
21. Drilon A, Clark JW, Weiss J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a *MET* exon 14 alteration. Nat Med 2020; 26: 47-51.
22. Viteri S, Iranzo P, Paz Ares L, et al. Eficacia y actividad intracraneal de tepotinib en pacientes con CPNM con omisión del exón 14 de *MET* en el estudio VISION. SEOM 2021 (Poster 33).
23. Thomas M, Reinmuth N, Wermke M, et al. Tepotinib in patients with *MET* exon 14 skipping NSCLC: interim analysis of VISION cohorts A and C. DGHO (abstract 52).
24. Yang J, Paik P, Ma R, et al. Tepotinib in patients with advanced NSCLC with *METex14* skipping: overall efficacy and intracraneal activity from the VISION study. CSCO 2021.
25. Le X, Sakai H, Felip E, et al. Tepotinib efficacy and safety in patients with *MET* exon 14 skipping NSCLC: outcomes in patient subgroups from the VISION study with relevance for clinical practice. Clin Cancer Res 2022; 28(6): 1117-1126.

26. Felip E, Garassino MC, Sakai H, et al. Tepotinib in patients with *MET* exon 14 skipping NSCLC as identified by liquido r tissue biopsy. IASLC 2021 (abstract 170).
27. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in NSCLC with *MET* exon 14 skipping mutations. N Engl J Med 2020; 383: 931-943 (Supplementary Appendix, Figure S8).
28. Cui W, Brown N, Brown V, et al. Tepotinib in patients with *MET* exon 14 skipping NSCLC: results from the VISION study and local UK experience. BTOG 2022.
29. Garassino MC, Felip E, Sakai H, et al. Efficacy and safety of tepotinib in patients with advanced age: VISION subgroup analysis of patients with *MET* exon 14 skipping NSCLC. ESMO 2021 (Poster 1254).
30. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, 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.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales, como consultor y recibido soporte de viaje y estancia para la asistencia de reuniones científicas por parte de Roche, Merck Serono, Pfizer, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, MSD Oncology, Janssen, Takeda y Eli Lilly.